

**LECZENIE PODTRZYMUJĄCE
PRZEWLEKŁYCH ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH
I DEPRESJI „PODPROGOWYCH”
(SUBDEPRESJI)**

1. LECZENIE DŁUGOTERMINOWE DEPRESJI W CHOROBIE AFEKTYWNEJ JEDNOBIEGUNOWEJ (CHAJ)

1.1. Wstęp

Klasyczne depresje jednobiegunowe, niezależnie od tego, czy ustępują samoistnie, czy też są lekooporne, cechuje przebieg z nawrotami (Angst 1986, Judd 1997, Kiloh i in. 1988). Po przebytej depresji do nawrotu dochodzi u 50–85% chorych (Muller i in. 1999, Andrews 2001, APA 2000). Ryzyko nawrotu jest większe u chorych z ciężkimi depresjami i rośnie wraz z liczbą przebytych faz depresji (Angst 1999). Wśród chorych, którzy przebyli trzy epizody dużej depresji ryzyko nawrotu wynosi 90% (NIMH Consensus Development Conference 1985). Do czynników ryzyka nawrotów MDD należą: liczne przebyte epizody MDD, wczesny początek choroby, utrzymywanie się objawów dystymii po ustąpieniu depresji, współwystępowanie innych zaburzeń (somatycznych), przewlekła niesprawność (Kovacs i in. 1997, APA 2000).

Czynniki, które łączy się z większą ciężkością kolejnych epizodów, to: poważne próby samobójcze w wywiadzie, objawy psychotyczne lub poważne ograniczenie sprawności (APA 2000). W długotrwałych depresjach w CHAJ istnieje nie tylko duże ryzyko nawrotów, ale i przebiegu przewlekłego (Judd 1997, Judd i in. 1998). Większość pacjentów w okresach pomiędzy epizodami dużej depresji powraca do poziomu funkcjonowania sprzed choroby. Jednak u 30% chorych utrzymują się objawy rezydualne oraz pogarsza się ich funkcjonowanie, zarówno zawodowe jak i społeczne. U ok. 1/3 pacjentów z MDD choroba przybiera przebieg przewlekły – z fazami trwającymi co najmniej 2 lata (Keller i in. 1986, Scott 1988, Nierenberg 2001, APA 2000, Judd i Akiskal 2000).

Badania katamnesticzne, epidemiologiczne i prospektywne wskazują, że depresje jednobiegunowe charakteryzuje występowanie wahań nasilenia objawów w ciągu całego przebiegu choroby (Angst i in. 2000, Judd i Akiskal 2000). W grupie przewlekłych zaburzeń depresyjnych można wyróżnić cztery podtypy przebiegu:

- nawracające duże depresje, bez okresów pełnego zdrowia pomiędzy epizodami (z niekompletną remisją),
- depresje przewlekłe (okres trwania ≥ 2 lata),
- zaburzenia o typie dystymii,
- podwójna depresja (równocześnie występuje dystymia i duża depresja).

Grupa subdepresji (zaburzenia depresyjne nieokreślone) obejmuje stany, w których ilość, czas trwania, lub charakter objawów nie pozwala na rozpoznanie dużej depresji (APA 1994a) Judd i in. 1998, Akiskal i Cassano 1997, Angst i Merikangas 1997).

Wydaje się, że depresje przewlekłe częściej występują u chorych z wczesnym lub późnym (po ukończeniu 60 r.ż.) początkiem choroby (Klerman i Weissman 1989). Występowanie dystymii lub dystymii i dużej depresji (depresja podwójna) wiąże się z większym zaburzeniem funkcjonowania chorych, w porównaniu z osobami z dużą depresją (Wells i in. 1992). Utrzymywanie się subdepresji po ustąpieniu ostrej fazy wiąże się z ryzykiem wczesnego nawrotu i chronicznym przebiegiem choroby. Pełne ustąpienie objawów częściej wiąże się z opóźnieniem nawrotu i łagodniejszym przebiegiem choroby (Judd i Akiskal 2000, Judd i in. 2000).

2. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

2.1. Zasady ogólne leczenia

2.1.1. Cele i wskazania

Celem długotrwałego leczenia podtrzymującego (leczenie profilaktyczne) jest zapobieżenie nowemu epizodowi, nawrotowi depresji. Nawrót, to epizod, który następuje po okresie całkowicie bezobjawowym (remisja) trwającym przez 6 miesięcy (wyzdrowienie) (Frank i in. 1991, Kupfer 1993). Prowadzenie leczenia podtrzymującego zależy od przebiegu choroby i dotychczasowego leczenia. Pomimo, że nie można określić, kiedy należy rozpocząć leczenie profilaktyczne, wskazaniem są sytuacje, które łączą się z dużym ryzykiem nawrotu (Brunello i in. 1995, Angst 1999). Poważne ryzyko nawrotu depresji istnieje u chorych, którzy przeszli 3 lub więcej epizodów, w przypadku częstych nawrotów (np. dwa epizody w ciągu 5 lat), przy towarzyszącej dystymii.

2.1.2. Prowadzenie leczenia

Podstawowymi elementami leczenia zapobiegającego nawrotom są:

- 1) psychoedukacja
- 2) farmakoterapia
- 3) monitorowanie stosowania się do zaleceń.

Niekiedy wskazana jest psychoterapia. Ze względu na to, że leczenie profilaktyczne wymaga stosowania się do zaleceń, edukacja i bliska współpraca z pacjentami i ich rodzinami ma bardzo duże znaczenie (Kupfer 1993). Psychoedukacja pozwala na poznawanie i łagodzenie objawów ubocznych leczenia, wiąże się także z większą skutecznością terapii (Rush 1999). Strategia przygotowująca pacjentów i ich rodziny do leczenia profilaktycznego powinna objąć takie tematy, jak: przebieg choroby, opcje leczenia, skutki leczenia, działania uboczne leków; stymulować do codziennej analizy nastroju, powinna nauczyć rozpoznawania wczesnych objawów nawrotu, naświetlić perspektywy na przyszłość i określić przewidywany koniec leczenia. Należy pouczyć pacjentów by informowali lekarzy o przyjmowaniu wszystkich dodatkowych leków. Ważne jest uprzedzenie chorego, że może zaist-

nieje potrzeba zmiany leku na inny, w poszukiwaniu lepiej działającego. W leczeniu podtrzymującym niezbędne jest rozróżnienie pomiędzy spontaniczną zmiennością objawów (blips) a „prawdziwym” nawrotem. W przeciwieństwie do wahań nastroju nie wymagających szczególnej interwencji, w przypadku nawrotu należy podjąć energiczne leczenie, ważne jest sprawdzenie przestrzegania zasad leczenia i wcześnie rozpoznawanie zwiastunów nawrotu (Rush 1999). W rocznym badaniu wyników programu zapobiegania nawrotom (obejmującego rozszerzoną edukację pacjenta, konsultacje psychiatryczne, interwencje telefoniczne, monitorowanie objawów u pacjentów w podstawowej opiece zdrowotnej) wykazano zarówno poprawę współpracy chorych w leczeniu, jak i lepszy stan psychiczny w porównaniu do chorych depresyjnych objętych rutynową opieką lekarską (Katon i in. 2001).

Wizyty u lekarza powinny odbywać się, w zależności od stanu chorego, co 1–6 miesięcy. Częstsze wizyty niezbędne są u pacjentów w stanie nieustabilizowanym. Jeśli podczas leczenia podtrzymującego wystąpią objawy choroby somatycznej należy pamiętać o możliwości interakcji leków. Pacjenci i ich rodziny winny zgłosić się, gdy tylko ponownie wystąpią objawy depresyjne.

2.2. Farmakoterapia

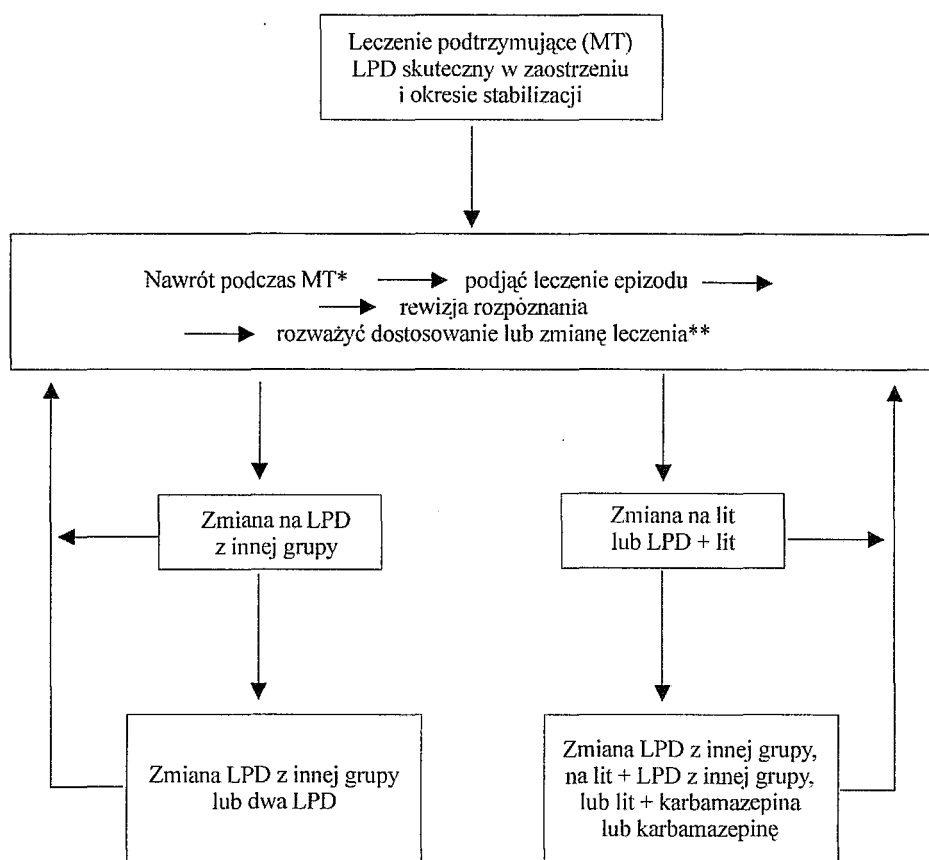
2.2.1. Dowody skuteczności

Farmakoterapia jest najczęściej badaną formą leczenia podtrzymującego w nawracających depresjach jednobiegunowych. Najwięcej badań dotyczyło leków przeciwdepresyjnych i litu. Większość kontrolowanych prób, w których badano te leki potwierdziło ich skuteczność w zapobieganiu nawrotom (poziom A) (Solomon i Bauer 1993, AHCPR 1993, AHCPR 1999, Davis i in. 1999).

Do leków z pierwszego wyboru w zapobieganiu nawrotom depresji w CHAJ należą leki przeciwdepresyjne, przy stosowaniu których uzyskano uprzednio remisję i lit (NIHM Consensus Development Conference 1985, AHCPR 1993, Prien i Kocsis 1995, APA 2000). Wybór leku przeciwdepresyjnego jest częstszy, niż litu, ponieważ pacjenci przyjmują je w okresie depresji i wolą brać środki, których stosowanie nie wymaga regularnego badania krwi (ryc. 1). Ostateczny wybór środka profilaktycznego musi zależeć od tego, jak poszczególni pacjenci reagują na leki przeciwdepresyjne lub lit (Schou 1997). Wybór sposobu leczenia powinien uwzględnić zdanie pacjentów i jego rodziny, w tym także ich opinię o dotychczasowej farmakoterapii.

2.2.1.1. Leki przeciwdepresyjne

Optymalne leczenie zapobiegające nawrotom polega na stosowaniu leku skutecznego w okresie depresji, w tej samej dawce (poziom B) (Frank i in. 1993, Franchini i in. 1998). W dwóch badaniach u pacjentów, którzy otrzymywali imipraminę (Frank i in. 1993) lub paroksetynę (Franchini i in. 1998) w dawce zredukowanej o połowę, wykazano większy odsetek nawrotów.



* MT – leczenie podtrzymujące

** rozważyć dołączenie psychoterapii

Ryc. 1. Schemat: opcje w leczeniu podtrzymującym w dużej depresji (MDD)

Badania kontrolowane z placebo w grupie chorych dobranych losowo (trwające zwykle 1–2 lat) leczenia podtrzymującego LPD wskazuje, że skuteczne w zapobieganiu nawrotom depresji są TLPD (amitryptylina, nortryptylina, maprotylina) (poziom A) inhibitory MAO (fenelzyna) (poziom C) (Salomon i Bauer 1993, Montgomery 1994, AHCPR 1993, 1999, APA 2000) oraz SSRI (poziom A) (citalopram – Hochstrasser i in. 2001, fluoksetyna – Gilaberte i in. 2001, fluwoksamina – Terra i Montgomery 1998, paroksetyna – Montgomery i Dunbar 1993).

2.2.1.2. *Sole litu*

Stosowanie litu w leczeniu podtrzymującym jest dobrze zbadane (poziom A) (Goodwin i Jamison 1990, Schou 1997, Dunner 1998, Coppen 2000). Dwie meta-analizy dostarczyły dowodów na to, że lit jest bardziej skuteczny niż placebo

w zapobieganiu nawrotom (Souza i Goodwin 1991, Burgess i in. 2001), ale tylko w jednej różnica była istotna statystycznie (Souza i Goodwin 1991). W ciągu ostatnich dziesięciu lat zebrano dowody z badań retrospektywnych i prospektywnych wskazujące, że długotrwała profilaktyka litem może zredukować niebezpieczeństwo samobójstwa i obniżyć odsetek przedwczesnej śmiertelności (poziom C) (Coppen i in. 1990, Muller-Oerlinghausen 1992, 1994, Tondo i in. 1997, Schou 2000). Badanie dwu i pół roczne w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z dużymi depresjami wykazało istotnie mniej samobójstw i prób samobójczych u leczonych litem w porównaniu z grupą leczonych karbamazepiną (Thies-Flechtner i in. 1996). Ponadto, dane kliniczne sugerują, że przeciwdziałanie litu samobójstwom nie wynika z działania zapobiegającego epizodom dużej depresji (Schou 1997, Bocchetta i in. 1998, Grof 1998). Jednak metaanaliza nie dostarczyła ostatecznych dowodów na to, czy lit rzeczywiście przeciwdziała samobójstwom, ze względu na niewielką liczbę zgonów i samobójstw w analizowanych badaniach (Burgess i in. 2001).

Zwykle zaleca się lit w dawce, która powoduje stężenie od 0,5–0,8 mmol/L (mEq/L) po 12 godzinach od ostatniego podania leku (Schou 1989). Optymalnie stężenie litu u różnych pacjentów może wynosić od 0,4 do 1 mmol/L w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji działań ubocznych (Schou 1989, Birch i in. 1993). Zalecane poziomy zwykle osiąga się przy dawce dziennej od 900 do 1500 mg węglanu litu (równoważnik 24–40 mmol litu) u pacjentów do 60 roku życia lub 450–900 mg węglanu litu (12–24 mmol/L) u pacjentów w starszym wieku (Birch i in. 1993). Brak jest różnic w działaniu w zależności od tego czy chory zażywa lek raz, czy dwa razy dziennie. Niektórzy pacjenci twierdzą, że jedna dawka w ciągu dnia ułatwia stosowanie się do zaleceń w leczeniu długoterminowym i wiąże się z mniej nasilonymi objawami niepożądanymi. Na ogół lit w preparatach o przedłużonym działaniu jest lepiej tolerowany.

2.2.1.3. Karbamazepina i inne leki stabilizujące nastrój

W grupie tych leków, stosowanych w zaburzeniach dwubiegunowych najczęściej badano (zarówno w próbach otwartych, jak i w porównawczych) karbamazepinę (poziom C). Karbamazepinę przebadano w małych grupach chorych w podwójnie ślepych próbach w porównaniu z litem (więcej informacji o wynikach w rozdz. 2.2.2.) (Placidi i in. 1986, Simhandl i in. 1993). Zalecane stężenie karbamazepiny w surowicy wynosi od 4 do 12 $\mu\text{mol/L}$ po 12 godzinach od ostatniego przyjęcia leku (ale zbadanym nie wcześniej, niż po 5 dniach od ostatniej zmiany dawkowania) odnoszą się raczej do działania przeciwdrgawkowego, niż do skuteczności jako stabilizatora nastroju w zaburzeniach afektywnych. Jednak stężenie karbamazepiny w surowicy może mieć znaczenie jako wskaźnik systematycznego przyjmowania leku oraz w wypadku nasilonych objawów niepożądanych (Bezchlibnyk-Butler i Jeffries 1996). Ponieważ karbamazepina może indukować swój własny metabolizm (wpływając na izoenzymy cytochromu P450), pomiary stężenia należy wykonywać co 1–2 tygodnie w ciągu dwóch pierwszych miesięcy leczenia, co miesiąc przez następne 6 miesięcy, a następnie w zależności

od potrzeby, ale co najmniej co 6 miesięcy, lub gdy nastąpiła zmiana dawkowania leku. Inne leki normotymiczne (np. kwas walproinowy, lamotrygina, gabapentyna) nie zostały przebadane w próbach podwójnie ślepych lub kontrolowanych z placebo zapobieganiu nawrotom depresji w CHAJ (Davis i in. 1999).

2.2.2. Wyniki badań porównujących skuteczność leków

Przeprowadzono stosunkowo niewiele badań bezpośrednio porównujących różne leki w zapobieganiu nawrotom depresji w CHAJ (Salomon i Bauer 1993). Metaanaliza badań, w których porównywano lit z LPD nie wykazała istotnej przewagi profilaktycznego działania litu w zapobieganiu nawrotom w CHAJ (Souza i Goodwin 1991). W jednej niedużej grupie badanych przyjmujących lit, placebo i leki przeciwdepresyjne w ciągu 2 lat (stężenie litu w surowicy 0,8–1,2 mmol/L) lit działał skuteczniej niż imipramina (100–150 mg/dzień) a połączenie litu i imipraminy nie przyniosło lepszego efektu niż monoterapia litem (Kane i in. 1982). Inne dwuletnie badanie (z doborem losowym chorych i kontrolą z placebo) wykazało lepszy wynik u leczonych imipraminą (średnia dawka dzienna przy rozpoczęciu fazy podtrzymującej była 137 mg, zakres 75–150 mg/dziennie), niż litem (średnie stężenie litu w surowicy przy rozpoczęciu leczenia podtrzymującego wynosiło 0,66 mmol/L, zakres 0,43–1,05 mmol/L) (Prien i in. 1984). W tym badaniu działanie profilaktyczne imipraminy połączonej z litem nie różniło się od wyników stosowania imipraminy. Jednak w późniejszej ponownej analizie tych samych danych wykazano, że różnice skuteczności leków mogą wiązać się z zastosowaną metodą badania (Greenhouse i in. 1991). Jedno badanie prospektywne 2,5 letnie z doborem losowym chorych, w którym porównywano lit (średnie stężenie litu 0,59 mmol/L) z amitryptyliną (średnia dawka 98 mg/dzień) wykazało istotnie większą skuteczność profilaktyczną litu (Greil i in. 1996a).

W trzyletnim badaniu z doborem losowym chorych z dużą depresją wykazano równą skuteczność litu i karbamazepiny (Placidi i in. 1986); podobne wyniki otrzymano w badaniach trwających 2 lata u chorych w chorobie afektywnej jednobiegunowej (Simhandl i in. 1993). Choć dowody na skuteczność profilaktyczną karbamazepiny w CHAJ są ograniczone, wydaje się, że może być alternatywą w leczeniu pacjentów, którzy źle tolerują lub nie reagują na leczenie podtrzymujące litem lub LPD (poziom C) (rycina 1).

W największym i przypuszczalnie najbardziej istotnym badaniu nad zastosowaniem LPD w leczeniu podtrzymującym, tj. w 3-letniej próbie z doborem losowym chorych i z grupą kontrolną placebo, analiza wyników (survival analysis) wykazała, że stosowanie imipraminy w pełnej dawce (średnia dawka 215 mg/dzień) z połączeniem lub bez terapii interpersonalnej (IPT; co tydzień przez 12 tygodni, następnie raz na 2 tygodnie przez 8 tygodni, następnie raz w miesiącu) przyniosło najlepszy wynik, więcej nawrotów notowano, u chorych u których stosowano terapię interpersonalną z lub bez placebo, najwięcej u przyjmujących placebo (Frank i in. 1990). W badaniu tym u chorych z częstymi nawrotami depresji jednobiegunowej u wszystkich leczonych imipraminą i IPT notowano remisję w okre-

sie czterech miesięcy leczenia przed włączeniem do badania. Dodatkowe badanie 2-letnie u pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu 3-letnim (Frank i in. 1990) wykazało, że imipramina (w średniej dawce 200 mg/dzień) lepiej zapobiegała nawrotom, niż placebo (Kupfer i in. 1992).

Ostatnio prowadzone badania wskazują na to, że „nowsze” LPD (zob. cz. 1 standardów) lepiej zapobiegają nawrotom i są lepiej tolerowane, niż TLPD (Montgomery 1999). Badanie 2-letnie (z doborem losowym) porównujące skuteczność mirtazapiny i amitryptyliny wykazały, że okres do wystąpienia nawrotu był istotnie dłuższy u leczonych mirtazapiną (poziom B) (Montgomery i in. 1998). Badanie kontrolowane w podwójnie ślepej rocznej próbie leczenia imipraminą i wenlafaksyną wskazują na korzystniejsze wyniki stosowania wenlafaksyny (poziom B) (Shirvastava i in. 1994).

2.2.3. Tolerancja i działania niepożądane leków stosowanych długoterminowo

Na niestosowanie się do zaleceń w leczeniu długotrwałym w znacznym stopniu może wpływać utrzymywanie się działań niepożądanych, toteż należy je maksymalnie ograniczyć. Nawet nienasilone objawy mogą zaważyć na nieprzestrzeganiu zasad leczenia, co w konsekwencji może spowodować nasilenie objawów i wiąże się z ryzykiem nawrotu. Stosowanie leków o lepszym profilu działań ubocznych, niż TLPD może spowodować lepsze przestrzeganie zasad farmakoterapii. „Nowe” LPD wykazują mniej działań ubocznych, niż 3- i 4-pierścieniowe (dokładniej o objawach niepożądanych LPD w części 1 standardów) (Peretti i in. 2000, AHCPR 1993, 1999, APA 2000).

Dodatnią stroną leczenia profilaktycznego przy użyciu soli litu jest duże doświadczenie związane z jego stosowaniem i stąd poznane ryzyko długotrwałego leczenia. Wspecjalizowane ośrodki leczenia litem u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi powstały ponad 30 lat temu w wielu państwach świata i dostarczyły ocen działań niepożądanych litu w długim przekroju czasowym (Schou 1997).

Podczas długotrwałego stosowania litu zaleca się regularne monitorowanie stężenia we krwi (wykonywanie badania od 1 do 4 razy w roku lub częściej, jeśli jest to konieczne, np. we wczesnym etapie leczenia, u pacjentów starszych, lub gdy pojawią się nowe objawy kliniczne), stężenia kreatyny, wapnia i funkcji tarczycy (np. poziom TSH) (np. raz w roku) (Birch i in. 1993, Schou 1997). Pomiar stężenia litu pozwala na redukcję dawki, gdy stężenie jest duże, lub zwiększenie, gdy jest bardzo niskie. Ważne jest poznanie przez pacjentów i ich rodzin sygnałów ostrzegających o zatruciu litem.

Działania uboczne litu zwykle zależą od podawanej dawki i często można im zapobiec, lub zredukować ich nasilenie, nieznacznie redukując dawkę (APA 1994 b). Najczęstszymi działaniami ubocznymi jest: drżenie rąk (znoszą je antagoniści receptorów beta-adrenergicznych), pojawienie się niedoczynności tarczycy (można stosować L-tyroksynę – T4), obniżone zagęszczanie nerkowe i poliuria lub polidypsja (ostrzeżenie o grożącym odwodnieniu – należy rozważyć redukcję dawki), zwiększenie masy ciała (zaleca się stosowanie gimnastyki), zaburzenia

trawienno-jelitowe (np. nudności, niestrawność, rozwolnienie; może zapobiec im podawanie litu łącznie z posiłkiem, zmiana preparatu litu lub redukcja dawki) i w niektórych przypadkach osłabienie funkcji pamięci (obniżenie dawki) (Birch i in. 1993, APA 1994 b). Działaniem ubocznym najtrudniejszym do opanowania jest poliuria, niekiedy uporczywa. Postępowanie polega na sprawdzeniu, czy stosowana jest najniższa z możliwych dawka litu, zmiana preparatu litu, stosowanie jednej dawki dziennie lub zmianę pory podawania leku. W ostrych przypadkach poliurii, można spróbować leczenia tiazydami (niebezpieczeństwo hipokalemii) (Jefferson i in. 1987). Dawniej obawiano się, że długotrwałe stosowanie litu może spowodować nieodwracalne uszkodzenie nerek. Niedawny obszerny przegląd wykazał, że u znacznej większości pacjentów z poliurią nie stwierdzono istotnych zmian przesączania kłębkowego. Klinicznie istotna dysfunkcja kłębków spowodowana litem jest zjawiskiem rzadkim i nie wykazano, aby wiązała się z długością leczenia (Schou 1997, Gitlin 1999). U niewielkiej liczby osób leczonych solami litu może wzrosnąć stężenie kreatyniny po 10 letnim lub dłuższym leczeniu. U pacjentów leczonych litem dłużej, przez lub ponad 15 lat wpływ na funkcje kłębków wydaje się częstszy (Bendz i in. 1994).

Najczęściej pojawiającymi się działaniami ubocznymi karbamazepiny są objawy neurologiczne (np. znużenie, podwójne widzenie, ataksja), zwykle związane z dawką i często ustępujące po obniżeniu dawki, wysypki skórne, łagodna leukopenia i trombocytopenia (często ustępujące po obniżeniu dawki lub samoistnie nawet przy kontynuacji leczenia, jednak wymagają monitorowania), łagodny wzrost enzymów wątrobowych i obniżenie stężenia sodu we krwi (APA 1994b). Badania laboratoryjne (obraz krwi, enzymy wątroby, elektrolity) są zalecane 2–4 razy w ciągu roku leczenia podtrzymującego (Greil i in. 1996 b). Rzadko występujące, ale potencjalnie śmiertelne, działania uboczne karbamazepiny (zwykle pojawiają się w pierwszych 6 miesiącach leczenia) to agranulocytoza, anemia aplastyczna, niewydolność wątroby, złuszczone zapalenie skóry (np. Zespół Stevens-Johnsona) i zapalenie trzustki (APA 1994 b). Ponieważ te działania pojawiają się gwałtownie, istotne jest, aby chory znał potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby, hematologicznych reakcji skórnych i ich objawy.

2.2.4. Leczenie nasilenia objawów depresji i nawrotu

Krótkie, łagodnie nasilone objawy depresyjne („blips”) często pojawiają się w okresie leczenia podtrzymującego. Ustępują samoistnie, i w przeciwieństwie do nawrotów, nie wymagają interwencji, lub zmiany planu leczenia. Czasem przydatna jest niewielka korekta leczenia (np. zmiana dawkowania), podtrzymanie i ewentualne dołączenie na krótki okres benzodiazepiny lub hipnoza w przypadku bezsenności oraz/lub niepokoju, lub też psychoterapia u chorych w stresie psycho-społecznym (Rush 1999).

U wielu pacjentów występują powtarzające się objawy prodromalne, zapowiadające nawrót. Gdy nawrót depresji wystąpi, pomimo trwającego leczenia, pojawia się istotny problem. Wczesna interwencja może skrócić długość epizodu

(Kupfer i in. 1989). Wystąpienie nawrotu wymaga oceny, czy nie wystąpiło nadużycie używek, schorzenie fizyczne (np. dysfunkcja tarczycy), czy pacjent przestrzegał zasad leczenia, czy nie znalazł się w sytuacji stresu (Rusch 1999). W nowym epizodzie depresji u chorych przyjmujących leki (stabilizujące nastrój lub przeciwdepresyjne) należy rozważyć korektę leczenia (np. zwiększenie dawki do zapewniającej maksymalny poziom leku, dołączenie hormonu tarczycy przy niedoczynności tarczycy – szczególnie u pacjentów leczonych litem, dodatkowa interwencja psychoterapeutyczna i częstsze wizyty). Jeśli nie wystąpi poprawa należy zmienić leczenie (zob. część 1 standardów).

2.2.5. Leczenie podtrzymujące w depresjach opornych na leczenie profilaktyczne

Coraz częściej uznaje się, że u znacznej liczby pacjentów leczenie profilaktyczne jest nie wystarczająco skuteczne. Leczenie podtrzymujące pacjentów z nawracającą depresją, którzy doświadczają nawrotów w trakcie przyjmowania leków np. litu czy LPD, jest jednym z najtrudniejszych problemów. Niewiele badań przeprowadzono w tej grupie chorych (Bauer i Helmchen 2000). Rycina 1 przedstawia schemat wyborów: łączenie LPD i litu, lub łączenie litu i karbamazepiny, lub łączenie dwóch różnych LPD. Niektórzy zalecają dołączenie hormonu tarczycy (L-tyroksyny) (Bauer i in. 2001). Należy jednak podkreślić, że dowody na skuteczność leczenia skojarzonego oraz dodawania preparatów tarczycy są ograniczone (poziom D).

2.3. Czas trwania i przerwanie leczenia

Trudne jest ustalenie optymalnego momentu przerwania długotrwałego leczenia. Dotychczas dostępne dane sugerują, że leczenie podtrzymujące należy prowadzić tak długo, jak długo istnieje ryzyko nawrotu (Brunello i in. 1995). Ryzyko to często trudno określić u konkretnego pacjenta, szczególnie po długim okresie (całe lata) nieobecności objawów/nawrotu. Prawdopodobnie ryzyko nawrotu wzrasta wraz z ilością wcześniejszych epizodów depresji (Angst 1999). Jednak niektórzy autorzy utrzymują, że istnieje podobne niebezpieczeństwo nawrotu bez względu na to, czy leczenie przerwano po miesiącach, czy latach terapii (Thase 1999).

Istnieją przekonujące dowody z badań (z grupą kontrolną) prowadzonych przez 5 lat, że najlepszy wynik długotrwałego leczenia notowano u chorych, którzy otrzymywali leczenie w pełnych dawkach cały okres 5 lat (poziom B) (Kupfer i in. 1992). U niektórych pacjentów niezbędne jest leczenie podtrzymujące przez bardzo długi okres (np. 10 lat), a niekiedy chorzy powinni brać leki bezterminowo (Rush i Kupfer 2001).

Bez względu na powód przerwania długotrwałej terapii farmakologicznej, pacjenta należy pouczyć o ryzyku nawrotu i sygnałach ostrzegających o nim. Leki, jeśli to możliwe, powinny być odstawiane powoli. Zalecany jest okres odstawiania od 4 do 6 miesięcy u pacjentów długo leczonych, aby zapobiec objawom

z odbicia (rebound) i zminimalizować ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia LPD. Powolne odstawienie zmniejsza ryzyko raptownego nawrotu choroby po przerwaniu podawania litu lub LPD. Podczas odstawiania leków pacjent powinien być dokładnie monitorowany. Po całkowitym odstawieniu należy monitorować stan pacjenta przez następne miesiące (szczególnie przez następne 6 miesięcy, które są okresem wysokiego ryzyka nawrotu – Rush i Kupfer 2001). Jeśli pojawia się pełny epizod depresji podczas, lub po odstawieniu leków, należy szybko ponownie wprowadzić lek w pełnej dawce terapeutycznej (AHCPR 1993).

Zespół odstawienia LPD nie został dokładnie zbadany, dlatego też większość zaleceń w literaturze specjalistycznej i w obecnych standardach jest oparta na opiniach ekspertów, lub danych kazuistycznych. Istnieje zgoda, że wspólną cechą zespołu odstawienia jest nawrót objawów depresji w ciągu kilku dni po zaprzestaniu podawania leku, lub też, co zdarza się rzadziej, w kilka dni po obniżeniu dawki (Haddad 2001). Objawy abstynencyjne występują po nagłym odstawieniu wielu LPD, także TLPD (szczególnie silnie działających antycholinergicznie i serotoninergicznie), nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI, wenlafaksyny (Lejoyeux i Ades 1997, Edwards i Anderon 1999).

Wyniki badania (próba z doborem losowym) wskazują na to, że objawy odstawienia występują częściej w wypadku SSRI działających krótko, takich jak np. paroksetyna niż działających dłużej, jak fluoksetyna (Rosenbaum i in. 1998). Objawy abstynencyjne (np. zawroty głowy, zaburzenia równowagi, mdłości, znużenie, bóle głowy, pobudliwość, bezsenność) różnią się od depresji. Objawy odstawienia zwykle są słabo nasilone, większe zagrożenie wiąże się z odstawieniem nieodwracalnych inhibitorów MAO. Na ogół powtórne włączenie leku łagodzi objawy abstynencyjne (Haddad 2001). Choć nie zostało to potwierdzone badaniami kontrolnymi, reakcje odstawienia pojawiają się rzadziej po krótszym okresie leczenia (Anderson i in. 2000).

2.4. Ryzyko zmiany fazy

Zmiana rozpoznania z depresji jednobiegunowej na zaburzenia dwubiegunowe (typ I i II) zdarza się u 10–20% pacjentów (Angst i in. 1978, Akiskal i in. 1995, Salomon i in. 1997). Leki przeciwdepresyjne, szczególnie trójpierścieniowe, mogą przyspieszyć manię u niektórych pacjentów (Altshuler i in. 1995). Za dwubiegunowym charakterem zaburzeń afektywnych przemawiają: wczesny wiek zachorowania, znaczne nasilenie i zmienność objawów, tendencja do nadużywania środków uzależniających (Akiskal i in. 1995). Wystąpienie manii w okresie leczenia podtrzymującego wymaga szybkiego odstawienia LPD, jak i leczenia epizodu manii.

2.5. Terapia elektrowstrząsowa

Wiele doniesień kazuistycznych wskazuje o powodzeniu leczenia podtrzymującego EW (poziom D) (Nobler i Sackeim 2000). Podtrzymujące EW zaleca się u pacjentów, u których EW spowodowały poprawę w fazie ostrej, szczególnie

u chorych, u których nie można prowadzić innego leczenia podtrzymującego, lub gdy ono zawiodło (ryc. 1).

Na ogół zleca się 1 do 2 sesji EW na miesiąc. Ze względu na brak badań ryzyko długoterminowego stosowania EW nie jest znane.

2.6. Psychoterapia

Przedstawione standardy koncentrują się na leczeniu biologicznym (somatycznym). Stąd też interwencja wyłącznie psychoterapeutyczna lub w połączeniu z farmakoterapią będzie wspomniana krótko (podano literaturę dotyczącą tej kwestii).

Psychoterapia podtrzymująca jako jedyny sposób leczenia w zapobieganiu nawrotom jest zbadana w mniejszym stopniu i nie jest polecana jako leczenie pierwszego wyboru (chyba, że pacjent z jakichś powodów nie może lub nie chce przyjmować leków), mimo to jest opcją postępowania u niektórych pacjentów. Wstępne dane sugerują, że CBT – terapia kognitywno-behawioralna – może skutecznie zapobiegać nawrotom depresji (Teasdale i in. 2000, Jarrett i in. 2001), także u chorych, którzy nie zareagowali na leki przeciwdepresyjne (Fava i in. 1998). Istnieją pewne dane, że CBT zapobiega nawrotom u chorych z utrzymującą się subdepresją (Fava i in. 1998). Niektórzy autorzy zalecają psychoterapię interpersonalną podtrzymującą IPT-M (Frank i in. 2000).

2.7. Leczenie podtrzymujące w szczególnych grupach wiekowych

2.7.1. Dzieci i młodzież

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1998) podkreśla, że nie przeprowadzono badań kontrolowanych (randomizowanych) poświęconych leczeniu podtrzymującemu u dzieci i młodzieży z MDD. Ze względu na to, że u młodzieży depresja ma podobny obraz kliniczny, następstwa oraz przebieg jak u dorosłych, ogólne standardy leczenia u dorosłych odnoszą się także do leczenia pacjentów młodych (AACAO 1998).

2.7.2. Pacjenci w podeszłym wieku

Dobrze przebadano w 3-letnim studium u pacjentów z MDD, w wieku powyżej 59 lat skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nortryptyliny łączonej z psychoterapią oraz w monoterapii (Reynolds i in. 1999a). Inne badania kontrolowane także potwierdzają skuteczność nortryptyliny w zapobieganiu nawrotom dużych depresji u ludzi starszych (poziom A) (Georgats i in. 1989, Reynolds i in. 1999a). Nortryptylina jest dobrze tolerowana w długotrwałym leczeniu podtrzymującym przez pacjentów starszych. Za wyjątkiem tachykardii i dość często występującej suchości w ustach, nie stwierdzono niekorzystnych objawów częściej, niż u przyjmujących placebo (Marraccini i in. 1999). Wykazano także korzystny efekt

stosowania inhibitora MAO – fenelzyny w porównaniu do placebo u pacjentów geriatrycznych (poziom C) (Georgotas i in. 1989).

Obecnie prowadzi się badania nad SSRI w leczeniu podtrzymującym u osób starszych (Reynolds i in. 2001). W badaniu otwartym 18 miesięcznym wykazano porównywalne działanie zapobiegające nawrotom paroksetyny i nortryptyliny (poziom C) (Bump i in. 2001).

3. LECZENIE PRZEWLEKŁYCH DEPRESJI

3.1. Wstęp

Najbardziej uderzającymi cechami przewlekłych zaburzeń depresyjnych jest niedostatecznie częste prowadzenie leczenia oraz gorsza pozycja społeczna chorych. Pacjenci z przewlekłą depresją często nie są leczeni, lub leczeni niedostatecznie (Keller i in. 1995a). Ocenia się, że odsetek popraw po leczeniu u tych chorych jest równy lub nieco niższy (40–55%), niż u innych chorych depresyjnych (Howland 1991); opisano także względnie niski odsetek popraw po placebo (Rush i Thase 1997).

Ustępowaniu po farmakoterapii objawów w depresjach przewlekłych towarzyszy poprawa funkcjonowania (Miller i in. 1998). Wszystko to wskazuje na korzystny efekt farmakoterapii w przewlekłych depresjach.

Istnieją dowody (badania kontrolowane), że u pacjentów z MDD z objawami subdepresyjnymi poprawę może przynieść terapia poznawczo-behawioralna (Fava i in. 1994). Badanie pacjentów z przewlekłą depresją wykazało, że połączenie CBT i nefazodonu było skuteczniejsze, niż monoterapia (Keller i in. 2000).

3.2. Dystymia

Dystymia w ICD 10 jest definiowana jako przewlekłe obniżenie nastroju, które nie spełnia kryteriów (nasilenia) depresji (WHO 1991). Podobnie DSM-IV charakteryzuje dystymię jako zespół łagodnej przewlekłej depresji trwającej 2 lata lub dłużej (APA 1994a). U chorych z dystymią często współistnieje duża depresja (depresja podwójna). U chorych tych do pełnego powrotu do zdrowia dochodzi rzadziej niż u pacjentów z MDD bez dystymii (APA 2000). Równocześnie leczenie epizodu MDD korzystnie wpływa na dystymię (Akiskal 1994).

Dystymia jest względnie częstym zaburzeniem występującym u 2,1% osób (Wittchen 2000). Występowanie w ciągu całego życia szacuje się na 3,1 (Weissman i in. 1988) do 6,4% (Kessler i in. 1994).

Badanie epidemiologiczne wskazuje na częste współwystępowanie dystymii (75%) z innymi zaburzeniami, głównie z MDD i z zaburzeniami lękowymi.

Przewlekły charakter objawów i współistniejące zaburzenia osobowości sprawiły, że wątpiono w skuteczność farmakoterapii w dystymii (Howland 1991). Za

leczenie z wyboru, choć nie dowiedziono tego badaniami, uważano psychoterapię i psychoanalizę. Wyniki badań kontrolowanych z placebo wpłynęły na zmianę opinii dotyczącej skuteczności farmakoterapii (Shargille i Katona 2000). Wykazano większą niż placebo skuteczność dezipraminy (Kocsis i in. 1996, Miller i in. 2001), fluoksetyny (Hellerstein i in. 1993), imipraminy i sertraliny (Thase i in. 1996, Keller i in. 1998b). W podwójnie ślepych badaniach porównującym fenelzynę i imipraminę, inhibitor MAO był skuteczniejszy (Vallejo i in. 1987). Choć liczba danych z badań kontrolowanych jest ciągle jeszcze ograniczona, potwierdzają one skuteczność różnych LPD w dystymii (poziom A) (World Psychiatric Association Dysthymia Working Group 1995). Metaanaliza 15 badań z doborem losowym, w których stosowano różne leki (TLPD, SSRI oraz IMAO) i placebo w leczeniu dystymii wskazuje, że leki są bardziej skuteczne od placebo, chociaż nie wykazano różnic skuteczności leków (Lima i Moncrieff 2001).

Mimo, że nie przebadano optymalnego czasu farmakoterapii w dystymii, zaleca się przynajmniej 2–3-letnie stosowanie LPD. U pacjentów leczonych TLPD częściej niż po placebo występowały objawy niepożądane (Lima i Moncrieff 2001).

Wyniki badania w próbie dobranej losowo podwójnie ślepej, stosowania sertraliny i imipraminy u chorych z dystymią i z współistniejącą dużą depresją wskazują na dobry efekt farmakoterapii (Keller i in. 1998). Oba leki wykazały równą skuteczność, sertralina była lepiej tolerowana niż TLPD. Tolerancja i profil działań niepożądanych czynią SSRI i inne „nowsze” leki głównymi kandydatami w długoterminowym leczeniu dystymii (poziom A).

W dystymii stosuje się dawki takie, jak w MDD. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z dystymią, którzy nie zareagowali na jeden lek przeciwdepresyjny. Toteż za właściwą uważa się zmianę leku przeciwdepresyjnego na lek z innej grupy.

Dystymia u chorych w podeszłym wieku jest niedostatecznie zbadana (Kocsis 1998). W jednym badaniu kontrolowanym z placebo wykazano, że paroksetyna nieco lepiej wpływała na objawy depresji (Williams i in. 2000).

3.3. Depresja podwójna i inne przewlekłe depresje

Wśród depresji 30–35% stanowią przewlekłe depresje (Kessler i in. 1994). Aż 25% pacjentów z MDD cierpi też równocześnie na dystymię, a u ponad połowy osób z dystymią po pewnym czasie występuje duża depresja (depresja podwójna) (Keller i Shapiro 1982, Keller i in. 1995b). Depresję podwójną charakteryzuje szczególnie ciężki i przewlekły przebieg. W badaniu porównującym pacjentów ambulatoryjnych z depresją podwójną i pacjentów z epizodyczną dużą depresją, ci pierwsi wykazali istotnie większy stopień dysfunkcji, cięższy obraz depresji, częstsze współwystępowanie innych chorób, zaburzeń osobowości. Wsparcie społeczne tych chorych było mniejsze, notowano więcej sytuacji przewlekłego napięcia, większy był odsetek zaburzeń afektywnych u najbliższych krewnych. (Klein

i in. 1988). U pacjentów z podwójną depresją prawdopodobieństwo pełnego powrotu do zdrowia jest mniejsze.

Badania (kontrolowane, w próbach dobranych losowo) wykazały skuteczność niektórych leków (dezipramina, Kocsis i in. 1996; imipramina i sertralina Keller i in. 1998a; nefazodon Keller i in. 2000) w depresjach przewlekłych, także w depresjach podwójnych (poziom A). Podstawową zasadę leczenia przewlekłej depresji jest odpowiednie i dostatecznie długotrwałe aktywne leczenie. U chorych z pełną remisją farmakoterapia stabilizująca i podtrzymująca obniża ryzyko nawrotów (Kocsis i in. 1996, Nierenberg 2001, Trivedi i Kleiber 2001). Prawdopodobnie u chorych na przewlekłą depresję szczególnie wskazana jest farmakoterapia łączona z psychoterapią, co potwierdzono w badaniu stosowania nefazodonu i psychoterapii (CBASP – Keller i in. 2000).

4. DEPRESJE PODPROGOWE

W ciągu ostatniego dziesięciolecia nastąpił wzrost zainteresowania depresjami, które nie osiągają nasilenia dużej depresji (Angst i Ernst 1993, Sherbourne i in. 1994, Pini i in. 1999, Angst i in. 2000, Geiselmann i Bauer 2000, Saek i Bona 2000). Subdepresja (depresja podprogowa) jest definiowana jako zaburzenie depresyjne w którym ilość, lub jakość objawów, lub czas ich utrzymywania się nie pozwalają na rozpoznanie (wg kryteriów DSM) dużej depresji (Sadek i Bona 2000). Subdepresje obejmują stany, które odpowiadają kryteriom małych zaburzeń o typie depresji (MinD), nawracających krótkotrwałych zaburzeń depresyjnych (RBD) (Angst i Hochstrasser 1994) lub depresji objawowej (SSD) (Judd i in. 1994). W DSM-IV zaburzenia te wpisane są do kategorii zaburzeń nieokreślonych (NOS). Podstawową cechą małej depresji (MinD) stanowi jeden lub więcej okresów objawów depresji identycznych jak w MDD pod względem czasu utrzymywania się zaburzeń, lecz z mniej licznymi i mniej nasilonymi objawami (DSM-IV, APA 1994a). U osób z zaburzeniami odpowiadającymi kryteriom MinD można rozpoznać zaburzenie przystosowania z obniżeniem nastroju, jeśli objawy depresji pojawiły się w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia sytuacji stresowej (DSM-IV). W wypadku nawracającej depresji krótkotrwałej (RBD) liczba i nasilenie objawów jest takie, jak w epizodach dużej depresji, ale trwają one od 2 dni i nie dłużej niż dwa tygodnie. Judd i in. (1994) zdefiniowali niepełną depresję objawową (SDD) jako obecność dwóch lub większej liczby objawów depresyjnych, za wyjątkiem anhedonii i obniżenia nastroju, które utrzymują się przez przynajmniej 2 tygodnie. Zaburzenia te nie spełniają kryteriów rozpoznania małej depresji, dużej depresji ani dystymii, oprócz objawów występują tu też zaburzenia funkcjonowania społecznego.

Takie podprogowe zaburzenia depresyjne występują często w populacji ogólnej i u osób leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej i stąd mają one istotny wpływ na system ochrony zdrowia (Sherbourne i in. 1994, Judd i in. 1994, Judd i in. 1996).

Badania wyników leczenia tych zaburzeń są nieliczne. Do chwili obecnej opublikowane zostały głównie kazuistyki, badania otwarte lub analizy retrospektywne (Rapaport i Judd 1998, Stamenkovic i in. 1998, Pini i in. 1999). W badaniu randomizowanym i kontrolowanym (RCT) u pacjentów z nawracającą krótkotrwałą depresją fluoksetyna zapobiegała nawrotom na równi z placebo (Montgomery i in. 1994). Jednakże w otwartym badaniu stosowanie fluoksetyny wiązało się ze zmniejszeniem liczby nawrotów (Stamenkovic i in. 2001). W badaniu w MinD wykazano przewagę działania paroksetyny w porównaniu z maprotyliną (badanie bez porównania z placebo).

Brak jest badań efektów leczenia podprogowych depresji. Można próbować podawać dobrze tolerowany lek przeciwdepresyjny, podobnie jak w zaburzeniach przystosowania z obniżeniem nastroju (Jones i in. 1999).

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 pub. No. 99-E014
- Akiskal HS (1994) Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry* 55 (suppl. 4):46-52
- Akiskal HS, Cassano GB (red.) (1997) Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions. New York, N.Y., Guilford Press
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F (1995) Switching from «unipolar» to bipolar II. On 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:114-123
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L (1995) Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152:1130-1138
- 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 (1994a) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC
- American Psychiatric Association (1994b) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151 (suppl 12):1-36
- American Psychiatric Association (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157 (April 2000suppl):1-45
- Andrews G (2001) Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ* 322:419-421
- Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19 (suppl 2):47-52
- Angst J (1999) Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 6):5-9
- Angst J, Ernst C (1993) Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 8:211-215
- Angst J, Felder W, Frey R, Stassen HH (1978) The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 226:57-64

- Angst J, Hochstrasser B (1994) Recurrent brief depression: the Zurich Study. *J Clin Psychiatry* 55 (suppl):3–9
- Angst J, Merikangas K (1997) The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 45:31–39
- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR (2000) Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry* 41 (suppl. 1):39–47
- Bauer M, Heimchen H (2000) General principles of the treatment of depressive and manic disorders. w: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 305–316
- Bauer M, Priebe S, Berghöfer A, Bschor T, Kiessiinger U, Whybrow PC (2001) Subjective response to and tolerability of long-term supraphysiological doses of levothyroxine in refractory mood disorders (2001) *J Affect Disord* 64:35–42
- Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I (1994) Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 9:1250–1254
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (1996) *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle
- Birch NJ, Grot P, Hullin RP, Kehoe RF, Schou M, Srinivasan DP (1993) Lithium prophylaxis: proposed guidelines for good clinical practice. *Lithium* 4:225–23
- Bocchetta A, Ardaur R, Burrai C, Chillotti C, Quesada G, Del Zompo M (1998) Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J Clin Psychopharmacol* 18:384–389
- Brunello N, Burrows GD, Jönsson CPB, Judd LL, Kasper S, Keller MB, Kupfer DJ, Lecrubier Y, Mendlewicz J, Montgomery SA, Nemeroff CB, Freskom S, Racagni G, Rush AJ (1995) Critical issues in the treatment of affective disorders. *Depression* 3:187–198
- Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, Dew MA, Reynolds CF 3rd (2001) Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. *Depress Anxiety* 13:38–44
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G (2001) Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). w: The Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software
- Coppen A (2000) Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl 9):52–56
- Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C (1990) Long-term lithium and mortality. *Lancet* 335:1347
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM (1999) Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 100:406–417
- Dawson R, Lavori PW, Coryell WH, Endicott J, Keller MB (1998) Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence. *J Affect Disord* 49:31–44
- Dunner DL (1998) Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 6):48–55
- Edwards JG, Andersen I (1999) Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57:507–533
- Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA (1994) Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 151:1295–1299
- 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
- Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R (1998) Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 59:229–232

- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1990) Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 47:1093–1099
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1993) Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 27:139–145
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *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 (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 348–363
- Geiselmann B, Bauer M (2000) Subthreshold depression in the elderly: qualitative or quantitative distinction? *Compr Psychiat* 41 (suppl 1):32–38
- Georgotas A, McCue RE, Cooper TB (1989) A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 46:783–786
- Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, Martin-Santos R, Santiso A, Noguera R, Casais L, Perez-Camo V, Arias M, Judge R; Fluoxetine Long-Term Study Group (2001) Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 21:417–424
- Gitlin M (1999) Lithium and the kidney. An updated review. *Drug Safety* 20:231–243
- Goodwin FK, Jamison KR (1990) Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press
- Greenhouse JB, Stangi D, Kupfer DJ, Prien RF (1991) Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 48:313–318
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Muller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1996a) Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 40:179–190
- Greil W, Sassim N, Ströbel-Sassim (1996b) Manic-Depressive Illness: Therapy with Carbamazepine. Thieme, Stuttgart New York
- Grof P (1998) Has the effectiveness of lithium changed? Impact of the variety of lithium's effects. *Neuropsychopharmacol* 19:183–188
- Haddad PM (2001) Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 24:183–197
- Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, Samstag LW, Maurer M, Kasch K, Burrows L, Poster M, Cantillon M, Winston A (1993) A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 150:1169–1175
- Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, Wada AG, Andersen M, Pedersen SF, Swart JC, Nil R (2001) Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 178:304–310
- Howland RH (1991) Pharmacotherapy of dysthymia: a review. *J Clin Psychopharmacol* 11:83–92
- 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
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carroll JA (1987) Lithium Encyclopedia for Clinical Practice (Second Edition). American Psychiatric Press, Inc., Washington, DC
- Jones R, Yates WR, Williams S, Zhou M, Hardman L (1999) Outcome for adjustment disorder with depressed mood: comparison with other mood disorders. *J Affect Disord* 55:55–61
- Judd LL (1997) The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 54:989–991
- Judd LL, Akiskal HS (2000) Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry* 33:3–7

- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, 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, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB (2000) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 157:1501–1504
- Judd LL, Paulus MP, Wells KB, Rapaport MH (1996) Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 153:1411–1417
- Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL (1994) Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 55 (suppl):18–28
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A (1982) Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 39:1065–1069
- Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Walker E, Unutzer J (2001) A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 58:241–247
- Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, Markowitz JC, Fawcett JA, Koran LM, Klein DN, Russell JM, Kornstein SG, McCullough JP, Davis SM, Harrison WM (1998a) The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 59:598–607
- Keller MB, Harrison W, Fawcett JA, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Klein D, Kocsis JH, McCullough JP, Rush AJ, Schatzberg A, et al. (1995b) Treatment of chronic depression with sertraline or imipramine: preliminary blinded response rates and high rates of undertreatment in the community. *Psychopharmacol Bull* 31:205–212
- Keller MB, Klein DN, Hirschfeld RM, Kocsis JH, McCullough JP, Miller I, First MB, Holzer CP 3rd, Keitner GI, Marin DB, Shea T (1995b) Results of the DSM-IV mood disorders field trial. *Am J Psychiatry* 152:843–849
- Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, Schatzberg A, Russell J, Hirschfeld R, Klein D, McCullough JP, Fawcett JA, Kornstein S, LaYange L, Harrison W (1998b) Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:1665–1672
- 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, Blalock J, Borian FE, De Battista C, Fawcett J, Hirschfeld RMA, Jody DN, Keitner G, Kocsis JH, Koran LM, Kornstein SG, Manber R, Miller I, Ninan PT, Rothbaum BA, Rush J, Schatzberg AF, Vivian D (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, Shapiro RW (1982) „Double depression”: superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 139:438–442
- Kessler 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
- Kiloh LG, Andrews G, Neilson MD (1988) The long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 153:752–757
- Klerman GL, Weissman MM (1989) Increasing rates of depression. *JAMA* 261:2229–2235

- Klein DN, Taylor EB, Harding K, Dickstein S (1988) Double depression and episodic major depression: demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome. *Am J Psychiatry* 145:1226–1231
- Kocsis JH (1998) Geriatric dysthymia. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl. 10): 13–15
- Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC, Leon AC, Miller NL, Gniwesch L, Parides M (1996) Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 53:769–774
- Kovacs M, Devlin B, Pollock M, Richards C, Mukerji P (1997) A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:613–623
- Kupfer DJ (1993) Management of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 54 (suppl 2):29–33
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM (1989) The advantage of early treatment intervention in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 46:771–775
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1992) Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49:769–773
- Lejoyeux M, Ades J (1997) Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl 7):11–15
- Lima MS, Moncrieff J (2001) Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
- Marraccini RL, Reynolds CF 3rd, Houck PR, Miller MD, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mazumdar S, Kupfer DJ (1999) A double-blind, placebo-controlled assessment of nortriptyline's side-effects during 3-year maintenance treatment in elderly patients with recurrent major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 14:1014–1018
- Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, Markowitz JC, Schlager DS, Kornstein SG, Davis SM, Harrison WM, Keller MB (1998) The treatment of chronic depression. part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 59:608–619
- Miller NL, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Dauber S, Markowitz JC (2001) Maintenance desipramine for dysthymia: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 64:231–237
- Muller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl C, Thau K, Volk J, Wolf R, Wolf T (1992) The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr Scand* 86:218–222
- Muller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B, Schou M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R (1994) Mortality during initial and during later lithium treatment: A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients (IGSLI). *Acta Psychiatr Scand* 90:295–297
- Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bullock T, Baldwin D, Montgomery SA (1994) Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244:211–215
- Montgomery SA (1994) Long-term treatment of depression. *Br J Psychiatry* 165 (suppl26):31–36
- Montgomery SA (1999) New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 14):10–15
- Montgomery SA, Dunbar G (1993) Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8:189–195
- Montgomery SA, Reimnitz PE, Zivkov M (1998) Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13:63–73
- 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
- Nierenberg AA (2001) Long-term management of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 6): 17–21

- NIMH Consensus Development Conference (1985) Consensus Development Conference Statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 142:469–476
- Nobler MS, Sackeim HA (2000) Electroconvulsive therapy. w: Heimchen H, Henn F, Laufer H, Sartorius (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 425–434
- 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
- Pini S, Perkonig A, Tansella M, Wittchen HU, Psich D (1999) Prevalence and 12-month outcome of threshold and subthreshold mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 56:37–48
- Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS (1986) The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 47:490–494
- Prien RF, Kocsis JH (1995) Long-term treatment of mood disorders. w: Floyd EB, Kupfer DJ (red) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven, New York, pp. 1067–1079
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Smali JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE (1984) Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 41:1096–1104
- Rapaport MH, Judd LL (1998) Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *J Affect Disord* 48:227–232
- Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Katz IR, Lebowitz BD (2001) Chronic depression in the elderly: approaches for prevention. *Drugs Aging* 18:507–514
- Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ (1999a) Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 281:39–45
- Reynolds CF 3rd, Perel JM, Frank E, Cornes C, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Pollock BG, Dew MA, Kupfer DJ (1999b) Three-year outcomes of maintenance nortriptyline treatment in late-life depression: a study of two fixed plasma levels. *Am J Psychiatry* 156:1177–1181
- 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
- Rush AJ (1999) Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 14):21–26
- 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, Thase ME (1997) Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl 13):14–22
- Sadek N, Bona J (2000) Subsyndromal symptomatic depression: a new concept. *Depress Anxiety* 12:30–39
- Sherbourne CD, Wells KB, Hays RD, Rogers W, Burnam MA, Judd LL (1994) Subthreshold depression and depressive disorder: clinical characteristics of general medical and mental health specialty outpatients. *Am J Psychiatry* 151:1777–1784
- Schou M (1989) Lithium prophylaxis: myths and realities. *Am J Psychiatry* 146:573–576
- Schou M (1997) Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54:9–13
- Schou M (2000) Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. *Suicide Life Threat Behav* 30:289–293
- Scott J (1988) Chronic depression. *Br J Psychiatry* 153:287–297
- Shergill SS, Katona CLE (2000) Pharmacotherapy of affective disorders. w: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 317–336

- Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J, Kiev A, Patrick R (1994) Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:322–329
- Simhandl C, Denk E, Thau K (1993) The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord* 28:221–231
- Solomon DA, Bauer MS (1993) Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 16:515–540
- 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
- Souza FGM, Goodwin GM (1991) Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 158:666–675
- Stamankovic M, Blasbichier T, Riederer F, Pezawas L, Brandstatter N, Aschauer HN, Kasper S (2001) Fluoxetine treatment in patients with recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 16:221–226
- Stamankovic M, Pezawas L, de Zwaan M, Aschauer HN, Kasper S (1998) Mirtazapine in recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 13:39–40
- Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O (1997) Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. *J Affect Disord* 45:167–178
- Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Souisby JM, Lau MA (2000) Prevention of relapse / recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 68:615–623
- Terra JL, Montgomery SA (1998) Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13:55–62
- Thase ME (1999) Long-term nature of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 14):3–9
- Thase ME, Fava M, Halbreich U, Kocsis JH, Koran L, Davidson J, Rosenbaum J, Harrison W (1996) A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 53:777–784
- Thies-Flechtner K, Muller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W (1996) Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 29:103–107
- Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ (1997) Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 836:339–351
- Trivedi MH, Kleiber BA (2001) Algorithm for the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl. 6):22–29
- Yallejo J, Gaslo C, Catalan R, Salamero M (1987) Double-blind study of imipramine versus phenelzine in melancholia and dysthymic disorders. *Br J Psychiatry* 151:639–642
- Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML, Florio L (1988) The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry* 145:815–819
- Wells KB, Burnam MA, Rogers W, Hays R, Camp P (1992) The course of depression in adult outpatients. Results from the Medical Outcomes Study. *Arch Gen Psychiatry* 49:788–794
- Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A (2000) Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 284:1519–1526
- Wittchen HU (2000) Epidemiology of affective disorders. w: Heimchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (red.) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp. 231–241
- World Health Organization (1991) Tenth revision of the international classification of diseases, Chapter V (F): Mental and behavioural disorders. World Health Organization World Psychiatric Association Dysthymia Working Group (1995) Dysthymia in clinical practice. *Br J Psychiatry* 166:174–183.

Objaśnienia skrótów stosowanych w tekście

ADHD	– zaburzenie z deficytem uwagi i nadwrażliwością
BDI	– Inwentarz Depresji Becka
BDP	– krótkotrwała terapia dynamiczna
BPD	– osobowość borderline
BT	– terapia behawioralna
CBASP	– system psychoterapii poznawczo-behawioralnej, wariant terapii poznawczej zorientowanej interpersonalnie
CHAD	– choroba afektywna dwubiegunowa
CHAJ	– choroba afektywna jednobiegunowa
CM	– prawidłowe postępowanie w badaniu klinicznym
CT	– terapia poznawcza
CYP	– cytochrom P450
DALY	– disability adjusted life year – upośledzenie funkcjonowania w ciągu roku
DSM-IV	– IV klasyfikacja psychiatrów amerykańskich, IV rewizja, DSM-III – III rewizja
ECA	– Epidemiological Catchment Area
EW	– elektrowstrząsy
GAD	– lęk uogólniony
GAF	– skala globalnej oceny funkcjonowania
HDRS	– skala depresji Hamiltona
HPA	– oś podwzgórzowa-nadnerczowa
HRT	– substytucyjna terapia hormonalna
ICD-10	– 10 wersja międzynarodowej klasyfikacji chorób
IDD	– inwentarz do rozpoznawania depresji
IMAO	– inhibitory monoaminooksydazy
IPT	– terapia interpersonalna
IPT-M	– comiesięczna terapia interpersonalna
LPD	– lek przeciwdepresyjny
LPP	– lek przeciwpsychotyczny
m-CBT	– zmodyfikowana terapia poznawczo-behawioralna
MADRS	– skala depresji Montgomery-Asberg
MBCT	– wariant terapii poznawczej opartej na troskliwości
MDD	– duże zaburzenia depresyjne
MDE	– epizod dużej depresji
MDHA	– 3,4-metyleno dioksymetamfetamina
MIND	– mała depresja
NaSSA	– leki przeciwdepresyjne działające noradrenergicznie i specyficznie serotonergicznie (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)

NDH	– modulatory noradrenaliny i dopaminy
NIMH	– Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego (National Institute of Mental Health)
NPHS	– National Population Health Survey (badanie epidemiologiczne w reprezentatywnej populacji)
OCD	– zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
PD	– zaburzenie osobowości
PMDD	– dysforie przedmiesiączkowe
PPD	– depresje poporodowe
QOR	– jakość związków z obiektem
RBD	– krótkotrwała nawracająca depresja
RCT	– badanie z doborem losowym i kontrolą placebo
RIMA	– odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy A
SAD	– zaburzenie afektywne sezonowe
SARI	– antagoniści receptorów i wychwyty serotoniny
SIADH	– zespół zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego
SNRI	– inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny
SP	– psychoterapia podtrzymująca
SSD	– depresja symptomatyczna z niepełnymi objawami
SSRI	– selektywne inhibitory wychwyty serotoniny
T ₃	– trójjodotyronina
TAU	– treatment as usual – uczenie standardowe
TDH	– monitorowanie stężenia leku we krwi
TLPD	– leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe
TMS	– stymulacja magnetyczna przezczaszkowa
UNS	– stymulacja nerwu błędnego
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia