

**I. LECZENIE DEPRESJI W FAZIE OSTREJ  
I W OKRESIE  
STABILIZACJI POPRAWY**



## 1. ZABURZENIA AFEKTYWNE JEDNOBIEGUNOWE (ZABURZENIA DEPRESYJNE NAWRACAJĄCE)

### 1.1. Wstęp

Zaburzenia afektywne jednobiegunowe (CHAJ) charakteryzują się występowaniem wyłącznie depresji, bez epizodów maniakalnych, mieszanych lub hypomaniakalnych. Kryterium to odróżnia je od grupy zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD). Wśród CHAJ można wyróżnić trzy główne grupy diagnostyczne (DSM-IV, APA 1994) (odpowiadająca terminologia diagnostyczna ICD-10, podawana jest w nawiasach; WHO 1992):

- epizod dużej depresji (MDD) – pojedynczy epizod lub zaburzenia nawracające (ICD-10; epizod depresji lub nawracające zaburzenia o typie depresji),
- zaburzenia dystymiczne (ICD-10: dystymia) i inne przewlekłe zaburzenia o typie depresji (MDD z niepełną remisją i przewlekłe duże depresje MDD) (więcej szczegółów w cz. 2), oraz
- „depresje podprogowe” (depresja niesprecyzowana (NOS) łącznie z łagodnymi depresjami (MinD), nawracające krótkie depresje (RBD) oraz depresja symptomatyczna z niepełnymi objawami (SSD) (ICD-10: epizod depresji, nieokreślony, nieokreślone zaburzenia nastroju oraz inne zaburzenia nastroju, nawracające krótkie zaburzenia o typie depresji) (więcej szczegółów w cz. 2).

Duża depresja (MDD) jest najczęściej badana w grupie zaburzeń CHAJ. Dlatego też poniższe zalecenia będą się skupiać na leczeniu ostrej fazy, leczeniu stabilizującym i podtrzymującym (cz. 2) w CHAJ. Wskazania do postępowania w innych przewlekłych zaburzeniach depresyjnych i „depresjach podprogowych” zawarte są w cz. 2.

### 1.2. Cel i przewidywany odbiorca niniejszych standardów

Niniejsze standardy przedstawiają obecny stan wiedzy na temat leczenia CHAJ, są oparte na dowodach skuteczności postępowania leczniczego. Opracowane zostały przez autorów, którzy uzgodnili opinie 50 naukowców i klinicystów z wielu państw stowarzyszonych w WFSBP. Celem opracowania niniejszych wskazówek był systematyczny przegląd wszelkich dostępnych wniosków odnoszących się do leczenia CHAJ oraz przedstawienie zaleceń wynikających z doświadczenia klinicznego i badań naukowych. Intencją również było zestawienie opinii cieszących się uznaniem ekspertów na temat najnowszych metod postępowania w tych stanach. Standardy niniejsze mają sprostać oczekiwaniom wszystkich lekarzy

leczących osoby z powyższymi zaburzeniami. Głównie zajmować się będziemy biologicznym (somatycznym) postępowaniem medycznym w odniesieniu do osób dorosłych (np. przy użyciu leków przeciwdepresyjnych, środków hormonalnych, elektrowstrząsów i terapii światłem), choć także, lecz w niewielkim stopniu, dzieci, młodzieży i osób w starszym wieku. Nie poruszamy problemu zaburzeń depresyjnych jakie pojawiają się w chorobie afektywnej dwubiegunowej (zaburzenia te są przedmiotem osobnych wskazań WFSBP).

Choć psychoterapeutyczna interwencja lecznicza pojawia się marginalnie, podajemy w wykazie piśmiennictwa pozycje omawiające ten temat.

Ponieważ dostępność środków farmakologicznych, jak i postępowania diagnostycznego jest znacznie zróżnicowana w różnych państwach, autorzy przedstawiają kilka opcji leczenia.

### 1.3. Źródła informacji

W opracowaniu wskazówek postępowania wykorzystano informacje z następujących źródeł: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Depression Guidelines Panel (1993), AHCPR Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies (1999), American Psychiatric Association (APA) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Revision (2000), British Association for Psychopharmacology Revised Guidelines for Treating Depressive Disorders (Anderson i in. 2000), Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT, Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders (2000), Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder (Lam i Levitt 1999), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN, Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Affective Erkrankungen (2000), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Depressive Disorders (1998), The Cochrane Library, metaanalizy skuteczności leczenia depresji zawarte w bazie danych Medline (do sierpnia 2001), artykuły przeglądowe cytowane w Medline i podręcznikach, opinie autorów i członków Grupy Zaburzeń Afektywnych WFSBP. Wykorzystano publikacje z czasopism anglojęzycznych, które ukazywały się przed sierpniem 2001.

### 1.4. Klasyfikacja standardów w oparciu o wyniki badań

Wyniki badań zsumowano i podzielono na kategorie w celu zwiększenia ich obiektywizmu (Shekelle i in. 1999). Każde zalecenie oceniano na podstawie liczby dowodów o jego skuteczności, bezpieczeństwie i dostępności<sup>1</sup>. Jednak koszt nakła-

<sup>1</sup> Należy podkreślić, że stopniowana ocena skuteczności ma swoje ograniczenia. Moc każdego zlecenia odzwierciedla dowody naukowe na jakich jest ono oparte, a nie jego wagę.

dów dziennych na leczenie nie był rozważany ze względu na zmienność kosztów leczenia w różnych miejscach globu. Zastosowano cztery kategorie dowodów:

*Poziom A:* Pewne dowody oparte na wynikach badań. Poziom ten został osiągnięty jeśli potwierdzono skuteczność leku w przynajmniej 3 dużych badaniach kontrolowanych (z podwójnie ślepą próbą) z doborem losowym (RCT). Ponadto przynajmniej jedno z tych badań musi być próbą z grupą kontrolną z placebo.

*Poziom B:* Wystarczające dowody oparte na badaniach. Ten poziom zawiera dowody skuteczności pochodzące z przynajmniej 2 dużych badań w podwójnie ślepej próbie z doborem losowym (mogą to być 2 albo więcej niż 2 porównania z lekiem referencyjnym lub jedno z lekiem referencyjnym i jedno z placebo) lub jednego dużego badania z doborem losowym w podwójnie ślepej próbie (z kontrolą placebo lub z lekiem standardowym) i jedno lub więcej prospektywnych dużych badań otwartych, naturalistycznych (wielkość próby  $\geq 50$  uczestników).

*Poziom C:* Minimalne dowody skuteczności. Ten poziom został osiągnięty jeśli stwierdzono skuteczność w jednej próbie z doborem losowym podwójnie ślepej z lekiem referencyjnym i jednego badania otwartego (wielkość próby  $\geq 10$  uczestników), lub przynajmniej w 2 badaniach prospektywnych otwartych (wielkość próby  $\geq 10$  uczestników).

*Poziom D:* Oparty na opinii ekspertów (autorów i członków WFSBP Task Force on Unipolar Depression) i potwierdzony co najmniej jednym badaniem prospektywnym otwartym (wielkość próby  $\geq 10$  uczestników).

*Poziom braku dowodów:* Opinia ekspertów dotycząca ogólnych procedur i zasad leczenia.

## 1.5. Epidemiologia i przebieg dużych depresji (MDD)

MDD jest poważnym zaburzeniem nastroju, cechującym się znacznym rozpowszechnieniem i dużą przedwczesną umieralnością, występującym u osób w każdym wieku i bez względu na rasę.

Prowadzone na całym świecie, podjęte przez WHO, badania wykazały różnice kosztów depresji w różnych krajach i regionach, lecz charakter zaburzeń depresyjnych jest zadziwiająco podobny na całym globie (Murray i Lopez 1997a, 1997b). MDD cechuje się pojedynczymi lub nawracającymi epizodami depresji (MDE). Główną cechą epizodu dużej depresji stanowi trwające przez 2 tygodnie obniżenie podstawowego nastroju z towarzyszącymi zaburzeniami neurowegetatywnymi (apetytu, snu, z utratą masy ciała), aktywności psychomotorycznej (tj. utrata energii, podniecenie), poznawczymi (poczucie małej wartości, winy, depresyjna ocena przeszłości i przyszłości) niepokojem i myślami samobójczymi (tab. 1). Rozpowszechnienie MDD jest w ciągu życia szacowane na ok. 16,1% (zakres 4,4–18) (Wittchen 2000). Pojawia się u 5% do 10% populacji dorosłej w każdym roku; kobiety stanowią grupę wyższego ryzyka (stosunek kobiet do mężczyzn 2:1) (Regier i in. 1993, Kessler i in. 1994, Picinelli i Gomez-Homen

Tabela 1. Leki przeciwdepresyjne: mechanizmy działania i dawkowanie

Mechanizm działania\* dawka

| Leki                              | Dawka dobową w mg                                                       |            |             | Stężenie terapeutyczne ng/mL** |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|--------------------------------|
|                                   | podstawowa                                                              | początkowa | standardowa |                                |
| Trójpierścieniowe                 |                                                                         |            |             |                                |
| amitryptylina                     | NRI>SRI                                                                 | 25–50      | 100–300     | 80–250                         |
| klomipramina                      | SRI>NRI                                                                 | 25–50      | 100–250     |                                |
| dezipramina                       | NRI                                                                     | 25–50      | 100–300     | 125–300                        |
| dibenzepina                       | NRI>SRI                                                                 | 120–180    | 240–720     |                                |
| dotiepina                         | NRI>SRI                                                                 | 75         | 75–150      |                                |
| doksepina                         | NRI>SRI                                                                 | 25–50      | 100–300     |                                |
| imipramina                        | NRI>SRI                                                                 | 25–50      | 100–300     | 150–250                        |
| lofepramina                       | NRI                                                                     | 70         | 140–210     |                                |
| nortryptylina                     | NRI                                                                     | 25–50      | 75–200      | 50–150                         |
| protryptylina                     | NRI>SRI                                                                 | 10         | 20–60       |                                |
| tianeptyna                        | SRS                                                                     | 12,5       | 25–37,5     |                                |
| trimipramina                      | NRI>SRI                                                                 | 25–50      | 100–300     |                                |
| Czteropierścieniowe               |                                                                         |            |             |                                |
| amoksapina                        | NRI>SRI                                                                 | 50         | 100–400     |                                |
| maprotylina                       | NRI                                                                     | 25–50      | 150–225     |                                |
| setiptylina                       | 5HT <sub>2</sub> , a <sub>1</sub> + a <sub>2</sub>                      | 3          | 3–6         |                                |
| SSRI                              |                                                                         |            |             |                                |
| citalopram                        | SRI                                                                     | 20         | 20–40 (60)  |                                |
| fluoksetyna                       | SRI                                                                     | 20         | 20–40 (60)  |                                |
| paroksetyna                       | SRI                                                                     | 20         | 20–40 (60)  |                                |
| fluwoksamina                      | SRI                                                                     | 50         | 100–250     |                                |
| sertralina                        | SRI                                                                     | 50         | 50–200      |                                |
| IMAO nieselektywne, nieodwracalne |                                                                         |            |             |                                |
| izocarboksazyd                    | MAO-I                                                                   | 20         | 20–60       |                                |
| fenelzyna                         | MAO-I                                                                   | 15         | 30–90       |                                |
| tranylcypamina                    | MAO-I                                                                   | 10         | 20–60       |                                |
| Odwracalne IMAO-A                 |                                                                         |            |             |                                |
| moklobemid                        | RIMA                                                                    | 150        | 300–600     |                                |
| Inne                              |                                                                         |            |             |                                |
| mianseryna                        | 5HT <sub>2</sub> , a <sub>1</sub> + a <sub>2</sub>                      | 30         | 60–120      |                                |
| mirtazapina                       | 5HT <sub>2</sub> , + 5HT <sub>3</sub> , a <sub>2</sub> > a <sub>1</sub> | 15         | 15–45       |                                |
| nefazodon                         | 5HT <sub>2</sub> , > SRI                                                | 100        | 300–600     |                                |
| trazodon                          | 5HT <sub>2</sub> , a <sub>1</sub> > SRI                                 | 50–100     | 200–600     |                                |

c.d. tab. 1

| Leki                                                  | Dawka      |            |             | Stężenie terapeutyczne<br>ng/mL** |
|-------------------------------------------------------|------------|------------|-------------|-----------------------------------|
|                                                       | podstawowa | początkowa | standardowa |                                   |
| SNRI (inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny) |            |            |             |                                   |
| milnacipran                                           | SRI+NRI    | 50–100     | 100–200     |                                   |
| wenlafaksyna                                          | SRI+NRI    | 37,5–75    | 75–375      |                                   |
| NRI (inhibitory wychwyty noradrenaliny)               |            |            |             |                                   |
| reboksetyna                                           | NRI        | 4–8        | 8–12        |                                   |
| wiloksazyna                                           | NRI        | 100        | 200–500     |                                   |
| Inhibitory wychwyty dopaminy                          |            |            |             |                                   |
| amineptyna                                            | DRI        | 100        | 200–300     |                                   |
| bupropion                                             | DRI        | 150        | 150–450     |                                   |

\* za Richelson 1994, Bezchlibnyk Butler i Jeffries 1996, Anderson i in. 2000, Kent 2000, Richelson 2001

\*\* dotyczy tylko leków dla których istnieje zakres stężeń terapeutycznych (Perry i in. 1994).

1997). Przegląd badań epidemiologicznych podjęty w różnych częściach świata wykazał, że MDD występuje u dorosłych w przedziale wiekowym 18–65 r.ż. u ok. 3,1% ludzi (zakres 1,7% do 3,7%) (Wittchen 2000).

Wiek pojawienia się MDD jest trudny do określenia, gdyż pierwszy epizod jest zwykle łagodny i nieleczone, czasem jest zidentyfikowany po wielu latach. MDD może pojawić się w każdym wieku, nawet w dzieciństwie czy młodości (rozdz. 4.2), lecz szczyt pojawienia się zaburzeń to wiek dwudziestu i czterdziestu lat (Angst i Preisig 1995, APA 2000). Średnią wieku pojawienia się MDD określono na wiek 30 lat (Wittchen 2000). Do czynników ryzyka depresji najczęściej zalicza się: płeć (żeńską), przebycie epizodu dużej depresji oraz wystąpienie depresji w rodzinie. Badania rodzinne wskazują, że zaburzenia genetyczne w MDD są złożone. MDD jest 1,5–3 razy częstsze wśród biologicznych krewnych 1-go stopnia osób z tą chorobą, niż wśród populacji ogólnej. Epizod depresji trwa zazwyczaj 6 miesięcy lub dłużej. Istnieją pewne dowody wskazujące, że współczesna farmakoterapia nie prowadzi do skrócenia epizodów, jedynie zwalcza objawy i może ulżyć cierpieniu podczas ostrych epizodów choroby. Trwające 27 lat badania 186 pacjentów z CHAJ którzy spełniali kryteria DSM-III stwierdziły skracanie się cykli wraz z liczbą epizodów. Jednak 10-letnie badania prospektywne 258 osób leczonych z powodu CHAJ wykazały podobną długość nawrotów, wynoszącą średnio ok. 20 tygodni (Solomon i in. 1997).

MDD jest zaburzeniem nawracającym. U 50% do 85% osób, które przeżyły epizod depresji występują nawroty (Keller i in. 1986, Mueller i in. 1999). Istnieje coraz więcej dowodów na to, że u osób które przeszły dużą depresję do końca życia występują zaburzenia: albo nawroty dużych depresji albo inne przewlekłe zaburzenia o typie depresji np. powtarzające się MDD bez pełnego wyzdrowienia w okresie między epizodami, albo też „depresja podwójna” – równoczesna duża

depresja i dystymia (więcej informacji na temat. depresji przewlekłych w cz. 2) (Brunell i in. 1995, Angst 1999a, Judd i in. 2000b).

U ok. 9–24% pacjentów z pierwszym rozpoznaniem dużej depresji w późniejszym okresie rozpoznaje się CHAD (Angst i Preisig 1995, Solomon i in. 1997).

Chociaż rokowanie w epizodzie depresji jest dobre, większość pacjentów po ustąpieniu zaburzeń powraca do uprzedniego poziomu funkcjonowania, to jednak u 20 do 30% chorych nie dochodzi do całkowitej remisji, niektóre objawy utrzymują się przewlekłe (Keller i in. 1986, Angst 1986, Scott 1988, Paykel 1994, Judd i in. 1988; zob. także cz. 2). Rozpowszechnienie MDD jest duże, znaczna jest przedwczesna umieralność, w wielu przypadkach po pierwszym epizodzie depresji lub nawrotach dochodzi do przewlekłego i znacznego zaburzenia funkcjonowania psychospołecznego chorych (Klerman i Weisman 1992, Mitz i in. 1992, Judd i in. 2000a, Hirschfeld i in. 2000). Badania w kierunku wpływu depresji na jakość życia w odniesieniu do zdrowia wykazują jej obniżenie równe lub większe, niż u pacjentów z takimi przewlekłymi chorobami, jak choroba niedokrwienna serca czy cukrzyca (Wells i in. 1989b, AHCPR 1999, Unutzer i in. 2000a).

Samobójstwo jest najpoważniejszym zagrożeniem związanym z depresją. Ocenia się, że około 50% pacjentów depresyjnych podejmuje przynajmniej raz w ciągu życia próbę samobójczą. Jest pewne, że u osób z zaburzeniami nastroju ryzyko samobójstwa jest większe niż w populacji ogólnej (Angst 1999b). Nie wykazano jakie cechy obrazu, czy też typ depresji wiąże się z większym ryzykiem samobójstwa (Bostwick i Pankratz 2000). W metaanalizie badań nad depresją badano zależność pomiędzy tendencjami samobójczymi, a rodzajem leczenia. Wykazano, że u chorych hospitalizowanych z powodu tendencji samobójczych ryzyko samobójstwa wynosi w ciągu całego życia 8,6%. U hospitalizowanych pacjentów depresyjnych bez tendencji samobójczych ryzyko wynosi 4%.

Ryzyko samobójstwa u wszystkich chorych depresyjnych (hospitalizowanych i niehospitalizowanych) wyniosło 2,2%, podczas gdy w populacji bez zaburzeń nastroju (Bostwick i Pankratz 2000) wynosi mniej niż 0,5%. Obecność depresji zwiększa ryzyko śmierci u osób z chorobą wieńcową (Wulsin i in. 1999).

Ostatnie badania kosztów/nakładów na zdrowie wykazały, że CHAJ stanowi czwarty w kolejności czynnik w ogólnościowych nakładach na zdrowie (przedwczesna umieralność i niezdolność do pracy). Po doliczeniu strat związanych z samobójstwami nakłady finansowe w CHAJ rosną niemal o 40% (Muri Lopez 1997a). Do roku 2020 CHAJ stanowić będzie drugą, po chorobach serca, przyczynę wydatków na zdrowie.

Poza osobniczym cierpieniem jednostek i ich rodzin, depresja nakłada poważne koszty na społeczeństwo (Brunello i in. 1995). Koszt depresji zwiększa fakt, że często nie jest ona odpowiednio zdiagnozowana i leczona (Wells i in. 1989a, 1999, Ustin i Sartorius 1995, Untzer i in. 2000b, Young i in. 2001), oraz ponieważ dotyczy wielu ludzi w młodym wieku, co powoduje ponoszenie nakładów przez długi okres.

Łączny koszt choroby wynika z bezpośrednich nakładów na opiekę medyczną, jak i z kosztów pośrednich (oblicza się, że przewyższają one znacznie koszt bezpośredni). Koszt bezpośredni to koszt związany z leczeniem chorych; wynika

z takich czynników jak spadek produkcji łączący się z zachorowalnością i umieralnością w depresjach (Booth i in. 1997). Ustalono, że koszt roczny całkowity depresji wynosi około 43,7 biliona dolarów w USA (Greenber i in. 1993), 417 milionów funtów w Wielkiej Brytanii (Kind i Sorensen 1993). Rozbieżność ta może wynikać z różnic kosztu hospitalizacji.

### 1.6. Wskazania i cele leczenia w MDD

Leczenie wskazane jest zawsze, gdy objawy spełniają kryteria rozpoznania depresji w DSM-IV lub ICD-10.

Kryteria diagnostyczne stosowane w obu systemach klasyfikacji stanowią konsensus kliniczny i historyczny odnośnie istotniejszych ewidentnych objawów i oznak depresji jako choroby. U osób dotkniętych depresją mogą występować różne objawy kliniczne (Fava i Kendler 2000). Należy podkreślić, iż zespół dużej depresji lub epizod depresji obejmuje różne typy depresji, począwszy od uwarunkowanych biologicznie (dawniej – „endogenne”) do reakcji na sytuację (dawniej – „reaktywne”). Należy zauważyć, że od rozróżniania ich na ogół nie zależą zalecenia terapeutyczne (Anderson i in. 2000).

Przed rozpoczęciem leczenia należy opracować plan postępowania w oparciu o wyniki uprzedniego postępowania terapeutycznego, obraz kliniczny (np. obecność zaburzeń psychiatrycznych, podniecenia, niepokoju, czy objawów atypowych), stopień nasilenia objawów, ryzyko samobójstwa.

Gdy jest to tylko możliwe, należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta i wynik uprzedniego leczenia. Jeśli istnieją wskazania, należy rozważyć hospitalizację (w depresjach psychiatrycznych lub z tendencjami samobójczymi).

Cele w leczeniu CHAJ są doraźne, średnio- i długoterminowe. Celem doraźnym jest maksymalne (całkowite) usunięcie objawów. Cel średnioterminowy stanowi wyeliminowanie objawów resztkowych i przywrócenie poprzedniego poziomu funkcjonowania pacjenta.

Cel długoterminowy to zapobieganie przyszłym epizodom (profilaktyka) (AHCPR 1993, APA 2000, Bauer i Helmchen 2000).

Typowy schemat postępowania terapeutycznego dobrze przedstawia opracowany przez Kupfera (Kupfer i in. 1993) model przebiegu epizodu depresji i nawrotów. W modelu tym trzy fazy leczenia odpowiadają trzem fazom choroby: (1) faza aktywnej terapii, (2) leczenie w okresie stabilizacji (faza utrwalania poprawy), oraz (3) leczenia profilaktycznego.

Faza aktywnej terapii dotyczy okresu od podjęcia leczenia do uzyskania remisji, co stanowi główny cel terapeutyczny (uzyskanie sumy punktów  $\geq 7$  w 17 punktowej skali HDRS) (Frank i in. 1991, Kupfer 1993). Określenie „poprawa” dotyczy stanu pacjenta, który lekarz ocenił jako poprawę średniego stopnia oraz gdy suma nasilenia objawów w skali HDRS uległa redukcji o połowę (Thase 1990).

Za remisję uznaje się powrót do przedchorobowego poziomu funkcjonowania (definicja terminów dotyczących reakcji na leczenie zob. rozdz. 2.1.4).

Następnym okresem leczenia jest okres stabilizacji w którym utrwała się stan poprawy. Jeśli w tym czasie wystąpią objawy depresji, określa się ten stan jako nawrót tego samego epizodu depresji. Wyzdrowienie dotyczy sytuacji gdy pacjent nie przejawia żadnych objawów przez okres około sześciu miesięcy. Wyzdrowienie dotyczy stanu braku objawów po zaprzestaniu leczenia. Termin ten odnosi się jedynie do poszczególnych epizodów i nie oznacza, że nie dojdzie do nawrotu choroby jeśli przerwie się leczenie profilaktyczne (Bauer i Helmchen 2000). Długotrwałe leczenie profilaktyczne jest nastawione na zapobieżenie nowemu epizodowi depresji. Standardy leczenia profilaktycznego w CHAJ będą przedstawione w cz. 2 opracowania.

## 2. FAZA AKTYWNEJ TERAPII

Poniższe wskazówki odnoszą się do sytuacji, w której 1) spełnione są kryteria (ICD 10 lub DSM IV) MDD, 2) depresji nie towarzyszą inne zaburzenia psychiczne (maniakalne, schizoafektywne, nadużywanie/uzależnienie od alkoholu lub innych używek, zaburzenia lękowe, zaburzenia odżywiania, zaburzenia osobowości) oraz zaburzenia somatyczne (np. endokrynne, neurologiczne, autoimmunologiczne, choroby zakaźne, nowotwory) jak i 3) inne czynniki, które mogą powodować depresję (leczenie somatyczne, sytuacja stresu społecznego). U chorych ze wstępnym rozpoznaniem depresji niezbędne jest dokładne badanie fizykalne.

Poniżej przedstawiono najczęściej stosowaną terapię w MDD z podkreśleniem postępowania somatycznego. Bez względu na wybór interwencji leczniczej terapię należy rozpocząć od pomocy psychoterapeutycznej (Thase i Howland 1994, APA 2000), którą należy kontynuować podczas całego leczenia. Należy do niej: określenie planu i miejsca leczenia, nawiązanie i dbałość o utrzymanie współpracy w leczeniu, monitorowanie i rekapitulacja oceny stanu psychicznego (łącznie z ryzykiem samobójstwa), sprawdzanie poprawności rozpoznania, monitorowanie efektu leczenia, działań ubocznych i ogólnej kondycji medycznej, umacnianie współpracy w leczeniu poprzez działania edukacyjne w stosunku do pacjenta i jego bliskich. Podczas fazy aktywnej terapii zaleca się wizyty co tydzień lub dwa. Podczas leczenia utrwalającego poprawę częstość wizyt może być różna, lecz zaleca się wizyty co 1–2 miesiące.

### 2.1. Leki przeciwdepresyjne

Jednym z najważniejszych osiągnięć w terapii depresji było wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych. Od czasu pierwszego trójpierścieniowego leku antydepresyjnego, imipraminy wprowadzonej w roku 1957, farmakoterapia wzbogaciła się o wiele różnych leków. Choć obecnie na całym świecie stosowanych jest ponad 35 różnych leków przeciwdepresyjnych, ich dostępność na rynkach w poszczególnych krajach wykazuje duże zróżnicowanie.

„Nowe” leki przeciwdepresyjne wykazują bardziej selektywne działanie na przekąźnictwo serotoninergiczne i noradrenergiczne, wykazują mniej działań ubocznych, szybciej powodują początkową poprawę i są mniej toksyczne niż TLPD (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Jednakże różnice między obecnie dostępnymi lekami nie dotyczą ich skuteczności przeciwdepresyjnej. Brak jest dowodów na to, że którakolwiek grupa leków jest bardziej skuteczna lub szybciej niż inne przynosi poprawę; chociaż wykazują pewne różnice w działaniu w różnych typach depresji (zob. poniżej). Nie ma też wyraźnej różnicy skuteczności poszczególnych leków przeciwdepresyjnych. Dzięki wszystkim obecnie dostępnym lekom uzyskuje się dobry wynik leczenia u 50% do 75% u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją. Dlatego przy wyborze leku dla konkretnego pacjenta należy wziąć pod uwagę różne dane: wynik poprzedniego leczenia (reakcja pozytywna/negatywna), równocześnie istniejące problemy medyczne na które wybrany lek może wpływać niekorzystnie, równoczesne stosowanie innych leków, które mogą wchodzić w niekorzystne interakcje, krótko- i długoterminowe działania niepożądane leku (te z nich, które wpływają na jakość życia istotnie wpływają na zadowolenie pacjenta i podporządkowanie się reżimowi leczenia), nietypowe cechy epizodu depresji, rodzaj depresji, doświadczenie lekarza w zakresie tego typu leczenia, historia stosowania się przez pacjenta do wskazań, reakcja na leki u najbliższych krewnych, preferencje pacjenta, koszt i dostępność poszczególnych leków przeciwdepresyjnych.

Leczeniu pacjentów w depresji przy zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych musi towarzyszyć edukacja pacjentów i ich rodzin obejmująca informację o dostępnych opcjach leczenia, czasu niezbędnego do uzyskania poprawy, ryzyku wystąpienia działań ubocznych leków i sposobach ich przewycięzania oraz spodziewanego przebiegu leczenia.

W przypadku stosowania TLPD powolnie zwiększanie dawki leku może zapobiec wystąpieniu objawów niepożądanych zniechęcających chorego do leczenia. Lekarz powinien antycypować przeszkody i problemy utrudniające współdziałanie pacjenta w leczeniu i omawiać je podczas każdej wizyty. Głównymi czynnikami powodującymi rezygnację z leczenia są ostre i przewlekłe objawy ubocznego działania leków.

### ***2.1.1. Klasyfikacja i skuteczność***

Klasyfikacja leków przeciwdepresyjnych w głównej mierze opiera się na tradycji historycznej i nie stanowi spójnego systemu. Leki przeciwdepresyjne można podzielić na:

- 1) trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- 2) czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne
- 3) SSRI
- 4) IMAO (włączając w to nieodwracalne MAO i odwracalne RIMA), oraz
- 5) inne leki: SNRI, antagoniści receptora 5-HT<sub>2</sub>, NRI, inhibitory wychwyty dopaminy i noradrenaliny (tabela 1).

Skuteczność leczenia dużych depresji „starszymi” lekami przeciwdepresyjnymi (jak trójpierścieniowe i nieodwracalne inhibitory MAO) (Khan i in. 2000, Storosum i in. 2001) jest dobrze znana i potwierdzona licznymi badaniami kontrolowanymi (poziom A). Ustalono w badaniach w próbach podwójnie ślepych, że 50 do 75% pacjentów w depresji umiarkowanej i ciężkiej reaguje na leki tróji- i cztero-pierścieniowe wobec 25 do 33% popraw po placebo (APA 2000). Jednak różnica odsetka reakcji jest mniejsza w epizodach depresyjnych łagodnych, szczególnie u osób leczonych w warunkach opieki podstawowej (poziom A) (Paykel i in. 1988, Anderson i in. 2000).

Podobnie, liczne próby kontrolowane w podwójnie ślepych próbach wykazały większą skuteczność SSRI niż z placebo (poziom A) (Bech i in. 2000, Khan i in. 2000), Mace i Taylor 2000). Niedawne obszernie sprawozdanie AHCPR (1999) wskazuje, że „nowe” leki przeciwdepresyjne (określane jako te, które pojawiły się na rynku po roku 1980, łącznie z SSRI) są skuteczne w dużej depresji w podobnym stopniu, co leki „starsze” (czyli te, które pojawiły się na rynku przed 1980; tróji- i cztero-pierścieniowe LPD oraz nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO). Liczne próby wskazują, że „nowe” leki przeciwdepresyjne są skuteczne w 50% w aktywnej fazie terapii, podczas gdy po placebo odsetek popraw wynosi 32% (poziom A) (AHCPR 1999).

Choć skuteczność IMAO jest porównywalna z TLPD, „starsze” IMAO (tranilcypromina i fenelzyna) na ogół nie są uznawane za leki pierwszego wyboru z powodu niebezpieczeństwa (nawet śmiertelnego) wystąpienia kryzy nadciśnieniowej lub zespołu serotoninowego (zob. poniżej) u pacjentów, którzy spożywają żywność zawierającą tyraminę (np. dojrzałe sery, mięsa peklowane lub suszone, sos sojowy i produkty soi, solone ryby, czerwone wino) lub przyjmują pewne leki (poziom B) (APA 2000).

### **2.1.2. Wskaźnik skuteczności i tolerancji leku**

Dostępne TLPD są skuteczne, lecz charakteryzuje je mniej korzystny profil działań ubocznych w porównaniu do leków drugiej generacji. Najczęściej obecnie zalecane w depresjach są SSRI. Niedawno przeprowadzona analiza 20 badań skuteczności SSRI w fazie aktywnej terapii, nie wykazała istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi lekami. Choć brak jest wyrazistych różnic tolerancji, działań ubocznych i teoretycznego ryzyka interakcji istnieją pomiędzy lekami z grup SSRI subtelne różnice, które mogą być istotne w wyborze konkretnego SSRI dla poszczególnych pacjentów. W grupie pacjentów niehospitalizowanych, analiza ta wykazała porównywalną skuteczność „starszych”, nieodwracalnych inhibitorów MAO (fenelzyna, izocarboksazyd, tranilcypromina). W jednym badaniu „nowy” odwracalny, wybiórczy inhibitor MAO-A, (RIMA) moklobemid okazał się nieco mniej skuteczny, lecz lepiej tolerowany niż leki „starsze”. Ten sam lek oceniono jako równie skuteczny jak imipramina w badaniach kontrolowanych z placebo. Ogólnie biorąc, brak jest klinicznie istotnych różnic w skuteczności działania między TLPD a SSRI. Z przeanalizowanych 102 badań RCT wynika, że TLPD są

nico lepsze u chorych hospitalizowanych (w depresjach z melancholia), jak i pacjentów w nasilonych ciężkich depresjach. Inna analiza mniejszej liczby badań RCT i przy zastosowaniu innej metodologii nie wykazała istotnej statystycznie przewagi skuteczności TLPD nad SSRI.

Kolejna analiza 186 RCT wykazuje, że amitryptylina jest gorzej tolerowana niż leki heterocykliczne i SSRI, ale że u nieco więcej leczonych amitryptyliną ustąpiły objawy depresji. SSRI są lepiej tolerowane niż TLPD, pacjenci leczeni przy użyciu SSRI rzadziej przerywali terapię. SSRI są bezpieczniejsze i mają lepszy profil tolerancji w porównaniu z TLPD, gdyż słabiej działają antycholinergicznie i mniej wpływają na układ krążenia. Toteż SSRI i inne „nowe” leki przeciwdepresyjne stanowią leki pierwszego wyboru w łagodnych depresjach, szczególnie u pacjentów ambulatoryjnych i w opiece zdrowotnej pierwszego kontaktu, oraz u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia. Niedawno przeprowadzone analizy sugerują nieco większą skuteczność wenlafaksyny w porównaniu do SSRI.

Nie tylko grupy leków, ale i poszczególne preparaty powodują różne działania uboczne. Stan zdrowia somatycznego często wskazuje na wybór leku ze względu na rodzaj działań niepożądanych, np. u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia na leki nie obniżające ciśnienia krwi i nie wpływające na czynność mięśnia sercowego (jak bupropion, SSRI, mianseryna). Wśród TLPD aminy drugorzędowe (np. dezipramina, nortryptylina) powodują mniej działań ubocznych niż aminy trzeciorzędowe (jak amitryptylina, imipramina).

Pośród TLPD u osób starszych preferowane są aminy drugorzędowe powodujące mniej nasilone objawy antycholinergiczne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi TLPD i leków o budowie heterocyklicznej są objawy antycholinergiczne (suchość w ustach, zaparcia, nieostrość widzenia, zatrzymanie moczu, tachykardia), ze strony naczyń i serca (blok A, niedociśnienie, arytmia, tachykardia), antyhistaminowe (sedacja, wzrost masy ciała) i neurologiczne (drżenia mięśni, drgawki po przedawkowaniu, majaczenie u starszych pacjentów). Dlatego też TLPD nie należy stosować u pacjentów z ewidentnymi schorzeniami układu krążenia, z jaskrą, z przerostem gruczołu krokowego, z zaburzeniami funkcji poznawczych, z padaczką i w majaczeniu.

Najczęstsze działania uboczne SSRI to: zaburzenia z przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki), pobudzenie/niepokój (nasilenie niepokoju, pobudzenie, bezsenność), zaburzenia funkcji seksualnych (wzrostu lub wytrysku, spadek libido i brak orgazmu u obu płci) i objawy neurologiczne (nasilenie migrenowych i napięciowych bólów głowy). SSRI należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których te zaburzenia istniały wcześniej i mogą się nasilić w wyniku leczenia. Przeciwwskazane jest stosowanie SSRI w połączeniu lub krótko przed/po leczeniu inhibitorami MAO z powodu ryzyka zespołu serotoninowego. Zespół ten jest najczęściej wynikiem interakcji między nieodwracalnymi inhibitorami MAO i SSRI, lecz może się pojawić w wypadku łączenia z IMAO innych leków działających serotoninergicznie (np. klomipraminy, L-tryptofanu, fenfluraminy, buspironu, wenlafaksyny, milnacipranu, nefadozonu, trazodonu).

Najczęstszymi cechami klinicznymi zespołu serotoninowego są zaburzenia świadomości, niepokój, skurcze mięśni, wzmożone odruchy ścięgniste, drżenia, bóle brzucha, biegunki.

Najniższe ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych towarzyszy leczeniu mirtazapiną, moklobemidem, nefazodonem. Więcej informacji na temat działań ubocznych innych/nowych leków w tab. 2.

Analiza 206 prób kontrolowanych, przeprowadzonych z doborem losowym, oceniających tolerancję „nowych” leków przeciwdepresyjnych w porównaniu ze „starymi” lekami w ciężkich depresjach wykazała następujące różnice między „nowymi” środkami a TLPD: w porównaniu z SSRI, TLPD powodują istotnie częściej suchość w ustach (30%), zaparcia (12%), zawroty głowy (11%), zaburzenia widzenia (4%) i drżenia (4%). W porównaniu do TLPD, SSRI powodują istotnie częściej biegunki (10%), nudności (10%), bezsenność (7%) i bóle głowy (3%). Leczenie z powodu objawów niepożądanych częściej przerywali chorzy u których stosowano TLPD (niż leczeni RIMA lub SSRI).

### **2.1.3. Wpływ cech obrazu klinicznego depresji na wybór leku**

Przy wyborze leku istotne znaczenie mają cechy obrazu klinicznego.

*MDD z cechami melancholii* (do cech charakterystycznych należy utrata zadowolenia w zakresie prawie wszystkich rodzajów aktywności, które zwykle sprawiają przyjemność, połączona z brakiem wpływu na nastrój bodźców uznanych za przyjemne, wczesne ranne budzenie, poranne pogorszenie nastroju, znaczny ubytek masy ciała, zahamowanie lub pobudzenie psychoruchowe, wyraźne cechy nastroju depresyjnego niepodobnego do żalu). Większość pacjentów spełniających kryteria melancholii w DSM-IV jest w nasilonej (ciężkiej) depresji, lecz nie wszystkie ciężkie depresje mają cechy melancholii. Pacjenci leczeni szpitalnie to często chorzy z cechami melancholii. W świetle analiz, paroksetyna, wenlafaksyna, oraz moklobemid są bardziej skuteczne niż placebo u pacjentów w depresji z melancholią i są równie skuteczne jak TLPD. W duńskich badaniach DUAG, wskaźniki remisji u pacjentów hospitalizowanych z depresją w większości z cechami melancholii, były istotnie wyższe u leczonych klomipraminą niż paroksetyną, citalopramem, moklobemidem. Systematyczny przegląd wskazuje na to, że TLPD są zawsze bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu depresji z melancholią.

*MDD z cechami atypowymi* (główne cechy to: reaktywność nastroju (poprawa w reakcji na wydarzenia), nadmierna senność, przybór masy ciała, poczucie zmęczenia i ciężkości kończyn, duża wrażliwość na odrzucenie). Istnieje wiele dowodów, iż pacjenci w depresji o cechach atypowych szczególnie dobrze reagują na nieodwracalne inhibitory MAO. W świetle analiz, fenelzyna i tranilcypromina okazały się bardziej skuteczne, niż TLPD u tych pacjentów.

*Depresja z tendencjami samobójczymi.* Samobójstwo stanowi poważne zagrożenie u chorych w ciężkiej depresji. Ryzyko samobójstwa należy oceniać na początku leczenia a następnie regularnie w trakcie jego trwania (częstotliwość takich

Tabela 2. Objawy niepożądane leków przeciwdepresyjnych (za Bezchlibnyk-Butter i Jeffries 1996, Benkert i Hippius 2000, Kent 2000)

|               | Antycholi-<br>nergiczne | Ze strony<br>przewodu<br>pokarmowego | Sedacja | Bezsenność<br>pobudzenie | Zab. funkcji<br>seksual. | Ortostatycz.<br>spadki RR | Przyrost<br>masy ciała | Specyficzne objawy             | Śmiertelność<br>i ryzyko po<br>przedawkow. |
|---------------|-------------------------|--------------------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| TLPD          |                         |                                      |         |                          |                          |                           |                        |                                |                                            |
| amitryptylina | +++                     | -                                    | +++     | -                        | +                        | +++                       | +++                    | zmiany przewodnictwa (ekg)     | duże                                       |
| klomipramina  | +++                     | +                                    | +       | +                        | ++                       | ++                        | ++                     |                                | średnie                                    |
| dezipramina   | +                       | -                                    | -       | ++                       | +                        | +                         | +                      |                                | duże                                       |
| dibenzepina   | +                       | -                                    | +       | -                        | +                        | +                         | +                      |                                | średnie                                    |
| doksetyna     | ++                      | -                                    | ++      | -                        | +                        | +                         | +                      |                                | duże                                       |
| dotiepina     | +++                     | -                                    | +++     | -                        | +                        | +++                       | +++                    |                                | duże                                       |
| doksepina     | +++                     | -                                    | +++     | -                        | ++                       | +++                       | ++                     |                                | duże                                       |
| imipramina    | ++                      | -                                    | +       | ++                       | +                        | ++                        | ++                     |                                | duża                                       |
| lofepramina   | +                       | -                                    | +       | ++                       | +                        | +                         | +                      | małe                           |                                            |
| nortryptylina | +                       | -                                    | +       | +                        | +                        | +                         | +                      | duże                           |                                            |
| protryptylina | +++                     | -                                    | +       | ++                       | +                        | ++                        | +                      | duże                           |                                            |
| tianeptyna    | +                       | +                                    | -       | +                        | -                        | -                         | -                      | małe                           |                                            |
| CzLPD         |                         |                                      |         |                          |                          |                           |                        |                                |                                            |
| amoksapina    | +++                     | -                                    | +       | ++                       | +                        | +                         | +                      | ryzyko drgawek                 | duże                                       |
| maprotylina   | ++                      | -                                    | ++      | -                        | +                        | ++                        | ++                     |                                | duże                                       |
| setiapina     | +                       | -                                    | ++      | -                        | +                        | +                         | +                      |                                | średnie                                    |
| SSRI          |                         |                                      |         |                          |                          |                           |                        |                                |                                            |
| citalopram    | -                       | ++                                   | -       | ++                       | ++                       | -                         | -                      | hamowanie izoenzymów<br>CYP450 | małe                                       |
| fluoksetyna   | -                       | ++                                   | -       | ++                       | ++                       | -                         | -                      |                                | małe                                       |
| paroksetyna   | +                       | ++                                   | -       | ++                       | ++                       | -                         | -                      |                                | małe                                       |
| fluwoksamina  | -                       | ++                                   | +       | ++                       | ++                       | -                         | -                      |                                | małe                                       |
| sertralina    | -                       | ++                                   | -       | ++                       | ++                       | -                         | -                      |                                | małe                                       |

c.d. tab. 2

|                                          | Antycholinergiczne | Ze strony przewodopokarmowego | Sedacja | Bezsenność pobudzenie | Zab. funkcji seksual. | Ortostatycz. spadki RR | Przyrost masy ciała | Specyficzne objawy                                                | Śmiertelność i ryzyko po przedawkow. |
|------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>IMAO nieselektywne, nieodwracalne</b> |                    |                               |         |                       |                       |                        |                     |                                                                   |                                      |
| isokarboksazyd                           | +                  | +                             | -       | ++                    | +                     | ++                     | +                   | ryzyko kryzy nadciśnieniowej (+ tyramina, leki sympatykomimiczne) | duże                                 |
| fenelzyna                                | +                  | +                             | +       | ++                    | ++                    | ++                     | +                   |                                                                   | duże                                 |
| tranylcypromina                          | +                  | +                             | +       | ++                    | +                     | ++                     | +                   | ryzyko zespołu serotoninowego (+ leki serotoninergiczne)          | duże                                 |
| <b>RIMA</b>                              |                    |                               |         |                       |                       |                        |                     |                                                                   |                                      |
| moklobemid                               | +                  | +                             | -       | +                     | -                     | -                      | -                   | zab. funkcji szpiku (rzadko)                                      | małe                                 |
| <b>Inne</b>                              |                    |                               |         |                       |                       |                        |                     |                                                                   |                                      |
| mianseryna                               | +                  | -                             | ++      | -                     | -                     | +                      | +                   |                                                                   | małe                                 |
| mirtazapina                              | -                  | -                             | ++      | -                     | -                     | +                      | ++                  |                                                                   | małe                                 |
| nefazodon                                | +                  | +                             | ++      | -                     | -                     | +                      | +                   | hamowanie izoenzymów CYP450                                       | małe                                 |
| <b>SNRI</b>                              |                    |                               |         |                       |                       |                        |                     |                                                                   |                                      |
| milnacipran                              | -                  | ++                            | -       | ++                    | ++                    | -                      | -                   | nadciśnienie                                                      | małe                                 |
| wenlafaksyna                             | -                  | ++                            | -       | ++                    | ++                    | -                      | -                   |                                                                   | małe                                 |
| <b>NRI</b>                               |                    |                               |         |                       |                       |                        |                     |                                                                   |                                      |
| reboxetyna                               | -                  | +                             | -       | ++                    | +                     | ++                     | -                   |                                                                   | małe                                 |
| wiloksazyna                              | -                  | +                             | -       | ++                    | -                     | -                      | -                   |                                                                   | małe                                 |
| <b>Inhibitory wychwyty dopaminy</b>      |                    |                               |         |                       |                       |                        |                     |                                                                   |                                      |
| amineptyna                               | -                  | +                             | -       | ++                    | +                     | +                      | +                   | ryzyko nadużywania                                                | małe                                 |
| bupropion                                | +                  | +                             | -       | +                     | -                     | -                      | -                   |                                                                   | małe                                 |

Kategorie nasilenia (częstości) objawów niepożądanych: +++ - silne, duże; ++ - średnie; + - łagodne/małe; - - minimalne, brak

ocen zależy od stopnia tendencji samobójczych, od obecności czynników ryzyka i od warunków leczenia). Następujące czynniki są związane z wysokim ryzykiem samobójstwa: zaburzenia afektywne, słaba kontrola impulsów, wiek i płeć (męska między 20–30 rokiem i powyżej 50 lat, żeńska między 40–60 rokiem), zamachy samobójcze w wywiadzie, u bliskich członków rodziny, rodzinne występowanie zaburzeń afektywnych, nadużywanie używek (szczególnie alkoholu), stan cywilny (bezzenność, rozwód, wdowieństwo), nagła zmiana pozycji społeczno-ekonomicznej (strata pracy, problemy finansowe, przedwczesna emerytura), oraz brak wsparcia społecznego. Jeśli pacjent zdradza myśli samobójcze, plany lub tendencje, konieczne jest ciągle monitorowanie oraz zaleca się przyjęcie do oddziału psychiatrycznego.

Może zaistnieć konieczność hospitalizacji bez zgody pacjenta. Należy podjąć bezwzględnie leczenie, które winno obejmować aktywną farmakoterapię i psychoterapię. Nie ma leków szczególnie przydatnych w tej sytuacji, lecz zaleca się leki przeciwdepresyjne działające sedatywnie, a nie pobudzające. U pacjentów u których istnieje ryzyko przedawkowania leku należy jednorazowo przepisywać jedynie tygodniową dawkę leków potencjalnie działających śmiertelnie (jak TLPD lub IMAO), wybór leku względnie bezpiecznego w wypadku przedawkowania. Wielu klinicystów dołącza neuroleptyk lub benzodiazepinę. W przypadkach poważnego ryzyka samobójstwa można rozważyć leczenie EW (rozdz. 2.3). Niektóre dane wskazują na to, że lit stosowany profilaktycznie wywiera działanie przeciwdziałające samobójstwu.

Rozdz. 2.6.1 zawiera informacje dotyczące zasad leczenia MDD z cechami psychotycznymi; MDD sezonową omówiono w 2.5 (terapia światłem), a MDD z cechami niepokoju w rozdz. 4.1.1 (zaburzenia lękowe).

#### ***2.1.4. Ocena skuteczności początkowego leczenia***

Do oceny reakcji na leczenie, przyjmuje się następujące kryteria:

- brak reakcji: spadek nasilenia objawów depresji do 25%
- reakcja częściowa: redukcja o 26–49% nasilenia objawów
- poprawa: redukcja nasilenia objawów o co najmniej 50%
- poprawa z objawami rezydualnymi: poprawa bez remisji
- remisja: brak objawów depresji (inaczej: pełna poprawa lub pełna remisja).

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że leczenie w fazie aktywnej terapii powinno trwać przynajmniej 6 tygodni, a do oceny stopnia poprawy potrzebny jest okres 8–10 tygodni leczenia. U chorych, u których oceniano skuteczność leczenia w badaniach lekowych, trwających do 8 tygodni nie zawsze możliwe było uzyskanie remisji (jedynie u 2/3 leczonych w ciągu 8 tygodni w pełni ustępują objawy). Koran i in. wykazali, że u 40% pacjentów objawy zupełnie ustępują w dalszym okresie leczenia. Po przerwaniu leczenia ze względu na objawy niepożądane należy podjąć terapię przy użyciu innych leków.

### **2.1.5. Kiedy należy zmienić lek**

Zbyt wczesna zmiana leku może prowadzić do fałszywych wniosków, tj. stwierdzenia, iż leczenie jest nieskuteczne, może to wpłynąć na pogorszenie współpracy pacjenta. Stosowanie leczenia przez okres zbyt długi przy braku poprawy może doprowadzić do niepotrzebnego przedłużenia cierpienia pacjenta i do wydłużenia okresu utrzymywania się zaburzeń. Dlatego ważne jest wybranie odpowiedniego momentu do zmiany planu leczenia.

Jeśli po 4 tygodniach leczenia lekami przeciwdepresyjnymi, przy podawaniu odpowiednich dawek, nie ma poprawy (tab. 1), jest mało prawdopodobne, by leczenie przyniosło później dobry wynik. Jeśli wystąpi po 4–6 tyg. niepełna poprawa możliwe jest, że po 8–12 tyg. leczenia ustąpią objawy. Dane z badań kontrolowanych skuteczności fluoksetyny sugerują, że jeśli nie wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów o 20 do 25% w ciągu 4 tyg. to prawdopodobieństwo poprawy w ciągu 8 tyg. wynosi 20%. Istnieją dowody, że okres do wystąpienia poprawy u chorych w starszym wieku jest dłuższy. W przypadkach poprawy częściowej, u chorych z nieprawidłową osobowością lub w stanie stresu zaleca się przedłużenie leczenia o 2–4 tyg.

### **2.1.6. Sprawdzenie słuszności rozpoznania i poprawności leczenia**

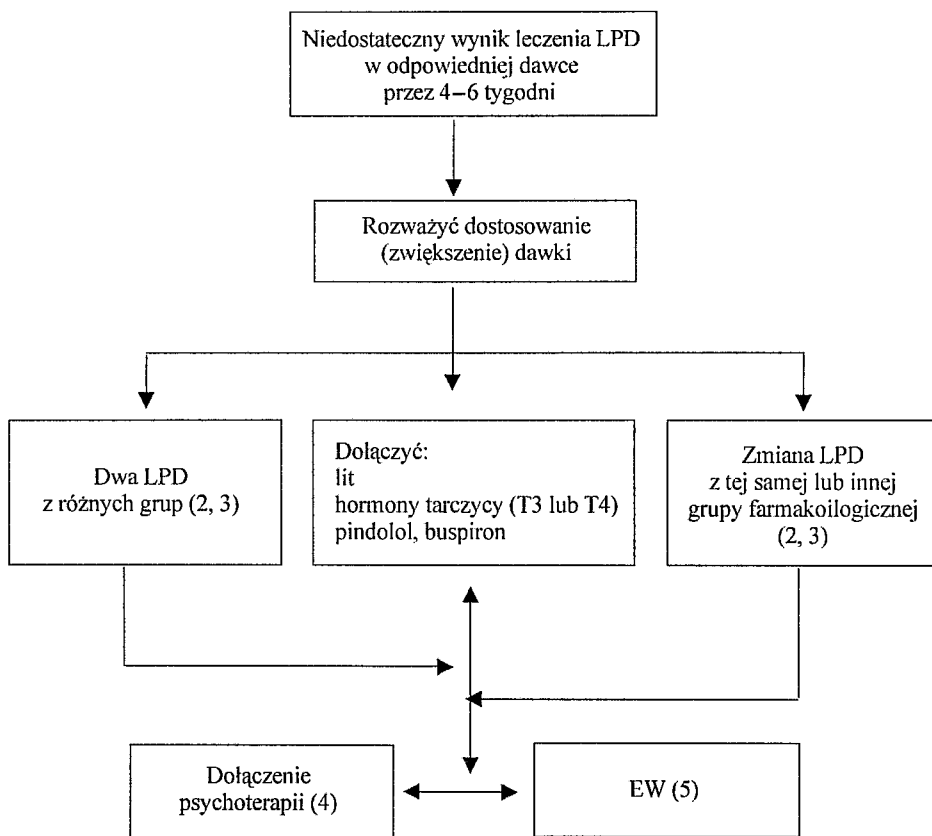
Zanim podejmie się decyzję o zmianie leczenia należy powtórnie sprawdzić słuszność diagnozy oraz ocenić poprawność stosowanej terapii. Należy przeanalizować współpracę pacjenta w leczeniu, w przypadku nieprzestrzegania zasad leczenia zanalizować przyczyny. Należy upewnić się, czy czynniki farmakokinetyczne (stężenie leku we krwi) nie wpłynęły na niepowodzenie terapii.

Stężenie TLPD we krwi może pomóc w ocenie, czy dawka leku jest optymalna (zob. poniżej i tab. 1).

W ocenie wyników badania fizykalnego i wyników testów laboratoryjnych należy uwzględnić ogólny stan pacjenta, stosowanie innych leków, lub ukrytego nadużywania substancji uzależniających mogących mieć znaczenie w powstawaniu depresji lub niepowodzenia leczenia. Brak poprawy może wynikać także z przewlekłego stresu, jakiemu ulega chory. Należy ponownie ocenić dawkowanie leku, gdyż poprawa może nastąpić po zwiększeniu dawki leku, szczególnie gdy dotychczas stosowano średnią dawkę (rycina 1).

### **2.1.7. Monitorowanie leku**

TDM polega na pomiarach stężenia leku w osoczu aby przekonać się, czy są one ponad, poniżej czy w zakresie optymalnych wartości. Pomiar stężenia leku pozwala na ocenę wchłaniania, stosowania się chorego do zaleceń, oraz określenie metabolizmu – czy u pacjenta nie występuje tzw. szybki lub powolny metabolizm (zob. poniżej). TDM stanowi ważne narzędzie w ocenie reakcji na lek (przynajmniej w wypadku niektórych TLPD; w tab. 1 podano zakresy stężeń terapeutycznych) gdyż pozwala na ocenę ryzyka działania toksycznego i niepożądanych interakcji



1. Niepełna poprawa = redukcja objawów o 26–49%  
brak poprawy = redukcja nasilenia objawów poniżej 25%
2. patrz tabela 1
3. ostrożnie z dodaniem inhibitorów MAO (zob. tekst)
4. patrz tabela 2
5. wskazania patrz rozdziały 2, 3

Ryc. 1. Strategia postępowania farmakologicznego w depresjach w przypadku braku lub niepełnej poprawy

z innymi lekami. TDM w przypadku rozpoznania „powolnego metabolizmu” może pozwolić na uniknięcie ryzyka związanego z wysokim stężeniem leku we krwi, co grozi powikłaniami toksycznymi ośrodkowymi i ze strony układu krążenia.

W przeciwieństwie do niektórych TLPD, nie istnieje wyraźna korelacja pomiędzy skutecznością kliniczną a stężeniem SSRI we krwi, ani próg stężenia toksycznego leków tej grupy. Dostępne dane nie wskazują na to, by monitorowanie poziomów SSRI we krwi było przydatne. Stąd też TDM w SSRI może jedynie okazać się pożyteczne w sytuacjach w których chodzi o sprawdzenie, czy pacjent przyjmuje leki, lub w przypadku wystąpienia objawów toksycznych u chorych przyjmujących lek w optymalnej dawce.

### 2.1.8. *Farmakokinetyka leków przeciwdepresyjnych*

Stężenie leku w osoczu krwi oraz efektywność leków przeciwdepresyjnych u osób leczonych podobnymi dawkami są różne. Większość leków przeciwdepresyjnych i innych leków psychotropowych jest metabolizowana przez system polimorficznego cytochromu P450, dużą grupę pokrewnych izoenzymów umieszczonych głównie w wątrobie. Z ponad 30 izoenzymów cytochromu P450 rozpoznanych do chwili obecnej u człowieka, CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 i CYP3A4 są najważniejszymi katalizatorami metabolizmu leków psychotropowych. Izoenzym CYP2D6 katalizuje ponad 30 stosowanych leków, włączając wszystkie TLPD, większość neuroleptyków, opiaty, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, leki przeciwaritmiczne i większość SSRI. „Powolnie metabolizujący” to osoby u których aktywność izoenzymu CYP450 jest ograniczona lub zniesiona na skutek poliformizmu genetycznego (ten wariant CYP450 jest obecny w najmniej u 1% populacji). „Szybko metabolizujący” to osoby posiadające jeden lub więcej izoenzymów CYP450, które biotransformują substancje w szybkim tempie w wyniku poliformizmu genetycznego. Około 7% rasy białej to „powolnie metabolizujący”; mogą oni wykazywać niewłaściwą reakcję na lek przy podawaniu zalecanych dawek TLPD. W przeciwieństwie do tej grupy „szybko metabolizujący” mogą potrzebować większej dawki do uzyskania optymalnego działania leku.

Aktywność CYP2D6 jest niższa u Azjatów niż u ludzi rasy białej z powodu częstych mutacji. Ustalenie genotypu jest możliwe w niektórych krajach. Takie badanie może pomóc w ustaleniu pacjentów z powolnym lub szybkim metabolizmem niektórych leków przeciwdepresyjnych. Farmakokinetyczne interakcje różnych leków może mieć miejsce, gdy pacjent zażywa co najmniej dwa leki metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP450. Interakcja pierwszego typu następuje gdy aktywność izoenzymu CYP450 jest indukowana przez leki i gdy równocześnie pacjent przyjmuje inny lek metabolizowany przez ten sam izoenzym. Interakcja tego typu powoduje obniżenie stężenia leków we krwi i na ogół słabsze działanie kliniczne.

Drugi typ interakcji następuje gdy dwa leki są metabolizowane przez ten sam enzym lub lek hamuje aktywność izoenzymu. Powoduje to zwiększenie stężenia leków we krwi i grozi wystąpieniem działań toksycznych. Na metabolizm leku w wątrobie wpływ ponadto wywierają takie czynniki jak: wiek, pożywienie, choroby wątroby, oraz związki endogenne. Znajomość interakcji leków jest przydatna w leczeniu pacjentów ze współwystępującymi chorobami, którzy przyjmują inne leki, niż psychotropowe.

SSRI różnią się znacznie wpływem na izoenzymy CYP450.

CYP2D6 jest hamowane przez SSRI, w kolejności malejącej przez paroksetynę, norfluoksetynę, fluoksetynę. Ze względu na silne działanie hamujące CYP2D6 przez SSRI wzrasta stężenie równocześnie przyjmowanych leków z grupy TLPD (amitryptyliny, trimipraminy). Toteż jeśli SSRI stosuje się równocześnie z TLPD, dawki TLPD powinny być niższe, a stężenie TLPD monitorowane w trakcie

leczenia. Choć „nowe” leki przeciwdepresyjne (wenlafaksyna, mirtazapina czy reboksetyna) także są metabolizowane poprzez system CYP450, ich interakcje z innymi lekami mają znikome znaczenie.

### ***2.1.9. Postępowanie w przypadku niepełnej lub braku poprawy***

U 30 do 50% leczonych po zastosowaniu pierwszego leku wynik jest niedostateczny. W przypadku braku poprawy proponowane są następujące strategie postępowania:

- 1) zmiana na nowy lek przeciwdepresyjny z innej grupy farmakologicznej (np. z SSRI na TLPD),
- 2) zmiana na inny lek przeciwdepresyjny z tej samej grupy farmakologicznej (np. jeden SSRI na drugi SSRI),
- 3) łączne stosowanie dwóch leków przeciwdepresyjnych z różnych grup (TLPD oraz SSRI),
- 4) dodanie do leku przeciwdepresyjnego środka uwrażliwiającego na lek (np. litu lub hormonów tarczycy),
- 5) łączenie leków przeciwdepresyjnych z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi.

Te sposoby postępowania były wprawdzie badane z użyciem różnych leków i ich kombinacji, jednak w większości wypadków albo prace te nie spełniały wymagań stawianych badaniom lekowym, albo większość wyników dotyczyła małych grup pacjentów i nie została zweryfikowana w badaniach kontrolowanych.

Dlatego też dane dotyczące wyboru odpowiedniego postępowania mają ograniczoną wartość. W szczególności dotyczy to zmiany leku przeciwdepresyjnego na lek o innym neurochemicznym mechanizmie działania, lub łączenia wielu LPD, co jest często stosowane w praktyce klinicznej.

Brak jest wyraźnej zgody co do tego, którą ze strategii należy stosować w depresji niewrażliwej na lek, gdyż nie przeprowadzono do dziś badań z losowym doбором pacjentów porównujących wyniki poszczególnych działań.

Niektórzy eksperci proponują dołączenie litu, ponieważ skuteczność tego postępowania potwierdzono w badaniach kontrolowanych z placebo.

Poniżej omówiono dokładnie dostępne dane na temat wymienionych działań.

#### ***2.1.9.1. Strategia 1: zmiana na lek przeciwdepresyjny o innym działaniu farmakologicznym***

Wprowadzenie wielu leków o różnych mechanizmach działania pozwoliło na zmianę nieskutecznego leku na specyfik o innym mechanizmie działania. Może być to korzystne u chorych, u których nie uzyskano w ogóle poprawy. W przypadku TLPD i SSRI u połowy pacjentów, u których nie było poprawy po leku z jednej grupy można oczekiwać poprawy po leku z drugiej grupy.

Istnieją dane na to (poziom B), że w depresjach niewrażliwych na TLPD można uzyskać poprawę po leczeniu klasycznym IMAO.

Zaletą tej strategii jest prowadzenie monoterapii, co wiąże się z mniejszym ryzykiem działań toksycznych i interakcji, a ponadto przyjmowanie jednego leku jest uważane za lepiej akceptowane przez chorych. Zmiana leku na lek z innej grupy może wiązać się z lepszą tolerancją i zmniejszeniem objawów ubocznych. Wadą jest to, że po takiej zmianie korzystne działanie drugiego leku występuje później niż w przypadku zwiększenia dawki lub leczenia kombinowanego. Przy zmianie leków dawkę pierwszego leku należy redukować stopniowo, aby zapobiec objawom odstawienia, zwłaszcza gdy leczenie trwało długo. Zmianę z – lub na IMAO wymaga zachowania odpowiednio długiej przerwy.

#### *2.1.9.2. Strategia 2: zmiana na inny lek z tej samej grupy*

Leki przeciwdepresyjne z tej samej grupy niekiedy różnią się zarówno pod względem działania farmakologicznego, jak i budowy chemicznej. Dlatego też u konkretnego chorego mogą powodować zarówno inne działanie przeciwdepresyjne jak i niepożądane.

Potwierdzono to (poziom C) w serii badań, z których wynika, że u 40–70% chorych u których nie było poprawy po jednym SSRI występuje reakcja po drugim leku z tej grupy. Rezultaty zmiany z jednego leku trójpierścieniowego na drugi z tej grupy nie zostały dokładnie zbadane, ale dostępne dane nie są obiecujące (poprawa u 9–27% chorych).

#### *2.1.9.3. Strategia 3: łączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych z różnych grup*

Stosowanie drugiego leku przeciwdepresyjnego dołączonego do trwającego już leczenia jednym lekiem może spowodować inną reakcję niż podawanie każdego z nich osobno. Korzyść z połączenia leków przeciwdepresyjnych polega na stosowaniu leków o uzupełniających się mechanizmach działania. Leczenie łączone warto podjąć u chorych z częściową reakcją na monoterapię i z uwagi na obawę nasilenia depresji przy odstawianiu stosowanego leku. Stroną ujemną jest zwiększenie niebezpieczeństwa interakcji leków, kumulacja działań niepożądanych oraz większy koszt leczenia.

Pomimo częstej praktyki łączenia LPD brak jest w zasadzie danych na potwierdzenie użyteczności i skuteczności tego działania (poziom C, dotyczy wszystkich kombinacji). Wypróbowano z różnym powodzeniem dołączenie TLPD do SSRI lub odwrotnie, jak i wiele różnych innych kombinacji leków przeciwdepresyjnych. Wśród kombinacji leków poza TLPD skuteczne i bezpieczne okazało się połączenie fluoksetyny z mianseryną w dwóch badaniach kontrolowanych. Połączenie różnych SSRI z mirtazapiną przyniosło obiecujące wyniki w badaniach otwartych. Dołączenie SSRI do TLPD może spowodować zwiększenie poziomu we krwi i opóźnione wydalenie leku trójpierścieniowego, co może wiązać się z ryzykiem zatrucia TLPD (por. rozdz. 2.1.8). Nie wolno łączyć nieselektywnych inhibitorów MAO z SSRI, jak i innymi lekami przeciwdepresyjnymi, które dzia-

łąją serotoninergericznie (jak np. klomipramina, wenlafaksyna) ze względu na możliwość groźnych dla życia interakcji (zespół serotoninowy).

#### 2.1.9.4. Strategia 4: potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych w depresjach, w których nie nastąpiła dostateczna poprawa

Korzystną stroną tych działań, w przypadku częściowej poprawy jest utrzymanie dotychczasowego leku, często już zaakceptowanego przez pacjenta oraz

Tabela 3. Leki stosowane w depresjach opornych na LPD

| Strategia leczenia                  | Mechanizm działania                                                          | Poziom<br>rzetel-<br>ności | Autor, rok                                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|
| lit                                 | potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego normotymik                     | A                          | Bauer i Dopfmer 1999                         |
| kwask walproinowy                   | p.padaczkowe, normotymiczne                                                  | C                          | Dietrich i Emrich 1998                       |
| pindolol                            | antagonista 5HT <sub>1A</sub> i receptora beta                               | C                          | Perez i in. 1999                             |
| buspiron                            | agonista 5HT <sub>1A</sub> i D <sub>2</sub>                                  | C                          | Landen i in. 1998                            |
| aminy pobudzające                   | hamowanie, uwalnianie wychwyty zwrotnego                                     | C                          | Nierenberg i in. 1998                        |
| bromokryptyna                       | agonista D <sub>2</sub>                                                      | C                          | Inoue i in. 1996                             |
| pergolid                            | agonista D <sub>1</sub> /D <sub>2</sub>                                      | C                          | Boukoms i Mangini 1993                       |
| rezerpina                           | inhibitor wychwyty amin                                                      | C                          | Zohar i in. 1991                             |
| olanzapina, risperidon              | leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, antagoniści rp. 5HT <sub>2</sub> | C                          | Shelton i in. 2001b<br>Ostroff i Nelson 1999 |
| trójjodotyronina (T3)               | hormon tarczycy                                                              | B                          | Aronson i in. 1996                           |
| L-tyroksyna (T4)                    | hormon tarczycy                                                              | C                          | Bauer i Whybrow 2001                         |
| estrogeny (tylko kobiety)           |                                                                              | C                          | Sherwin 1991                                 |
| dihidroandrosetron (DHEA)           | hormon                                                                       | C                          | Wolkowitz i in. 1999                         |
| inne leki<br>ketokonazol, metyrapon | hamowanie kortykoidu                                                         | C                          | Wolkowitz i Reus 1999                        |
| L-tryptofan                         | prekursor 5HT                                                                | C                          | Young 1991                                   |
| inne metody<br>EW                   | wywołanie drgawek prądem                                                     | A                          | Nobler i Sackeim 2000                        |
| stymulacja magnetyczna<br>rTMS      | stymulacja kory                                                              | C                          | Pascua-Leone i in. 1996                      |
| stymulacja nerwu błędnego<br>VNS    | stymulacja skrzynek limbicznych i kory                                       | C                          | Rush i in. 2000                              |

szansa na szybkie uzyskanie efektu. Strategie postępowania w depresjach lekoopornych zestawiono w tabeli 3.

#### 2.1.9.4.1. Dołączenie litu w leczeniu kombinowanym

Najlepiej udokumentowane są efekty dołączenia do LPD litu w celu zwiększenia działania przeciwdepresyjnego. Opiera się na 27 badaniach otwartych i 10 z grupą kontrolną placebo w fazie znacznie nasilonej depresji. Dodanie litu jest zalecane jako działanie z wyboru. Stwierdzono, że dołączenie litu zwiększa skuteczność wielu leków przeciwdepresyjnych włączając TLPD i SSRI.

Metaanaliza 9 badań z kontrolą placebo potwierdziła, że lit w porównaniu z placebo działał lepiej w nasilonych depresjach jednobiegunowych u około 40 do 50% we wszystkich badaniach. Około 20% chorych zareagowało w ciągu pierwszego tygodnia. Okres stosowania litu umożliwiający ocenę działania wynosi od 2 do 4 tygodni. Zaleca się dawki (600–1200 mg/dziennie) które powodują stężenie litu w surowicy w zakresie 0,6–0,8 mmol/L.

#### 2.1.9.4.2. Dołączenie hormonów tarczycy

Badania w celu określenia wpływu hormonów tarczycy na skuteczność LPD głównie koncentrowały się na dołączeniu T3. Działanie T3 opisano w licznych kazuistykach oraz przynajmniej w 13 próbach (9 otwartych i 4 kontrolowanych) w których T3 w dawce od 25 do 37,5 mcg/dobę dołączano do TLPD. U chorych bez poprawy wszystkie otwarte badania wykazały (poziom B) podobny wynik: u około 50% pacjentów po 2 do 3 tygodniach po dodaniu T3 notowano poprawę działania przeciwdepresyjnego. Nie wszystkie badania kontrolowane wykazały istotną poprawę po dołączeniu T3. Metaanaliza nie potwierdziła działania uwrażliwiającego na TLPD. Jedynie w jednym cyklu badań przebadano wpływ T3 na skuteczność szeroko obecnie stosowanych leków nie- trójpierścieniowych np. SSRI.

Kilka otwartych badań wskazuje na poprawę u 50% chorych z lekooporną depresją (poziom D). Stosowanie hormonów tarczycy zaleca się szczególnie u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy (przy podwyższonym poziomie TSH i prawidłowym poziomie hormonu).

#### 2.1.9.4.3. Inne strategie farmakologicznego zwiększania skuteczności działania przeciwdepresyjnego leków

Pindolol. Wykazano, że w nasilonych depresjach dołączenie do SSRI pindololu (antagonisty 5-HT<sub>1A</sub> i beta-adrenoreceptorów) znacznie przyspiesza działanie przeciwdepresyjne u chorych dotychczas nieleczonych. Postępowanie to u pacjentów z depresją nie reagującą na leczenie przyniosło sprzeczne wyniki (poziom D).

Prekursorzy serotoniny. Wyniki nad dołączeniem L-tryptofanu i 5-hydroksytryptofanu (5-HTP) w depresjach lekoopornych przyniosło niejednoznaczne wyniki. Badania w niewielkiej grupie chorych działania dołączenia L-tryptofanu do IMAO wskazuje na korzystny wynik u chorych w depresjach lekoopornych.

Leki przeciwpsychotyczne. Nie tylko w depresji psychiatrycznej (rozdz. 2.6.1) ale i w nasilonych depresjach niepsychotycznych badano skuteczność leków prze-

ciwpsychoetycznych. Badanie działania olanzapiny przeprowadzone w porównaniu z placebo wykazało korzystniejszy wynik (poziom D). Mniej przebadano strategię leczenia przy użyciu innych leków. Nie przeprowadzono badań kontrolowanych placebo w odniesieniu do pacjentów z depresją lekooporną (w tab. 3 zamieszczono piśmiennictwo i wyniki badań).

### **2.1.10. Depresja oporna na leczenie**

U połowy chorych spośród tych, u których pierwszy lek nie przyniósł poprawy nie następuje ona także po drugim leku. Chorzy, u których nieskuteczne są dwie kuracje określa się jako lekoopornych. Jeśli opisane powyżej metody okażą się nieskuteczne depresja przybiera przewlekły przebieg. Być może lekooporność indukuje nieodpowiednia lub niesystematyczna terapia.

W praktyce klinicznej brak reakcji na lek często wiąże się ze stosowaniem nieodpowiednich dawek, zbyt krótkiego okresu farmakoterapii lub nieodpowiedniego (braku) postępowania w przypadku niepełnej poprawy. Niektóre badania wskazują, że u większości chorych lekoopornych może przynieść poprawę zastosowanie odpowiedniego leczenia lub elektrowstrząsów (EW). Poprawa po elektrowstrząsach przemawia za ich ponownym stosowaniem w kolejnych, wymagających leczenia, epizodach.

Nieodpowiednio prowadzone leczenie może przyczynić się do lekooporności. Niektóre dane wskazują na to, że każde nieskuteczne leczenie zmniejsza szansę na pozytywny efekt leczenia o 15–20%. Stosowanie się do zasad postępowania (wybór leku, okres terapii) zmniejsza ryzyko utrwalenia się przewlekłej depresji. Algorytmy leczenia stanowią instrument stymulujący do stosowania się do zasad leczenia i optymalizacji leczenia zgodnego z wiedzą o skuteczności i dostępności leków. Jednak słuszności strategii postępowania proponowanych w algorytmach nie potwierdzono dotychczas w badaniach kontrolowanych.

### **2.2. Stosowanie leków ziołowych**

Stosowanie preparatów ziołowych mogą preferować chorzy przeciwni lekom. Należy podkreślić, że istniejące dowody na skuteczność ziół są niekompletne, szczególnie w ciężkiej depresji i leczeniu długotrwałym.

Nie ma dowodów na to, że dziurawiec jest równie skuteczny jak leki tradycyjne.

Ze znacznej liczby prób kontrolowanych wynika, że wyciąg z *Hypericum perforatum* jest skuteczniejszy niż placebo w krótkotrwałym leczeniu łagodnej/średnio-ciężkiej depresji. Metaanaliza wyników 14 badań u 1417 pacjentów potwierdziła przewagę działania dziurawca nad placebo. Ostatnie badania jednak nie potwierdziły skuteczności dziurawca u pacjentów z umiarkowaną i ciężką depresją.

Przyjęta standardowo dawka dziurawca wynosi 600–900 mg/d. W porównaniu z lekami trójpierścieniowymi działania niepożądane dziurawca występują rzadziej. Jednak niewiele jest danych o działaniu, objawach niepożądanych i skuteczności w leczeniu długotrwałym.

Dziurawiec może wchodzić w interakcje z innymi lekami także przeciwdepresyjnymi np. może obniżyć stężenie TLPD, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia HIV. W przypadku leków ziołowych istnieje ryzyko nierównej siły działania i zanieczyszczenia preparatów.

### 2.3. Terapia elektrowstrząsami

Terapia ta (EW) polega na stosowaniu bodźca elektrycznego, który powoduje napad drgawkowy. Skuteczność EW w leczeniu nasilonych depresji jest dobrze udokumentowana. W wielu badaniach kontrolowanych wykazano, że skuteczność EW przewyższa nie tylko placebo ale i leków przeciwdepresyjnych (poziom A). Po leczeniu EW remisję uzyskuje 60–80% chorych, przy czym maksymalny efekt występuje po 2–4 tygodniach. Dane porównujące EW z SSRI i nowszymi lekami przeciwdepresyjnymi są nieliczne.

Wskazaniem do stosowania EW jako leczenia z wyboru są nasilone depresje z cechami psychotycznymi, stupor, depresje lekooporne, odmowa przyjmowania pożywienia, lub inne sytuacje w których niezbędna jest szybka poprawa (np. przy nasilonych tendencjach samobójczych, w ciąży). EW jest leczeniem z wyboru u pacjentów, u których uprzednio przyniosły poprawę i u osób które preferują tę metodę leczenia.

Coraz częściej EW łączy się z lekami przeciwdepresyjnymi gdy nie uzyskano pełnej poprawy, ale skuteczność tego działania nie została dostatecznie udokumentowana.

Jedną ze stron negatywnych EW jest to, że bez podjęcia farmakoterapii efekt przeciwdepresyjny ich działania utrzymuje się krótko (kilka miesięcy). U 50% do 95% osób, które nie podjęły leczenia farmakologicznego dochodzi do nawrotów, zazwyczaj w ciągu 6 miesięcy. Badania kontrolowane skuteczności leków po EW wykazały przewagę paroksetyny nad imipraminą i placebo w zapobieganiu nawrotowi choroby (poziom C).

Oporność na leczenie i znaczne nasilenie depresji korelują z ryzykiem nawrotów choroby.

Dlatego po EW w leczeniu zapobiegającym nawrotom nie należy stosować tych leków, które nie były uprzednio skuteczne (przed EW). Pomimo, że EW jest skuteczną procedurą leczenia, nie jest zalecana jako główna terapia u chorych w prostych, niepsychotycznych depresjach ze względu na ryzyko związane z narkozą. Inną ujemną stroną EW jest wystąpienie przemijającego stanu dezorientacji oraz zaburzeń pamięci. Na ogół EW jest postępowaniem bezpiecznym i poza wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego brak jest przeciwwskazań do ich stosowania. Przed podjęciem leczenia należy wykonać dokładne badanie i ocenę stanu somatycznego pacjenta we współpracy z anestezjologiem. Wskazana jest ostrożność u pacjentów z miażdżycą naczyń mózgu, ze schorzeniami naczyniowymi i serca, jak np. niedawny przebyty zawał, ischemia, arytmia, stosowanie rozrzuśnika, tętniak aorty brzusznej.

EW są na ogół dobrze tolerowane, działania niepożądane występują u 0,4% leczonych EW. Najczęstszym działaniem ubocznym jest wystąpienie zaburzeń świadomości (głównie przemijającej w ciągu kilku godzin po zabiegu amnezji wstecznej) oraz zaburzeń pamięci autobiograficznej. Może też wystąpić przemijająca tachykardia, podwyższenie ciśnienia krwi i śródczaszkowego. Do rzadkich działań niepożądanych należą bóle głowy, bóle mięśni i mdłości. Nie stwierdzono po EW strukturalnego uszkodzenia mózgu. Na ogół EW przeprowadza się u pacjentów hospitalizowanych, ale obecnie coraz częściej stosuje się je u pacjentów ambulatoryjnych, głównie ze względu na szersze ich stosowanie w leczeniu stabilizującym i podtrzymującym (zob. cz. 2).

Zabiegi stosuje się zwykle co drugi dzień, trzy razy w tygodniu, lub dwa razy w tygodniu. Rzadsze stosowanie EW wiąże się z mniejszymi zaburzeniami funkcji poznawczych, ale brak jest danych przemawiających za skutecznością rzadziej stosowanych EW. Jednostronne EW powodują mniejsze zaburzenia pamięci niż zabiegi obustronne, lecz u niektórych pacjentów mogą być mniej skuteczne. W jednostronnych EW stosuje się dawkę prądu odpowiadającą sześciokrotnemu progowi napadu (określony jest on jako najniższa dawka elektryczna niezbędna do wywołania napadu uogólnionego). Zwykle stosuje się 6–12 zabiegów, rzadko przekracza 20.

## 2.4. Psychoterapia

Niniejsze wskazania dotyczą przede wszystkim leczenia biologicznego. Toteż o działaniach psychoterapeutycznych wspominamy jedynie marginalnie. Psychoterapia jako jedyne leczenie jest stosowana w nienasilonych depresjach, zaś w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w bardziej nasilonych depresjach oraz u pacjentów w częściowej poprawie, a także u chorych niewspółpracujących w leczeniu. Należy uwzględnić w wyborze leczenia preferencje pacjenta co do farmako- lub psychoterapii, oraz dostępność tej ostatniej.

Wykazano, że psychoterapia jest pomocna zarówno w leczeniu fazy ostrej jak i w zapobieganiu nawrotom. Psychoterapia zwykle obejmuje 6-20 sesji i koncentruje się na aktualnych problemach chorego.

Ważna jest edukacja pacjenta na temat depresji. Najlepiej przebadano skuteczność w depresji terapii poznawczo-behawioralnej, (CBT), terapii behawioralnej, interpersonalnej (IPT). Mniej danych zebrano o wynikach stosowania innych form terapii (np. psychodynamicznej), co nie przesądza o ich mniejszej skuteczności.

### 2.4.1. Łączenie leków przeciwdepresyjnych z psychoterapią

Łączenie leczenia farmakologicznego z psychoterapią stosuje się:

- a) na początku leczenia,
- b) w przypadku braku lub niepełnej poprawy po farmakoterapii,
- c) w przypadku braku poprawy po psychoterapii.

Potencjalnie łączna farmako- i psychoterapia wiąże się z lepszą reakcją na leczenie, redukcją nawrotów, lepszą jakością życia chorego i większą dyscypliną w stosowaniu się do zaleceń. Choć jest często stosowana w praktyce klinicznej nie ma zbyt wielu dowodów świadczących o skuteczności leczenia połączonego. Niedawno przeprowadzone 12-tygodniowe badanie nefazodonu, psychoterapii (16 do 20 sesji CBASP) oraz łączonej terapii wskazuje, że ta ostatnia była bardziej skuteczna, niż każda z nich osobno u chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (DSM-IV).

Analiza wyników leczenia 595 pacjentów (z sześciu badań z losowym doбором chorych z dużą nawracającą depresją), u których stosowano terapię poznawczo-behawioralną, psychoterapię interpersonalną, lub tą ostatnią w połączeniu z LPD wykazała lepszy wynik terapii łączonej. Wykazano także, że psychoterapia dołączona do farmakoterapii korzystnie wpływa na współpracę pacjenta (chorzy rzadziej samowolnie przerywają leczenie).

## 2.5. Terapia światłem (fototerapia)

Depresje sezonowe (SAD) stanowią podtyp dużej nawracającej depresji, pojawiają się regularnie i w związku z porą roku. Występują u 5% do 10% ludzi, szczególnie często u kobiet. Depresja „zimowa”, w której objawy występują w jesieni i zimie – jest najczęstszym typem. W okresie wiosny i lata u osób tych występuje remisja.

Terapia światłem lub stosowanie SSRI jest postępowaniem z wyboru w tych zaburzeniach. W depresji zimowej wykazano skuteczność i dobrą tolerancję leczenia światłem. W leczeniu stosuje się światło fluoroscencyjne o natężeniu ponad 2,500 luxów. Początkowo stosuje się 10,000 luxów przez 30–40 min., codziennie rano przez 2–4 tygodni. Naświetlanie o natężeniu 2,500 luxów musi trwać 2 godziny dziennie. Ważne jest usadowienie pacjenta blisko lampy. Zwykle poprawa występuje już po tygodniu, lecz do pełnej remisji potrzeba zwykle 4 tygodni leczenia. Gdy kabina świetlna nie jest dostępna, można stosować „leczenie światłem naturalnym” polegające na zaleceniu codziennego porannego spaceru przez co najmniej 2 tygodnie.

Wyniki badań oceniających skuteczność terapii światłem w depresjach niezwiązanych z porami roku są sprzeczne. Można je zalecać jako leczenie dodatkowe w przewlekłych nasilonych depresjach lub u chorych z zaburzeniami czynności grasicy.

Brak jest przeciwwskazań do stosowania terapii światłem, ale nie wiadomo też czy można ją stosować u osób ze schorzeniami oka lub siatkówki. Pacjenci z podejrzeniem choroby oczu powinni być poddani przed leczeniem konsultacji okulistycznej. Działania uboczne stwierdzone w badaniach klinicznych obejmowały: zmęczenie oczu, zaburzenia widzenia, bóle głowy, mdłości, nadmierne uspokojenie, podniecenie, rzadko manię lub hypomanię. Większość objawów była nieznacznie nasiloną, przemijającą, lub ustępowała po zmniejszeniu dawki światła. „Leczenie światłem naturalnym” może być trudne do stosowania w krajach

północnych. Łączenie terapii światłem z LPD może zwiększyć skuteczność leczenia. Należy jednak pamiętać o uczulającym na światło działaniu leków trójpierścieniowych (TLPD, fenotiazyn).

## **2.6. Leczenie dodatkowe (uzupełniające)**

W leczeniu dużych depresji stosuje się różne leki dodatkowe i pozalekowe formy terapii, przydatne zarówno w opanowywaniu podniecenia lub bezsenności, relaksujące lub ogólnie usprawniające.

### **2.6.1. Leki przeciwpsychotyczne**

W zaburzeniach depresyjnych psychotycznych (z omamami oraz/lub urojeniami – zarówno zgodnymi lub niezależnymi od nastroju) wykazano lepsze wyniki leczenia kombinowanego przy użyciu leku przeciwdepresyjnego i przeciwpsychotycznego, niż w wyniku stosowania jednego z nich. Leczenie kombinowane jest leczeniem z wyboru. Nowsze „atypowe” leki przeciwpsychotyczne (amisulprid, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazidon) są bezpieczniejsze i lepiej tolerowane niż klasyczne neuroleptyki i kłozapina. Brak jest danych porównujących „nowsze” i „starsze” leki przeciwpsychotyczne w depresji z psychozą. Zwykle podawane w depresjach dawki leków przeciwpsychotycznych są niższe niż w schizofrenii. Ze względu na to, że niektóre leki przeciwpsychotyczne (tiorydazyna, droperidol) jak i trójpierścieniowe przeciwdepresyjne mogą powodować wydłużenie QT, ich podawanie łączne może zwiększać ryzyko arytmii, szczególnie u chorych w starszym wieku.

### **2.6.2. Leki anksjolityczne**

W większości badań randomizowanych wykazano, że benzodiazepiny (być może za wyjątkiem niektórych pochodnych triazolowych, jak np. alprazolamu w łagodnej do umiarkowanej depresji) są mniej skuteczne w ciężkiej depresji niż standardowe leki przeciwdepresyjne. Chociaż leków uspokajających często używa się na całym świecie jako terapii uzupełniającej, wielu ekspertów twierdzi, że benzodiazepiny nie wpływają na nastrój.

W większości krajów leki anksjolityczne stosuje się jako wspomagające u chorych depresyjnych w celu opanowywania niepokoju, napięcia i bezsenności. Częste stosowanie leków anksjolitycznych wiąże się z częstym występowaniem niepokoju (u 33–85% chorych) w depresjach.

Analiza 9 badań przeprowadzonych z losowym doбором chorych wykazała, że leczenie skojarzone (LPD + benzodiazepina) przynosi częściej (u 63%) poprawę, niż LPD w monoterapii (u 38%), oraz że mniej chorych przyjmujących LPD i anksjolityczny przedwcześnie przerwało leczenie. Zawsze jednak przed zastosowaniem benzodiazepin należy rozważyć ryzyko podawania tych leków

(otępienie, uszkodzenie funkcji poznawczych i psychomotorycznych, utrata pamięci, interakcje z innymi środkami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, depresja polekowa, powstanie uzależnienia i wystąpienie objawów po odstawieniu leku). Większe niebezpieczeństwo powstania uzależnienia i tolerancji istnieje u osób z grupy ryzyka. Stąd benzodiazepiny nie powinno się stosować u pacjentów z obecnym lub w przeszłości nadużywaniem/uzależnieniem od alkoholu lub narkotyków. Należy ograniczyć okres stosowania tych leków do 4 tygodni. Szybko i średnio działające benzodiazepiny wiążą się z większym niebezpieczeństwem reakcji odstawienia niż leki długo działające. Dołączenie buspironu (leku anksjolitycznego będącego częściowym agonistą  $5HT_{1A}$ ) może być skuteczne w kontrolowaniu niepokoju u pacjentów w depresji (poziom C) i nie wiąże się z zagrożeniem uzależnieniem.

### **2.6.3. Deprywacja (pozbawienie) snu**

Całkowite lub częściowe pozbawienie snu (SD) jest jedyną interwencją przynoszącą częściową poprawę w ciągu pierwszego dnia leczenia, która po nieprzespanej nocy występuje u 60% chorych. Można stosować deprywację snu u pacjentów w depresji gdy nie podjęto innego leczenia, lub dołączyć do kuracji LPD w celu przyspieszenia albo wzmocnienia reakcji na lek.

### **2.6.4. Ćwiczenia fizyczne**

Nie przeprowadzono badań u ludzi zdrowych, które wykazywałyby, że aktywność fizyczna wywiera korzystny wpływ na nastrój. Badanie w próbie otwartej, doraźnych efektów codziennie uprawianego aerobiku sugeruje względnie szybko (do 14-go dnia) poprawę nastroju u pacjentów z dużą depresją (Dimeo i in. 2001). W 16-tygodniowym badaniu randomizowanym u 156 pacjentów w starszym wieku z dużą depresją porównywano wyniki stosowania sertraliny do efektu programu ćwiczeń aerobicznych. Wykazano, że ćwiczenia były tak samo skuteczne jak sertralina, ale poprawa u osób przyjmujących lek wystąpiła wcześniej (Blumenthal i in. 1999). Metaanaliza wykazała jednak, że nie można obecnie ocenić skuteczności ćwiczeń fizycznych w redukcji objawów depresji ze względu na brak poprawnie przeprowadzonych badań (Lawlor i Hopker 2001). Stąd też niezbędne są dalsze badania do oceny skuteczności ćwiczeń fizycznych jako jedynej lub uzupełniającej terapii w depresjach (poziom D).

## **2.7. Najnowsze próby leczenia**

### **2.7.1. Magnetyczna stymulacja śródczaszkowa (TMS)**

Jest to nowa nieinwazyjna technika pobudzania neuronów za pomocą indukcji magnetycznej. Krótkotrwale stosuje się pole magnetyczne wysokiej mocy (Pascal-

-Leone i in. 1996, George i in. 1999). Wstępne badania kontrolowane wykazały, że powtarzane TMS (rTMS) na okolicę przedczołową lewą codziennie przez 2 tyg. prowadzi do poprawy nastroju u pacjentów z dużą depresją (George i in. 1997, George i in. 2000). Jedno badanie kontrolowane u 70 osób z nawracającą dużą depresją potwierdziło skuteczność rTMS prawej okolicy przedczołowej (Klein i in. 1999). U 18 pacjentów z dużą depresją lekooporną w podwójnie ślepej próbie wynik stymulacji lewej okolicy przedczołowej nie różnił się od efektu placebo (leczenia symulowanego) (Leo i in. 1999). Jednak 2-tyg. cykl stymulacji lewej okolicy przedczołowej rTMS spowodował redukcję objawów depresji istotną statystycznie choć nieznaczną (w porównaniu do symulowanego rTMS) w grupie osób z nieleczoną lekooporną dużą depresją (poziom D) (Berman i in. 2000). Odległy wpływ stymulacji na funkcje mózgu nie jest zbadany. Nie ma też danych o objawach niepożądanych, niekiedy stymulacja wywoływała napad padaczki (Wassermann 2000).

### **2.7.2. Stymulacja nerwu błędnego (VNS)**

VNS jest nową techniką pośredniego stymulowania mózgu, stosowaną w Europie od 1994 r. (w Stanach Zjednoczonych od 1997) w leczeniu lekoopornej padaczki (George i in. 2000). Polega ona na implantacji rozrusznika i łączenia go z lewym nerwem błędnym, który wysyła niezależne sygnały elektryczne poprzez śródmózgowie do układu limbicznego i kory czołowej. VNS wykazała obiecujące wyniki w jednym badaniu pacjentów w depresjach lekoopornych (poziom D) (Rush i in. 2000).

### **2.7.3. Antagoniści receptora CRH**

Dobrze wiadomo, że układ osi podwzgórzowo-nadnerczowej (HPA) jest nadaktywny w dużej depresji, na co wskazują zmiany obwodowego ACTH i homeostazy kortizolu. Za mechanizm leżący u podłoża nadaktywności systemu HPA w depresji uznano ośrodkowy CRH (Nemeroff i in. 1984, Holsboer 2000). Postulowano w leczeniu zaburzeń depresyjnych stosowanie leków wpływających na regulację CRH (antyglukokortykoidów) (Wolkowitz i Reus 1999, Barden i in. 1995). Jako leki potencjalnie działające przeciwdepresyjnie postulowano antagonistów receptora kortykosteroidu i antagonistów receptora CRH (Owens i Nemeroff 1999, Holsboer 2001).

W pierwszych badaniach otwartych uzyskano obiecujące wyniki (poziom D) (Zobel i in. 2000).

### **2.7.4. Antagoniści receptora substancji P**

Substancja P jest neuropeptydem obecnym zarówno w nerwach obwodowych jak i w mózgu, w rejonach które odpowiadają za reakcję na stres i zachowania emocjonalne (Maubach i in. 1999).

Biorąc pod uwagę liczne powiązania substancji P z układem noradrenergicznym i serotonergicznym sugeruje się, że neuropeptyd ten bierze udział w patofizjologii depresji i niepokoju. W 6-cio tygodniowej podwójnie ślepej próbie kontrolowanej placebo porównywano działanie antagonisty receptora P (MK-869) z paroksetyną i placebo u chorych ambulatoryjnych w dużej depresji. Wykazano porównywalne działanie antydepresyjne i przeciwłękowe (poziom D) obu leków (Kramer i in. 1998). Mechanizm działania antydepresyjnego antagonisty receptora substancji P nie jest znany, lecz badania przedkliniczne wykazały, że odmiennie wpływa na układy neuroprzekaźników niż znane leki przeciwdepresyjne (Kramer i in. 1998). Dane badania kliniczne są niezbędne do potwierdzenia hipotezy że antagonist receptoru substancji P reprezentuje nową klasę leków przeciwdepresyjnych lub przeciwłękowych (Agryropoulos i Nutt 2000).

### **2.7.5. Przyszłe rozwiązania**

Inne nowe strategie leczenia depresji nie zostały dostatecznie zbadane (Duman 1998, Nemeroff 1998, Nestler 1998, Maubach i in. 1998, Altar 1999). W niektórych z nich zgodnie z tradycyjnymi modelami patofizjologicznymi depresji proponowano stosowanie nowych agonistów/antagonistów receptorów serotonergicznym lub receptorów noradrenergicznych (np. wybiórczy antagoniści receptora 5-HT<sub>1A</sub>, antagoniści receptorów serotonergicznym hamujący wychwyt zwrotny serotoniny (Nemeroff 1998, Maubach i in. 1999).

Inne nowe strategie są skierowane na leki przeciwdepresyjne nie działające na receptory i dotyczą np. modulacji mechanizmów wewnątrzkomórkowych powiązanych z cAMP, z czynnikiem neurotroficznym (BDNF) (Duman i in. 1997, Duman 1998, Altar 1999).

## **3. LECZENIE W FAZIE STABILIZACJI**

Celem leczenia w tym okresie jest obniżenie ryzyka nawrotu objawów obecnego epizodu depresji (AHCPR 1993). Uważa się, że leczenie w fazie stabilizującej powinno trwać przez 6 miesięcy od chwili ustąpienia objawów. Niektórzy autorzy jednak zalecają aby trwało dłużej – do 9 miesięcy (Reimherr i in. 1998, Hirschfeld 2001, Rush i Kupfer 2001). Na ogół pacjenci z długimi poprzednimi epizodami powinni przyjmować leki jeszcze dłużej niż przez 9 miesięcy (np. gdy okres poprzedniego epizodu trwał 15 miesięcy; okres obecnego epizodu 2 miesiące; a okres leczenia fazy ostrej 2 miesiące to zalecany jest okres leczenia stabilizującego przez 11 miesięcy; Rush i Kupfer 2001). Ze względu na to, że objawy śladowe (częściowa remisja) wskazują na ryzyko wczesnego nawrotu choroby, zaleca się podtrzymywanie leczenia do całkowitego ustąpienia objawów (Paykel i in. 1995). W fazie stabilizacji stanu psychicznego, jeśli utrzymują się objawy resztkowe poprawę może przynieść psychoterapia (Fava i in. 1998, Rush i Kupfer 2001). Ponadto leczenie utrwalające poprawę w depresji psychotycznej powinno

być dłuższe niż leczenie depresji niepsychotycznej. Badania porównujące działanie TLPD z placebo w fazie stabilizacyjnej wykazały przewagę leków: nawrót objawów wystąpił u 31–80% chorych nieleczonych (którzy otrzymali placebo) w porównaniu z 0–31% osób przyjmujących TLPD (Prien i Kupfer 1986, Prien 1990).

Kilka badań leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji (citalopramu, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny, amineptyny, nefazodonu) przyniosło porównywalny wynik: 33% do 56% pacjentów, którzy nie otrzymywali aktywnego leczenia (tzn. brali placebo) miało nawrót depresji, podczas gdy nawrót obserwowano u 7% do 26% u pacjentów którzy otrzymywali leki (Hirschfeld 2001). Zaleca się, aby ten sam lek przeciwdepresyjny, który przyniósł poprawę był stosowany w tej samej dawce w fazie stabilizującej (poziom A) (Thase 1999, Rush i Kupfer 2001). Jeśli nie nastąpi nawrót w okresie stabilizacji to leki, zwłaszcza krótko działające SSRI, należy odstawiać stopniowo (Rosenbaum i in. 1998), stan pacjentów w trakcie i zaraz po odstawieniu leku należy monitorować, aby upewnić się o trwałości remisji (APA 2000). Jeśli powracają objawy, należy wznowić leczenie pierwotną dawką przez przynajmniej kolejne sześć miesięcy zanim podejmie się ponowną próbę odstawienia leku.

Istnieje ograniczona ilość badań kontrolowanych stosowania EW w fazie stabilizacji. Ustalono w nich, że stosowanie w fazie stabilizacji leków łącznie z EW jest bardziej skuteczne niż stosowanie wyłącznie leku (poziom B) (Gagne i in. 2000).

Także gdy dobry wynik uzyskano w fazie ostrej w wyniku stosowania leku przeciwdepresyjnego i litu, leczenie kombinowane stabilizujące jest bardziej skuteczne niż stosowanie leku i placebo po EW (Bauer i in. 2000). W innym badaniu stosowanie nortryptyliny łącznie z litem lepiej zapobiega wystąpieniu nawrotu niż leku stosowanego pojedynczo (poziom B dla połączenia leku przeciwdepresyjnego i litu w fazie stabilizacji) (Sackeim i in. 2001).

## **4. LECZENIE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH**

### **4.1. Depresja współwystępująca z innymi zaburzeniami psychicznymi**

Pacjenci z objawami depresji mogą być dotknięci równocześnie innymi, nie dotyczącymi nastroju (AHCPR 1993) zaburzeniami psychicznymi. Najczęstsze są zaburzenia lękowe (Zinbarg i in. 1994, Boland i Keller 2000), uzależnienie lub nadużywanie używek (Roy i in. 1991, Schuckit 1994).

#### **4.1.1. Zaburzenia lękowe**

Objawy lęku zdradza 30% chorych na depresję (lęk napadowy i pourazowy) (Wittchen i in. 1999). Skuteczne leczenie współwystępującej depresji i lęku wymaga stosowania leków, które są skuteczne w obydwu stanach (Bakish 1999, Schatzberg 2000). Wykazano, że wszystkie obecnie dostępne SSRI (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) są lepsze od placebo w leczeniu lęku napadowego z agorafobią (Bakker i in. 2000).

Należy pamiętać o kilku zasadach leczenia osób cierpiących na depresję i lęk. U pacjentów w depresji z wyraźnymi objawami lękowymi lub ze współwystępującym lękiem napadowym, uogólnionym lub pourazowym (PTSD) skuteczne mogą być nowe leki przeciwdepresyjne (SSRI, wenlafaksyna (poziom A) (Fawcett i Barkin 1998, Rudolph i in. 1998) ale też TLPD lub IMAO. Leczenie tych chorych należy podjąć małymi dawkami (np. 5 mg fluoksetyny lub 10 mg paroksetyny), które następnie zwiększa się do dawki terapeutycznej, gdyż mogą one powodować krótkotrwale, zanim zaczną działać lek, nasilenie lęku. Wykazano, że psychoterapia poznawczo-behawioralna (CBT) jest bardzo skuteczna w leczeniu zaburzeń lękowych.

W pierwszym okresie leczenia znaczny niepokój szybko znoszą benzodiazepiny (diazepam, lorazepam czy klonazepam). Długotrwałe stosowanie leków anksjolitycznych nie powinno mieć miejsca, gdyż mogą one (zwłaszcza krótko działające) spowodować ośpienie, nasilenie depresji, niepokoju, wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych i motorycznych, uzależnienie psychiczne i fizyczne.

Kompulsje i natręctwa (OCD) także często występują u pacjentów z MDD. Wykazano skuteczność klomipraminy i SSRI (np. fluoksetyny i paroksetyny) w OCD i MDD (poziom A) (Pigot i Seay 1999, Schatzberg 2000). Lekami z wyboru w depresjach ze współistniejącym zespołem natręctw (APA 2000) są leki hamujące wychwyt serotoniny. Dawki SSRI jednak są tu na ogół wyższe (2–3 razy) niż w depresjach.

#### **4.1.2. Uzależnienia/nadużywanie używek**

Depresje często łączą się z nadużywaniem leków. Istotne dla leczenia jest ustalenie czy chory cierpi na pierwotne zaburzenie depresyjne ze współistniejącym uzależnieniem/ nadużywaniem, czy na depresyjne zaburzenie nastroju spowodowane przez używki (APA 1994). Badania podkreślają częste współistnienie (u 30–60% chorych) zaburzeń nastroju i lęku u pacjentów, którzy nadużywają lub są uzależnieni od używek. Równocześnie 1/3 pacjentów z zaburzeniami nastroju nadużywa lub uzależnia się od leków (używek) (Regier i in. 1993, Scott i in. 1998).

##### **4.1.2.1. Pierwotne zaburzenia nastroju wynikające z nadużywania substancji uzależniających**

U chorych w dużej depresji istnieje znaczne ryzyko używania alkoholu, nielegalnych lub przepisywanych narkotyków (Schuckit 1994), co wywiera istotny wpływ na leczenie depresji. Może wiązać się z nieprzestrzeganiem reżimu leczenia i obniżyć skuteczność leków.

Osoby, które cierpią na depresję i nadużywają używek często wymagają leczenia z obu powodów. Opcje leczenia uzależnień są bardzo zróżnicowane. W miarę możliwości lokalnych, pacjentów z problemem alkoholowym lub narkomanią należy skierować do odpowiednich służb i/lub grup samopomocy. Czasami warto rozpocząć leczenie uzależnienia przed podaniem leku przeciwdepresyjnego, gdyż

objawy depresji mogą ustąpić wraz z uzależnieniem. Interakcje farmakokinetyczne metadonu i leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptyliny) mogą prowadzić do zaburzeń oddechowych i oępienia.

#### *4.1.2.2. Zaburzenia nastroju spowodowane przez uzależnienie*

DSM-IV (1994) określa zaburzenia nastroju spowodowane przez uzależnienie jako wyraźne i trwałe zaburzenia, które uznaje się za spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych. U pacjentów, którzy są uzależnieni od alkoholu czy narkotyków, jak kokaina, amfetamina czy heroina depresje częściej mają charakter przewlekły.

W metaanalizie przyjęć do szpitala z powodu uzależnienia alkoholowego równocześnie stwierdzono u 40% chorych depresje (Berglund i Nordström, 1984).

Depresja z powodu uzależnienia różni się od pierwotnej dużej depresji etiologicznym związkiem objawów z działaniem substancji psychoaktywnej. Depresje z powodu uzależnienia powstają jedynie w stanach zatrucia lub odstawiania, podczas gdy pierwotna duża depresja może wystąpić przed uzależnieniem lub pojawić się w okresie przedłużonej abstynencji (APA 1994). Farmakoterapia może odgrywać pewną rolę w leczeniu nasilonych zaburzeń depresyjnych, ale należy pamiętać o zwiększonym ryzyku działań ubocznych lub reakcji niepożądanych u chorych używających substancji psychoaktywnych, a także interakcjach ich z lekami (Scott i in. 1998). Wykazano skuteczność terapii poznawczej, ale należy indywidualnie dostosować leczenie do potrzeb pacjenta (Scott i in. 1998).

## **4.2. Leczenie depresji u dzieci i młodzieży**

### *4.2.1. Epidemiologia, cechy kliniczne i przebieg*

Pewna liczba pacjentów doświadcza pierwszego epizodu MDD we wczesnym dzieciństwie lub przed okresem dojrzewania (Birmaher i in. 1998). MDD jest rzadsze u dzieci przed okresem dojrzewania (1,8% do 2,5%), niż u młodzieży (2,9% do 4,7%) (Brent i in. 1995, Kessler i in. 2001). Wczesne duże depresje zazwyczaj zapowiadają nawracające depresje w wieku dojrzałym (Birmaher i in. 1996). Ryzyko nawrotu w ciągu 2 lat wynosi 40% i 70% w ciągu 5 lat (Thorpe i in. 2001). Nie ma różnic zachorowań pod względem płci przed dojrzewaniem, lecz po okresie dojrzewania MDD częściej występuje u kobiet. Wczesne depresje są podobne do MDD u dorosłych, lecz cechuje je duże ryzyko nawrotów. Ponadto młodzież z wczesnymi depresjami zwykle wykazuje zaburzenia funkcjonowania społecznego i osiąga słabe wyniki w nauce. Wczesne depresje cechuje zwiększone ryzyko uzależnień i samobójstw oraz wystąpienie zaburzeń dwubiegunowych (Birmaher i in. 1996, Kovacs 1996). Z depresjami u dzieci i młodzieży często współwystępują zaburzenia lękowe (włącznie z natręctwami), zachowania oraz uzależnienia. Depresja młodego wieku często zostaje mylnie rozpoznawana jako

„młodzieńcze zaburzenia przystosowania się” lub „zaburzenia aktywności i uwagi/hiperkinetyczne” (zespoły nadpobudliwości ruchowej) – Birmaher i in. 1996).

#### **4.2.2. Leczenie ostrej depresji u dzieci i młodzieży z MDD**

Wczesne wykrycie i leczenie mają znaczenie dla wyników terapii. Leki przeciwdepresyjne mogą okazać się skuteczne w pewnych przypadkach i poleca się je szczególnie u pacjentów z dużą depresją i psychozą (Birmaher i in. 1998). Niemal wszystkie badania kontrolowane w podwójnie ślepych próbach nie wykazały istotnych różnic pomiędzy skutecznością TLPD i placebo. Metaanaliza 12 badań z doborem losowym, w których porównywano skuteczność TLPD i placebo w depresjach u pacjentów w wieku 6–18 lat sugeruje, że TLPD nie są zbyt skuteczne u chorych przed okresem dojrzewania, a u młodzieży wywierają co najwyżej średni efekt (Hazell i in. 2001). Stąd też stosowanie TLPD (szczególnie dezipraminy i imipraminy) u dzieci i młodzieży należy rozważyć, biorąc pod uwagę ryzyko śmierci po przedawkowaniu, możliwość nagłych niewyjaśnionych zgonów (być może na skutek zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym – Wilens i in. 1996), a zwłaszcza fakt, że dostępne są leki bezpieczniejsze i łatwiejsze w monitorowaniu (Geller i in. 1999). Z wyjątkiem jednego badania wyniki wszystkich pozostałych potwierdziły znaczny odsetek reakcji na placebo (od 50 do 70%) co sugeruje lepszą reakcję na placebo dzieci i młodzieży.

Wydaje się, że w przeciwieństwie do TLPD selektywne inhibitory wychwytu serotoniny są skuteczniejsze, niż placebo u dzieci i młodzieży. W pierwszym kontrolowanym badaniu z doborem losowym potwierdzono przewagę fluoksetyny (56% popraw) nad placebo i TLPD (33% popraw) (Emsile i in. 1997).

W innym badaniu kontrolowanym z doborem losowym wykazano przewagę działania paroksetyny (67% popraw) nad imipraminą (58% popraw) i placebo (55%) (Keller i in. 2001). Nowsze LPD nie zostały jeszcze dostatecznie zbadane, ale wyniki badań otwartych wenlafaksyny (Mandoki i in. 1997) i nefazodonu (Goodnik i in. 2000) są obiecujące (poziom D). Toteż SSRI są lekami z wyboru u dzieci i młodzieży (poziom A). Niestety dane farmakokinetyczne i systematyczne badania bezpieczeństwa stosowania SSRI w grupie pediatrycznej są bardzo nieliczne (Leonard i in. 1997). Podczas gdy u dzieci winno się stosować mniejsze dawki, zalecane dawki SSRI u młodzieży są podobne do dawek dla dorosłych.

EW można stosować w depresji lekoopornej, psychotycznej lub przy nasilonych tendencjach samobójczych (Thorpe i in. 2001).

Dane na temat stosowania innych strategii (np. dodawania litu lub hormonu tarczycy ( $T_3$  lub  $T_4$ ) w depresji lekoopornej u pacjentów w młodym wieku są bardzo nieliczne. Jednak takie same strategie, jak u chorych dorosłych mogą być stosowane u dzieci i młodzieży (Birmaher i in. 1998).

Najbardziej obiecujące interwencje psychoterapeutyczne w depresji u dzieci dotyczą raczej psychoterapii indywidualnej, niż terapii rodzinnej (Birmaher i in. 1998). Wśród metod psychoterapeutycznych najlepiej przebadanych w leczeniu MDD we wczesnym wieku jest terapia CBT i interpersonalna. Są one szczególnie

skuteczne u młodzieży (Harrington i in. 1998). Systematyczny przegląd 6 badań randomizowanych stosowania CBT wykazał, że terapia poznawczo-behawioralna jest skuteczna w depresjach łagodnych, ale nie w ciężkich (Harrington i in. 1998). Istnieją dane przemawiające za przewencyjnym efektem terapii poznawczo-behawioralnej, ale nie zostały one w pełni potwierdzone. Nie przeprowadzono badań w grupach z doborem losowym, w których porównywano by skuteczność psychoterapii i farmakoterapii (Thorpe i in. 2001).

#### **4.2.3. Leczenie w fazie stabilizacji u dzieci i młodzieży z MDD**

Ze względu na duży odsetek nawrotów depresji należy stosować leczenie przynajmniej przez 6 miesięcy. Podobnie, jak u dorosłych leki przeciwdepresyjne należy stosować w tej samej dawce, która spowodowała ustąpienie objawów.

Pod koniec okresu stabilizacji u pacjentów, którzy nie wymagają leczenia podtrzymującego leki należy odstawiać stopniowo w ciągu przynajmniej 6 tygodni. Psychoterapia może pomóc pacjentom i rodzinom w utrwaleniu zachowań uzyskanych uprzednio, w radzeniu sobie z następstwami depresji, pozwala na lepsze opanowywanie stresu i zrozumienie konfliktów wewnętrznych, które mogą przyczynić się do nawrotu depresji (Birmaher i in. 1998).

#### **4.3. Leczenie depresji u osób starszych**

Depresje w podeszłym wieku są częstsze niż sądzono dawniej. Nierozpoznane i niedostatecznie leczone depresje rokują niepomyślnie (Cole i in. 1999, Katona 2000, Steffens i in. 2000). Skuteczne i bezpieczne leczenie depresji w podeszłym wieku jest trudne. Zmiany fizjologiczne związane z wiekiem powodują istotne różnice w metabolizmie leków i farmakokinetyce u ludzi starszych w odróżnieniu od osób młodych. Ludzie starsi, częściej niż młodzi, cierpią na różnorodne schorzenia i wymagają stosowania leków, co zwiększa ryzyko farmakodynamicznych i farmakokinetycznych interakcji leków (Preskorn 1993).

Nieliczne badania dokumentują wyniki stosowania leków przeciwdepresyjnych u osób starszych, szczególnie po 75 r.ż., i u pacjentów w depresjach ze współistniejącymi innymi chorobami, z otępieniem i schorzeniami neurologicznymi (rozdz. 4.4.; Flint 1998, Roose i Suthers 1998). Trzy metaanalizy różnych LPD w starszym wieku (odpowiednio  $>55$  lub  $\geq 60$ ) nie wykazały istotnych różnic działania i tolerancji (Mitmann i in. 1997, McCusker i in. 1998, Gerson i in. 1999).

Najlepiej przebadana u osób starszych jest nortryptylina, drugorzędowa amina z grupy leków trójpierścieniowych. Szersze stosowanie nortryptyliny wynika z lepszej tolerancji leku przez chorych z zaburzeniami krążenia w porównaniu do innych TLPD oraz ze względu na powiązanie stężenia leku we krwi (50 do 150 ng/mL) ze skutecznością działania (Roose i Suthers 1998). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nortryptyliny w leczeniu ciężkiej depresji u osób starszych zostały dobrze zbadane w grupach kontrolowanych z placebo i w porównaniu z innymi LPD (poziom A) (Flint 1998, Roose i Suthers 1998, Reynolds i in. 2001).

Oceniono także w badaniach klinicznych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SSRI u osób starszych – sertraliny, paroksetyny, fluoksetyny (poziom A) (Dunner i in. 1992, Tollefson i in. 1995, Roose i Suthers 1998, Mulsant i in. 1999, Bondareff i in. 2000). W badaniu kontrolowanym w grupach chorych dobranych losowo w którym porównywano sertralinę i fluoksetynę wykazano porównywalną skuteczność obu leków u chorych ambulatoryjnych z depresją w starszym wieku (Newhouse i in. 2000). Wykazano również w podwójnie ślepej próbie skuteczność wenlafaksyny i reboksetyny (Katona i in. 1999, Staab i Ewans 2000) (poziom B). Metaanaliza badań potwierdziła też skuteczność moklobemidu u pacjentów geriatrycznych (poziom A) (Angst i Stabl 1992).

W porównaniu z ludźmi w sile wieku reakcja na leki przeciwdepresyjne u osób starszych jest wolniejsza, a w okresie stabilizacji ryzyko nawrotu zaburzeń jest większe (Reynolds i in. 1996). Wyniki z badań z dotychczas porównywaną z placebo sugerują, że pacjenci starsi mogą dobrze reagować na aktywne leczenie stabilizujące trwające do 12 miesięcy (Old Age Depression Interest Group 1993).

Szczególną uwagę u osób starszych należy zwrócić na wpływ leków na krążenie. W badaniu, w którym porównywano paroksetynę i nortryptylinę u pacjentów w większości w wieku ponad 60 lat w depresji z ischemią, wykazano równą skuteczność leków, lecz stosowanie nortryptyliny łączyło się z istotnie częstszymi poważnymi reakcjami ze strony serca (Roose i in. 1998). Inne zaburzenia (np. poznawcze, zatrzymanie moczu, zaparcia) są kolejnym ważnym problemem u populacji w wieku podeszłym (tab. 3). W badaniach klinicznych u pacjentów w starszym wieku nortryptylina powodowała pięć razy częściej te zaburzenia niż paroksetyna (Pollock i in. 1998).

Ze względu na podobną skuteczność różnych klas leków przeciwdepresyjnych wybór leku wynika z ryzyka działań ubocznych. Ponieważ u pacjentów starszych częściej występują ortostatyczne spadki ciśnienia krwi i są oni bardziej wrażliwi na inne działania niepożądane, zazwyczaj za leki z wyboru uważane są SSRI (poziom A) (Katona 2000).

Pacjenci starsi wymagają niższych dawek niż ludzie młodszy. Stężenie leku we krwi na ogół jest wyższe u osób starszych, niż u młodszych (Anderson i in. 2000, APA 2000).

#### ***4.3.1. Depresja lekooporna u osób w starszym wieku***

Duża depresja lekooporna jest częstym problemem klinicznym u starszych pacjentów. Lekooporność wiąże się u tych chorych z występowaniem różnych chorób i z błędami diagnostycznymi. Atypowe objawy depresji, jak np. objawy somatyczne, zaburzenia funkcji poznawczych, oraz występujące równocześnie schorzenia, które mogą powodować depresję często utrudniają właściwą ocenę wyniku stosowania LPD u chorych w tej grupie wiekowej (Mulsant i Pollock 1998, Katona 2000). Podstawę optymalnego wyniku leczenia, niezależnie od wieku chorych stanowi wybór odpowiedniego leku, stosownie dostosowanej dawki przez niezbędny okres. Opcje w depresjach lekoopornych u osób starszych obejmują

rewizję rozpoznania, optymalizację i stosowanie alternatywnych metod leczenia, łącznie ze zmianą leku, terapią łączoną z leczeniem elektrowstrząsami.

Nieliczne są dane na temat dodatkowego zastosowania litu (Kushnir 1986, Katona i Finch 1991). Wydaje się, że dołączenie litu do LPD jest mniej skuteczne w depresjach u osób starszych (Zimmer i in. 1991), niż u chorych młodszych. Lit działa też silniej toksycznie, jest wolniej wydalany i może wchodzić w interakcje z innymi równocześnie podawanymi lekami (Sproule i in. 2000). Leczenie litem osób w podeszłym wieku wymaga częstej oceny stanu chorych i monitorowania stężenia litu we krwi (0,4 do 0,8 mmol/L (mEq/L) (poziom C) (Katona i Finch 1991).

EW stanowi ważną opcję w leczeniu depresji u osób starszych ponieważ towarzyszące choroby, gorsza tolerancja leków psychotropowych i występujące objawy psychotyczne często występują w depresjach u tych chorych. EW jest bezpieczne u osób starszych i być może nawet bardziej skuteczne w leczeniu depresji w podeszłym wieku (> 75 lat) i starszych wiekiem (60–74 lat), niż u osób w młodszym wieku (< 59 lat) (Tew i in. 1999, Manly i in. 2000). EW są także bardziej skuteczne, niż leki przeciwdepresyjne (poziom B) (Flint i Rifat 1998).

#### 4.4. Depresja spowodowana schorzeniami somatycznymi

Różne schorzenia mogą powodować depresję. Według DSM-IV, „zaburzenia nastroju (depresja) spowodowana ogólnym stanem zdrowia” ma miejsce gdy utrzymuje się wyraźne i trwałe obniżenie nastroju (nastój depresyjny), oraz gdy istnieją dowody z wywiadu, z badania fizykalnego lub wyniki badań laboratoryjnych na to, że zaburzenia stanowią bezpośredni skutek ogólnego stanu zdrowia.

Należą do nich:

- Choroby neurologiczne (np. choroba Alzheimera, Parkinsona, stwardnienie rozsiane, choroba Huntingtona),
- Schorzenia naczyniowe mózgu (np. udar),
- Inne schorzenia neurologiczne (np. padaczka, guzy mózgu),
- Choroby systemu wydzielania wewnętrznego (nadczynność i niedoczynność tarczycy, przytarczyc, wydalanina adrenokortykoidów, cukrzyca),
- Niedobory metaboliczne (np. brak wit. B12 i kwasu foliowego),
- Choroby autoimmunologiczne (np. lupus erythematosus),
- Infekcje wirusowe i inne (np. HIV, hepatitis),
- Pewne odmiany nowotworów (np. rak trzustki i płuc).

Depresje występują w przebiegu innych schorzeń (np. zawału, nowotworu, cukrzycy) u 25% chorych oraz nawet u 40 do 50% pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi (AHCPR 1993, Devanand i in. 1996, Allain i in. 2000). Jeszcze częściej występują depresje u pacjentów ze schorzeniami dotyczącymi o.u.n. (np. 60% pacjentów z chorobą Cushinga). Często rokowanie w depresji jest niepomyślne, chorzy ci wykazują podwyższoną zachorowalność i umieralność. W praktyce klinicznej często zdarzają się błędy diagnostyczne oraz niedostateczne leczenie depresji (Perez-Stable i in. 1990, Üstün i Sartorius 1995).

Postępowanie obejmuje leczenie najpierw schorzenia somatycznego gdyż depresja może wynikać z choroby, lub z jej leczenia (AHCPR 1993). Jeśli duża depresja utrzymuje się, wskazane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych. W nasilonych depresjach należy rozpocząć leczenie równoczesne. U pacjentów z zaburzeniami reaktywnymi odpowiednie jest stosowanie interwencji psychoterapeutycznych.

Przegląd 18 badań w grupach losowo dobranych chorych z różnymi schorzeniami somatycznymi wykazało, że stosowanie LPD przynosi istotną poprawę w depresji w porównaniu z placebo i u nieleczonych (poziom A) (Gill i Hatcher 2001). Wyniki uzyskano we wszystkich badaniach za wyjątkiem dwóch grup chorych onkologicznie, u których mianseryna spowodowała znacznie więcej działań niepożądanych, niż placebo. Liczba badań jest niedostateczna dla ustalenia rekomendacji, co do rodzaju leczenia chorych depresyjnych w chorobach somatycznych. Do czynników wpływających na wybór leku i dawkowania należy ryzyko działań ubocznych, profil farmakologiczny LPD, wiek pacjenta, uprzedni efekt stosowania LPD oraz prawdopodobieństwo interakcji leków (AHCPR 1993).

Stanem najlepiej przebadanym pod tym względem jest depresja poudarowa. W badaniach kontrolowanych nortryptylina okazało się bardziej skuteczna, niż placebo (poziom A) (Lipsley i in. 1984, Robinson i in. 2000), oraz niż fluoksetyna (Robinson i in. 2000). W badaniu trwającym 6 tygodni wykazano lepszy wynik stosowania citalopramu, niż placebo (poziom C) (Anderson i in. 1994).

Depresje występują często w chorobie Alzheimera, ale rzadko są znacznie nasilone. Wykonano cztery badania kontrolowane placebo u osób starszych z depresją i chorobą Alzheimera (poziom A). W trzech z nich wykazano skuteczność klomipraminy, citalopramu i sertraliny (Nyth i in. 1992, Petracca i in. 1996, Lyketsos i in. 2000). Nie wykazano różnicy działania imipraminy i placebo (Teri i in. 1991). W badaniu porównującym stosowanie paroksetyny i imipraminy w depresjach w otępieniu, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy skutecznością obu leków (Katona i in. 1998). Stwierdzono porównywalną skuteczność citalopramu i mianseryny (Karlsson i in. 2000) oraz fluoksetyny i amitryptyliny (Taragano i in. 1997). Na ogół odsetek powodzeń terapii przy użyciu SSRI jest niższy u pacjentów z depresją i współistniejącą demencją niż u chorych depresyjnych bez otępienia (przegląd w Enns i in. 2001).

Wyniki badań otwartych sugerują, że LPD mogą być skuteczne w leczeniu depresji w chorobie Parkinsona (PD) i choć kazuistyki sugerują, że SSRI mogą potencjalnie nasilać zaburzenia ruchowe w PD, nie zostało to potwierdzone w nielicznych badaniach otwartych jakie zostały przeprowadzone do chwili obecnej (poziom C) (Zesiewicz i in. 1999). W PD ze współistniejącą depresją zaleca się jako lek pierwszego wyboru (Allain i in. 2000) SSRI (sertralinę, paroksetynę) lub moklobemid. Jednak połączenie SSRI z selegiliną (lekiem przeciw PD) niesie ryzyko powstania u pacjenta zespołu serotoninowego. TLPD nie są zalecane u pacjentów starszych z PD gdyż mogą generować omamy i zaburzenia poznawcze (Allain i in. 2000).

Należy zawsze brać pod uwagę przy leczeniu pacjentów w depresji ze współistniejącymi chorobami somatycznymi wymagającymi leczenia potencjalnego ryzyka interakcji leków (rozdz. 2.1.8; Kent 2000).

#### 4.5. Leczenie depresji w okresie ciąży i karmienia piersią

Mimo częstej depresji u kobiet w wieku rozrodczym (ryzyko w ciągu życia 10–25%) i u kobiet w ciąży (ok. 9%), dane na temat leczenia w ciąży są ograniczone (poziom C) (Wisner i in. 2000, Altshuler i in. 2001). Duże depresje w ciąży stanowią trudny problem terapeutyczny (APA 2000). Ze stosowaniem leczenia w ciąży wiąże się ryzyko:

1. teratogenności leku,
2. zatrucia noworodka,
3. zaburzeń rozwoju dziecka.

TLPD prawdopodobnie nie powodują zwiększonego ryzyka dysgenezy narządów płodu (Altshuler i in. 1996). TLPD i SSRI nie zwiększają ryzyka obumarcia lub dużych defektów płodu (Wisner i in. 1999). W jednym badaniu wykazano niższą wagę urodzeniową noworodków, których matki przyjmowały w trzecim trymestrze fluoksetynę (Chambers i in. 1996). Rozwój noworodków, których matki przyjmowały TLPD lub fluoksetynę podczas ciąży nie różnił się od rozwoju kontrolnych noworodków (Nulman i Koren 1996, Nulman i in. 1997). Bezpośredni wpływ leku oraz przemijające objawy odstawienia (np. tachypnoe, nerwowość) notowano u niektórych noworodków, których matki przyjmowały LPD tuż przed rozwiązaniem (Wisner i in. 1999). Stosowanie leków przeciwdepresyjnych w ciąży w wielu sytuacjach klinicznych jest niezbędne, decyzja o leczeniu musi uwzględniać ryzyko narażenia płodu z jednej strony i możliwość wystąpienia nawrotu choroby po odstawieniu leku z drugiej strony (ryzyko–korzyść).

Ważnymi alternatywami leczenia jest psychoterapia i EW. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentek i interwencję u chorych w przypadku znacznego ryzyka (np. przy niewielkim przyborze masy ciała) (Wisner i in. 1999).

Z okresem przedporodowym wiąże się duże ryzyko nawrotu zaburzeń nastroju. Przemijający zespół depresyjny 7–10 dni po porodzie zwany „postpartum blues” nie spełnia kryteriów MDD i nie wymaga leczenia (APA 2000).

Termin „depresja poporodowa” odnosi się do epizodu dużej depresji, jaka pojawia się w ciągu 4 tygodni po porodzie. Odsetek depresji w pierwszych tygodniach po porodzie (Hoffbrand i in. 2001) jest stały (10–15% matek). U kobiet które przeszły uprzednio depresję ryzyko epizodu depresji poporodowej wynosi 25–50%. Ponieważ wiele kobiet wymagających przyjmowania LPD nie chce zrezygnować z karmienia piersią przeprowadzono badania w celu określenia bezpieczeństwa leków (poziom C) (Wiesner i in. 1996, Hoffbrand i in. 2001, Burt i in. 2001). Podczas stosowania leków psychotropowych matka musi zwracać baczną uwagę na sen, ssanie i zachowanie dziecka i powinna zgłaszać lekarzowi każdą zmianę. Pediatrzy powinni wiedzieć o narażeniu noworodka na leki psychotropowe przyjmowane przez matkę. Środkami najbardziej sprawdzonymi u kobiet karmiących piersią są paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, klomipramina i nortryptylina (Stowe i in. 2000, Hendrick i in. 2001).

## Piśmiennictwo

- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1993) Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care: Clinical Practice Guideline No. 5. AHCPR pub. No. 93-0550. Rockville, MD
- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1999) Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AHCPR, Evidence-Based Practice Centers. AHCPR publ. No. 99-E014
- Allain H, Schuck S, Mauduit N (2000) Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 320:1287-1288
- Altar CA (1999) Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 20:59-61
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J (1996) Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 153:592-606
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, and The Expert Consensus Panel for Depression in Women (2001) The Expert consensus guideline series: treatment of depression in women. *Postgrad Med Special Report*. 2001 (March): 1-116
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1998) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37 (suppl):63S-83S
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> revision (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC
- American Psychiatric Association (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 157 (April 2000 suppl):1-45
- American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy (1990) The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. Washington, DC: AP Press
- Amsterdam JD (red.) (1991) Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York
- Amsterdam JD, Hornig-Rohan M (1996) Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19:371-386
- Amsterdam JD, Maislin G, Potter L (1994) Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18:243-261
- Andersen G, Yestergaard K, Lauritzen L (1994) Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 25:1099-1104
- Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58:19-36
- Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF (2000) 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* 14:3-20
- Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19 (suppl 2):47-52
- Angst J (1987) Yerlauf der affektiven Psychosen. W: Kisker KP, Lauter H, Meyer JE, Muller C, Strömgen E (red.) *Psychiatrie der Gegenwart*. Band 5. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 115-133
- Angst J (1999a) Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 6):5-9
- Angst J (1999b) Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 2): 57-62
- Angst J, Preisig M (1995) Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 146:5-16
- Angst J, Stahl M (1992) Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 106 (Suppl):S109-S113
- Argyropoulos SV, Nutt DJ (2000) Substance P antagonists: novel agents in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* 9:1871-1875

- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor D (1996) Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53:842–848.
- Artigas F, Romero L, de Montigny C, Blier P (1996) Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *Trends Neurosci* 19:378–383
- Ayuso Gutierrez JL, Alino JJ (1971) Tryptophan and an MAOI (nialamide) in the treatment of depression. A double-blind study. *Int Pharmacopsychiatry* 6:92–97
- Bakish D (1999) The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl) 6:20–24
- Bakker A, van Balkom AJ, van Dyck R (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Int Clin Psychopharmacol* 15 (Suppl 2):S25–S30
- Barbui C, Hotopf M (2001) Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 178:129–144
- Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 18:6–11
- Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle S, Muller-Oerlinghausen B (2000) Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 157:1429–1435
- Bauer M, Döpfner S (1999) Lithium augmentation in treatment-resistant depression – A meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19:427–434
- Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A (1998) Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18:444–455
- Bauer M, Heimchen H (2000) General principles of the treatment of depressive and mania disorders. W: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 305–316
- Bauer M, Whybrow PC (2001) Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry* 2:57–67
- Baumann P (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 31:444–469
- Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, Uehlinger C, Kasas A, Amey M, Jonzier-Perey M (1996) A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: A clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 16:307–314
- Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD (2000) Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 176:421–428
- Bech P, Rafaelsen OJ (1986) The melancholia scale: development, consistency, validity and utility. In Sartorius N, Bañ TA (red.) *Assessment of Depression*. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 259–269
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G (1979) *Cognitive therapy of depression*. New York, Guilford
- Bellack AS, Hersen M (1983) A comparison of social-skills training, pharmacotherapy, and psychotherapy for depression. *Behav Res Ther* 21:101–107
- Berglund M, Nordström G (1984) Mood disorders in alcoholism. *Curr Opin Psychiatry* 2:428–433
- Bertiesson L, Dahl ML, Tybring G (1997) Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr Scand* 391 (suppl):14–21
- Benkert O, Hippus H (2000) *Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2. überarbeitete Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
- Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN (2000) A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47:332–337
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (1996) *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle

- Birmaher B, Brent DA, Benson RS (1998) Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:1234–1238
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B (1996) Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1427–1439
- Blackburn IM, Moore RG (1997) Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 171:328–334
- Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR (1999) Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 159:2349–2356
- Boland RJ, Keller MB (2000) Other affective disorders. W: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (red.) *Contemporary Psychiatry*, t. 3. Springer, Heidelberg.
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter E, Clary CM, Batzar E (2000) Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 157:729–736
- Booth BM, Zhang M, Rost KM, Clardy JA, Smith LG, Smith GR (1997) Measuring outcomes and costs for major depression. *Psychopharmacol Bull* 33:653–658
- Bostwick JM, Pankratz VS (2000) Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157:1925–1932
- Bouckoms A, Mangini L (1993) Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull* 29:207–211
- Bourgon LN, Kellner CH (2000) Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 16:19–31
- Brent DA, Ryan N, Dahl R, Birmaher (1995) Early-onset mood disorder. W: Bloom FE, Kupfer DJ (red.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1631–1642
- Brosen K (1996) Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 18:393–396
- Brosen K (1998) Differences in interactions of SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 13 (suppl 5):S45–S47
- Brunello N, Burrows GD, Jónsson CPB, Judd LL, Kasper S, Keller MB, Kupfer DJ, Lecrubier Y, Mendlewicz J, Montgomery SA, Nemeroff CB, Preskorn S, Racagni G, Rush AJ (1995) Critical issues in the treatment of affective disorders. *Depression* 3:187–198
- Burrows GD, Norman TR (1999) Treatment-resistant unipolar depression. W: Lader M, Naber D (red.) *Difficult Clinical Problems in Psychiatry*. Martin Dunitz Ltd, London, S. 57–75
- Burt VK, Suri R, Altshuler LL, Stowe ZN, Hendrick V, Muntean E (2001) The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 158:1001–1009
- Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW, Grosser B (1987) 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol* 7:127–137
- Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (2000) Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. *Can J Psychiatry* 46 (suppl 1):1S–90S
- Carpenter LL, Jocie Z, Hali JM, Rasmussen SA, Price LH (1999) Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 60:45–49
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL (1996) Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 335:1010–1015
- Cole MG, Bellavance F, Asmaa M (1999) Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156:1182–1189
- Coppen A, Shaw DM, Farrell JP (1963) Potentiation of antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* 1:79–81
- Coppen A, Shaw DM, Herzberg B, Maggs R (1967) Tryptophan in the treatment of depression. *2:1178–1180*

- Coryell W (2000) Augmentation strategies for inadequate antidepressant response: a review of placebo-controlled studies. *Ann Clin Psychiatry* 12:141–146
- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME (1999) The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 60:142–156
- Dam J, Ryde L, Svejso J, Lauge N, Lauritsen B, Bech P (1998) Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 31:48–54
- Danish University Antidepressant Group (1986) Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 90:131–138
- Danish University Antidepressant Group (1993) Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 28:105–116
- Danish University Antidepressant Group (1999) Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 18:289–299
- Datto CJ (2000) Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 12:130–134
- Davidson JR (2001) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 11): 46–50
- De Jonghe F, Kool S, van Aaij G, Dekker J, Peen J (2001) Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 64:217–229
- DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD (1999) Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 156: 1007–1013
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN (2000) Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie (Gaebel W, Falkai P), t. 5. Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen. Steinkopff, Darmstadt
- Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA (1994) Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 151:957–970
- Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, Stern Y, Mayeux R (1996) Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 53:175–182
- Dietrich DE, Emrich HM (1998) The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 5):51–58
- Dimeo F, Bauer M, Yarabram I, Proest G, Halter U (2001) Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Brit J Sports Med* 35:114–117
- Dobson KS (1989) A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 57: 414–419
- Duman RS (1998) Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* 44:324–335
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:607–608
- Dunner DL, Cohn JB, Walshe T 3rd, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR, Halikas JP, Hartford JT, Hearst ED, Settje EC Jr (1992) Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 53 (suppl):57–60
- Eastman CL, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM (1998) Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 55:883–889
- Edwards JG, Andersen I (1999) Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57:507–533
- Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ (1999) Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 21:296–308

- Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP, Fiester SJ, Parloff MB (1989) NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 46: 971–982
- Ernslee GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J (1997) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:1031–1037
- Enns MW, Swenson JR, Mdytyre RS, Swinson RP, Kennedy SH (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VII. Comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001 46 (suppl. 1): 77S–90S
- Entsuh AR, Rudolph RL, Chitra R (1995) Effectiveness of venlafaxine treatment in a broad spectrum of depressed patients: a meta-analysis. *Psychopharmacol Bull* 31:759–766
- Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P (1998) Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 55:816–820
- Fava M, Kendler KS (2000) Major depressive disorder. *Neuron* 28:335–341
- Fawcett J, Barkin RL (1998) A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 59:123–127
- Feighner JP (1999) Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 4): 4–11
- Ferguson JM (2001) The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3):22–34
- Ferreri M, Laverne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ (2001) Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 103:66–72
- Fink M (2001) Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 63:1–15
- Fleming JE, Offord DR (1990) Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:571–580
- Flint AJ (1998) Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 13:269–280
- Flint AJ, Rifal SL (1998) The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT. *Int J Geriatr Psychiatry* 13:23–28
- Frank E, Kupfer D J (1990) Axis II personality disorders and personality features in treatment-resistant and refractory depression. W: Roose SP, Glassman AH (red.) *Treatment Strategies for Refractory Depression*. American Psychiatric Press, pp. 207–221
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissmann MM (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:851–855
- Frank E, Thase ME, Spanier C, Cyranowski JM, Siegel L (2000) Psychotherapy of affective disorders. W: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, 348–363
- Furukawa T, Streiner DL, Young LT (2001) Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
- Gaffan EA, Tsaousis I, Kemp-Wheeler SM (1995) Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 63:966–980
- Gagne GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH (2000) Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry* 157:1960–1965
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J (2001) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software
- Geller B, Reising D, Leonard HL, Riddle MA, Walsh BT (1999) Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:513–516

- George MS, Lisanby SH, Sackeim HA (1999) Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 56:300–311
- George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC (2000) Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 47:287–295
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM (1997) Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 154:1752–1756
- Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L (1999) Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 7:1–28
- Gilbert DA, Altschuler KZ, Rago WV, Shon SP, Crismon ML, Toprac MG, Rush AJ (1998) Texas medication algorithm project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 59:345–351
- Gili D, Hatcher S (2001) Antidepressants for depression in people with physical illness (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
- Glassman AH, Platman SR (1969) Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res* 7:83–88
- Glogaux V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM (1998) A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 49: 59–72
- Goodnick P J, Jorge CA, Hunter T, Kumar AM (2000) Nefazodone treatment of adolescent depression: an open-label study of response and biochemistry. *Ann Clin Psychiatry* 12:97–100
- Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER (1993) The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 54:405–418
- Guscott R, Grof P (1991) The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. *Am J Psychiatry* 148:695–704
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62
- Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P (1998) Psychological treatment of depression in children and adolescents. A review of treatment research. *Br J Psychiatry* 173:291–298.
- Hawley CJ, Pattinson HA, Quick SJ, Echlin D, Smith V, McPhee S, Sivakumaran T (1998) A protocol for the pharmacologic treatment of major depression. A field test of a potential prototype. *J Affect Disord* 47:87–96
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D (2001) Tricyclics in child and adolescent depression (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software
- Hendrick V, Fukuchi A, Altschuler LL, Widawsky M, Wertheimer A, Brunhuber M (2001) Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 179:163–166
- Hirschfeld RM (2001) Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry* 179 (suppl. 42):4–8
- Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Mólíer HJ, Healy D, Baldwin D, Humble M, Yersiani M, Montenegro R, Bourgeois M (2000) Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry* 61:268–275
- Hoffbrand S, Howard L, Crawley H (2001) Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiener MJ, Garvey MJ, Grove WM, Tuason VB (1992) Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 49:774–781
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477–501
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62:77–91
- Hotopf M, Hardy R, Lewis G (1997) Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 170:120–127

- Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, Sakakibara S, Denda K, Kasahara T, Koyama T (1996) Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 40:151–153
- Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver PC (2001) Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 58:381–388
- Jarrett RB, Rush AJ (1994) Short term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions. *Psychiatry* 57: 115–132
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C (1993) A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 50:387–393
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TL, Rice JA, Keller MB (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55:694–700
- Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, Endicott J, Coryell W, Kunovac JL, Mueller TL, Rice JP, Keller MB (2000a) Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:375–380
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB (2000b) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 157:1501–1504
- Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eggen M (2000) A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:295–305
- Kasper S (1997) Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 17 (Suppl 1):19S–28S
- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE (1989) Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 46:823–833
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, Robinson P, Russo J (1995) Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 273:1026–1031
- Katona C (2000) Managing depression and anxiety in the elderly patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 10 (suppl 4):S427–S432
- Katona CLE, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DRL, Lock T, Burns RA, Robertson MM (1995) Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 166:80–86
- Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H (1999) Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 55:203–213
- Katona CLE, Finch EIL (1991) Lithium augmentation for refractory depression in old age. W: Amsterdam JD (red.) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression*. Raven Press, New York, 177–184
- Katona CL, Hunter BN, Bray J (1998) A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 13:100–108
- Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld RMA (1986) The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry* 143:24–28
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J, et al. (2000) A comparison of

- nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342:1462–1470
- Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emsie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP (2001) Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:762–772
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, and the CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001 46(suppl.1):38S–58S
- Kent JM (2000) SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355:911–918
- Kessier RC, Avenevoli S, Ries Merikangas K (2001) Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry* 49:1002–1014
- Kessier RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51:8–19
- Khan A, Warner HA, Brown WA (2000) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 57:311–317
- Kim HL, Streltzer J, Goebert D (1999) St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 187:532–538
- Kind P, Sorensen J (1993) The cost of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 7:191–195
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999) Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 56:315–320
- Klerman GL, Weissman MM (1992) The course, morbidity, and costs of depression. *Arch Gen Psychiatry* 49:831–834
- Klerman GL, Weissmann MM, Rounsaville BJ, Chevron ES (1984) Interpersonal psychotherapy of depression. New York, Basic Books
- Koran LM, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Howland RH, Friedman RA, DeBattista C, Klein D, Kocsis JH, Schatzberg AF, Thase ME, Rush AJ, Hirschfeld RM, LaYange LM, Keller MB (2001) Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *J Affect Disord* 65:27–36
- Kovacs M (1996) Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:705–715
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snively D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281:1640–1645
- Kuhs H, Farber D, Borgstadt S, Mrosek S, Tolle R (1996) Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J Affect Disord* 37:31–41
- Kuhs H, Tolle R (1991) Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 29:1129–1148
- Kupfer DJ (1993) Management of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 54 (suppl 2):29–33
- Kushnir SL (1986) Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients. *Am J Psychiatry* 143:378–379
- Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, Watson GD, Morehouse RL, Tam W, Joffe RT (1995) Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 152:1765–1770
- Lam RW, Levitt AJ (red.) (1999) Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder. Clinical & Academic Publishing, Vancouver, BC, Canada

- Landen M, Björling G, Agren H, Fahien T (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 59:664–668
- Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, Bech P (1996) Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand* 94:241–251
- Lawlor DA, Hopker SW (2001) The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 322:763–767
- Lee TM, Chan CC (1999) Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 99:315–323
- Leonard BE (1995) Mechanisms of action of antidepressants. *CNS Drugs* 4 (suppl 1):1–12
- Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ (1997) Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:725–736
- Lewinsohn PM, Clarke G (1984) Group treatment of depressed individuals. The coping with depression course. *Advances in Behavioral Research and Therapy*. 6:99–114
- Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, Blood ML, Jackson JM (1998) Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 55:890–896
- Linde K, Mulrow CD (2001) St. John's wort for depression (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, 1. Oxford: Update Software
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR (1984) Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1:297–300
- Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S (1999) Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 156:946–948
- Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 20:226–247
- Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, Brandt J, Rabins PV (2000) Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry* 157:1686–1689
- Mace S, Taylor D (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother* 1:917–933
- Maes M, Yandoolaeghe E, Desnyder R (1996) Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 41:201–210
- Maier W, Schwab S, Rietschel M (2000) Genetics of Affective Disorders. W: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (red.) Contemporary Psychiatry. Vol. 3. Springer, Heidelberg.
- Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL (1997) Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 33:149–154
- Maniy DT, Oakley SP Jr, Bloch RM (2000) Electroconvulsive therapy in old-old patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 8:232–236
- Maubach KA, Rupniak NM, Kramer MS, Hill RG (1999) Novel strategies for pharmacotherapy of depression. *Curr Opin Chem Biol* 3:481–488
- Mendels J, Stinnett JL, Burns D, Frazer A (1975) Amine precursors and depression. *Arch Gen Psychiatry* 32:22–30
- McCullough JP (2000) Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. New York, Guilford Press
- McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A (1998) Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 158:705–712

- Michalets EL (1998) Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 18:84–112
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS (1992) Treatments of depression and functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49:761–768
- Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango CA, Shear NH (1997) The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 46:191–217
- Möller HJ (1994) Non-response to antidepressants: risk factors and therapeutic possibilities. *Int Clin Psychopharmacol* 9 (Suppl 2):17–23
- Möller HJ (2000) Are all antidepressants the same? *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 6):24–8
- Möller HJ, Fuger J, Kasper S (1994) Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 27:215–223
- Montejo AL, Lorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F (2001) Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3):10–21
- Montgomery SA (1991) Selectivity of antidepressants and resistant depression. W: Amsterdam JD (red.) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York, 93–104
- Montgomery SA (1999) New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 14):10–15
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382–389
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156:1000–1006
- Mulsant BH, Pollock BG (1998) Treatment-resistant depression in late life. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 11:186–193
- Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF (1999) A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 20):16–20
- Murray CJL, Lopez AD (1997a) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436–1342.
- Murray CJL, Lopez AD (1997b) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498–1504.
- Nelson JC (1998) Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 15):35–41
- Nelson J, Chouinard G (1999) Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. Canadian Society for Clinical Pharmacology. *Can J Clin Pharmacol* 6:69–83
- Nemeroff CB (1996–97) Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety* 4:169–181
- Nemeroff CB (1998) Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. *Biol Psychiatry* 44:517–525
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Yale W (1984) Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226:1342–1344
- Nestler EJ (1998) Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry* 44:526–533
- Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Ciary CM (2000) A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 61:559–568

- Nezu AM (1986) Efficacy of social problem solving therapy for unipolar depression. *J Consult Clin Psychol* 54: 196–202
- Nierenberg AA, Amsterdam JD (1990) Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 51 (suppl 6):39–47
- Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF (1998) Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 5):60–63
- Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Rosenbaum JF, Fava M (1998) Course and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 18):5–9
- Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M (1995) Early non-response to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 152:1500–1503
- Nobler MS, Sackeim HA (2000) Electroconvulsive therapy. W: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 425–434
- Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (red.) (1994) *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. J. Wiley & Sons, Chichester
- Nulman I, Koren G (1996) The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 53:304–308
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Kren G (1997) Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 336:258–262
- Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum HE, Ofsti E, Eriksson S, Syversen S (1992) A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 86:138–145
- Ostroff RB, Nelson JC (1999) Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 60:256–259
- Old Age Depression Interest Group (1993) How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiatry* 162:175–182
- Owens M J, Nemeroff CB (1999) Corticotropin-releasing factor antagonists in affective disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 8:1849–1858
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348:233–237
- Paykel ES (1994) Epidemiology of refractory depression. W: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (red.) *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. J. Wiley & Sons, Chichester, pp. 3–17
- Paykel ES, Hollyrnan JA, Freeling P, Sedgwick P (1988) Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 14:83–95
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25:1171–1180
- Peretti S, Judge R, Hindmarch I (2000) Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 403 (Suppl 2000):17–25
- Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F (1999) 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* 56:375–379
- Perez-Stable EJ, Miranda J, Munoz R, Ying Y (1990) Depression in medical outpatients: under-recognition and misdiagnosis. *Arch Int Med* 150:1083–1088
- Perry PJ (1996) Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 39:1–6
- Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S (1994) Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 14:230–240

- Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE (1996) A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:270-275
- Piccinelli M, Gomez Homen F (1997) Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Pigott TA, Seay SM (1999) A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 60:101-106
- Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R, Kirshner MA, Begley AE, Mazumdar S, Reynolds CF (1998) Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 155:1110-1112
- Potter WZ, Schmidt ME (1997) Treatment of major depression: selection of initial drug. W: Rush AJ (red.) *Mood Disorders. Systematic Medication Management. Mod Probl Pharmacopsychiatry* 25:1-16
- Preskorn SH (1993) Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 94 (suppl. 5A):2S-12S
- Preskorn SH, Fast GA (1991) Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 52 (Suppl):23-33
- Prien RF (1990) Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *J Clin Psychopharmacol* 10:86S-90S
- Prien RF, Kupfer DJ (1986) Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 143:18-23
- Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Ocepek-Welickson K, Rabkin JG, Wager SG, Nunes E, Klein DF (1991) Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry* 48:319-323
- Rasmussen BB, Brosen K (2000) Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 22:143-154
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK (1993) The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 50:85-94
- Rehm LP (1979) *Behavior Therapy for Depression*. New York, Academic Press
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH (2000) QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355:1048-1052
- Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, Beasley CM Jr, Michelson D, Roback P, Sundell K (1998) Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 155:1247-1253
- Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Katz R, Lebowitz BD (2001) Chronic depression in the elderly: approaches for prevention. *Drugs Aging* 18:507-514
- Reynolds CF 3rd, Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Perel JM, Mazumdar S, Houck PR (1996) Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry* 153:1288-1292
- Richelson E (1994) The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl A):34-9
- Richelson E (2001) Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 76:511-527
- Riemann D, Konig A, Hohagen F, Kiemen A, Yoderholzer U, Backhaus J, Bunz J, Weslack B, Hermie L, Berger M (1999) How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:231-237
- Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, Curd K, Petraccia G, Starkstein SE (2000) Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 157:351-359

- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel L (1998) Comparison of paroxetine and oripipryline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 279:287–291
- Roose SP, Suthers KM (1998) Antidepressant response in late-life depression. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl. 10):4–8
- Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE (1990) Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 31:131–144
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 44:77–87
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA (1984) Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 41:72–80
- Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT (1993) Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 54:338–342
- Roy A, DeJong J, Lamparski D, George T, Linnoila M (1991) Depression among alcoholics. Relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Arch Gen Psychiatry* 48:428–432
- Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R (1998) A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol* 18:136–144
- Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T, Möller HJ (1998) Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med* 28:923–933
- Rush AJ, Crismon ML, Toprac MG, Trivedi MH, Rago WV, Shon SP, Altshuler KZ (1998) Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 20):73–84
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R (2000) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47:276–286
- Rush AJ, Kupfer DJ (2001) Strategies and tactics in the treatment of depression. W: Gabbard GO (red.) *Treatment of Psychiatric Disorders*. Third Edition. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, pp. 1417–1439
- Rush AJ, Rago WV, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP, Suppes T, Miller AL, Trivedi MH, Swann AC, Biggs MM, Shores-Wilson K, Kashner TM, Pigott T, Chiles JA, Gilbert DA, Altshuler KZ (1999) Medication treatment for the severely and persistently ill: the Texas medication algorithm project. *J Clin Psychiatry* 60:284–291
- Rush AJ, Thase ME (1999) *Psychotherapies for depressive disorders*. W: Maj M, Sartorius N (red.) WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry. Volume 1 – Depressive Disorders. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, pp. 161–206
- Sackeim HA, Decina P, Portnoy S, Neeley P, Malitz S (1987) Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biol Psychiatry* 22:249–68
- Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J (2001) Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1299–1307
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM (1993) Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 328:839–846
- Segal ZV, Kennedy SH, Cohen NL and the CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 46 (suppl.1):59S–62S
- Schatzberg AF (2000) New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl 11):9–17
- Schuckit MA (1994) Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand* 377 (Suppl):28–32

- Schulberg HC, Block MR; Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, Perel J, Lave J, Houck PR, Couiehan JL (1996) Treating major depression in primary care practice: eight month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 53: 913–919
- Scott J (1988) Chronic depression. *Br J Psychiatry* 153:287–297
- Scott J, Gilvarry E, Farrell M (1998) Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence. *Addict Behav* 23:919–931
- Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, Moore R, Garland A (2000) Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 177:440–446
- Shaw K, Turner J, Del Mar C (2001) Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for Depression (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccies M, Grimshaw J (1999) Developing guidelines. *BMJ* 318:593–596
- Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Christoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U (2001a) Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1978–1986
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY (2001 b) A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158:131–134
- Sherwin BB (1991) Estrogen and refractory depression. W: Amsterdam JD (red.) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York, 209–218
- Shores MM, Pascualy M, Veith RC (1998) Depression and Heart Disease: Treatment Trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 3:87–101
- Simon GE, Yonkorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W, Wagner EH (1996) Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine versus tricyclic antidepressants. *JAMA* 1997–1902
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J (1997) Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 54:1001–1006
- Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH (1985) The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 142:430–436
- Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI (2000) Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 16:165–177
- Staab JP, Evans DL (2000) Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety* 12 (Suppl 1):63–8
- Stahl SM (2000) Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 48:894–901
- Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, Wyse BW, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC (2000) Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 57:601–607
- Steimer W, Muller B, Leucht S, Kissling W (2001) Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta* 308:33–41
- Stembach H (1995) The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148:705–713
- Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, Broekmans AW (2001) Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:173–180
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB (2000) Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 157:185–189
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157:1552–1562
- Tanaka E, Hisawa S (1999) Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J Clin Pharm Ther* 24:7–16

- Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E (1997) A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 38:246–252
- Teri L, Reifler BV, Veith RC, Barnes R, White E, McLean P, Raskind M (1991) Imipramine in the treatment of depressed Alzheimer's patients: impact on cognition. *J Gerontol* 46.-P372-P377
- Terman M, Terman JS, Ross DC (1998) A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 55:875–882
- Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, Dolata D, Begley AE, Reynolds CF 3rd, Sackeim HA (1999) Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry* 156:1865–1870
- Thase ME (1990) Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 51 (suppl 6):51–57
- Thase ME (1999) Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 6):15–19
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL (2001) Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178:234–241
- Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF 3rd, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer D J (1997) Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 54:1009–1015
- Thase ME, Howland RH (1994) Refractory depression: relevance of psychosocial factors and therapies. *Psychiatr Ann* 24:232–240
- Thase ME, Howland RH, Friedman ES (1998) Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 5):5–12
- Thase ME, Rush AJ (1995) Treatment-resistant depression. W: Bloom FE, Kupfer D (red.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1081–1097
- Thase ME, Rush AJ (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl 13):23–29
- Thase ME, Trivedi MM, Rush AJ (1995) MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 12:185–219
- Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH; CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. *Can J Psychiatry* 46 (suppl. 1):63S–76S
- Tignol J, Stoker MJ, Dunbar GC (1992) Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 7:91–94
- Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S (1995) A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 7:89–104
- Unutzer J, Patrick DL, Diehr P, Simon G, Grembowski D, Katon W (2000a) Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. *Int Psychogeriatr* 12:15–33
- Unutzer J, Simon G, Belin TR, Datt M, Katon W, Patrick D (2000b) Care for depression in HMO patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 48:871–878
- Ustun TB, Sartorius N (1995) *Mental Illness in general health care: an international study*. Wiley, Chichester
- Van den Hoofdakker RH, Gordijn, Kasper S (1994) Sleep deprivation in refractory depression. W: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (red.) *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. Wiley & Sons, Chichester, pp. 129–142
- Versiani M, Oggero U, Alterwain P, Capponi R, Dajas F, Heinze-Martin G, Marquez CA, Poleo MA, Rivero-Almanzor LE, Rossel L, et al. (1989) A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry Suppl* 6:72–77

- Wassermann EM (2000) Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 12:124–129
- Wells KB, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Greenfield S, Ware JE Jr. (1989a) Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for service care. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262:3298–3302
- Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware JE (1989b) The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262:914–919
- Wiegand MH, Lauer CJ, Schreiber W (2001) Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J Affect Disord* 64:257–260
- Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW (1999) The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review. *Med J Aust* 171:250–254
- Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A (1996) Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1491–1501
- Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J (2000) A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 132:743–756
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, Sand L (1996) «Natural» light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 37:109–120
- Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH (1999) Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 46:445–453
- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E (1999) Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 282:1264–1269
- Wisner KL, Perel JM, Findling RL (1996) Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 153:1132–1137
- Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E (2000) Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 157:1933–1940
- Wittchen MU (2000) Epidemiology of affective disorders. W: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 231–241
- Wittchen HU, Lieb R, Wunderlich U, Schuster P (1999) Comorbidity in primary care: presentation and consequences. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 7):29–36
- Wolkowitz OM, Reus VI (1999) Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 61:698–711
- Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E (1999) Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156:646–649
- World Health Organization (1992) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva
- Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 147:14–21
- Wulsin LR, Yaillant GE, Wells VE (1999) A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 61:6–17
- Young SN (1991) Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. *J Psychiatry Neurosci* 16:241–246
- Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB (2001) The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 58:55–61
- Zajack J (2001) Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3):35–43
- Zesiewicz TA, Gold M, Chari G, Hauser RA (1999) Current issues in depression in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 7:110–118

- Zimmer B, Rosen J, Thornton JE, Perel JM, Reynolds CF (1991) Adjunctive lithium carbonate in nortriptyline-resistant elderly depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* 11:254–256
- Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W, Roy-Byrne P, Lepine JP, Teherani M, Richards J, et al. (1994) The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry* 151:1153–1162
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor I antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34:171–181
- Zohar J, Kaplan Z, Amsterdam JD (1991) Reserpine augmentation in resistant depression: a review. W: Amsterdam JD (red.) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York, 219–222.