

IV. FARMAKOLOGICZNE I INNE BIOLOGICZNE LECZENIE DEPRESJI

*Sidney H. Kennedy, Raymond W. Lam, Nicole L. Cohen, Arun V. Ravindran
oraz CANMAT Depression Work Group*

Cel: Kanadyjskie Towarzystwo Psychiatryczne oraz Kanadyjski Zespół ds Leczenia Zaburzeń Nastroju i Lękowych uczestniczyły w tworzeniu klinicznych wskazówek leczenia zaburzeń depresyjnych dla psychiatrów.

Metoda: Tworzenie wskazówek było następujące: wychodząc z bazy danych dokonano przeglądu piśmiennictwa. Zastosowano zoperacjonalizowane kryteria oceny jakości wyników badań klinicznych, w rekomendacjach leczenia zawarto uzgodnione opinie klinicystów. Ten rozdział jest jednym z 7 rozdziałów ocenionych przez klinicystów. Tekst został poprawiony i zaakceptowany przez ekspertów krajowych i międzynarodowych.

Wyniki: Na podstawie oceny wyników badań sporządzono zalecenia dotyczące: 1) wyboru LPD z uwzględnieniem skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa, 2) optymalnego dawkowania LPD z uwzględnieniem potencjalizacji, kombinacji i strategii zmiany leków, 3) leczenia podtrzymującego i 4) EW, leczenia światłem i innych metod biologicznych. Najpierw przedstawiono dane z metaanaliz, kolejno wnioski z RCT, a następnie z badań otwartych.

Wnioski: Jest dostatecznie dużo danych dotyczących stosowania leczenia dużych depresji przy użyciu SSRI, nowych leków i TLPD. Są też dane świadczące o przydatności specyficznych metod leczenia w podtypach depresji. Istnieje potrzeba badań dotyczących strategii potencjalizacji działania LPD i leczenia kombinowanego u chorych niereagujących na leki.

WPROWADZENIE

Idealnym postępowaniem byłby dobór leku na podstawie znanych zaburzeń będących przyczyną depresji. Jeszcze za mało jest danych z badań RCT, które pozwalałyby na ustalenie zasad takiej ukierunkowanej na cel terapii. Z badań klinicznych wynika, że wiele czynników wpływa na wynik leczenia, między innymi cechy badanych (np. rodzaj depresji, miejsce leczenia, nasilenie objawów, wiek, płeć, czynniki kulturowe, współwystępowanie innych chorób (psychicznych, somatycznych), faza leczenia (aktywna, podtrzymująca) oraz warunki, w których przeprowadzono badania kliniczne (np. badania z kontrolą placebo, czy porównanie z lekami referencyjnymi lub z podwójną równoczesną kontrolą).

Interpretacja danych może także wynikać z przyjętych mierników oceny poprawy. Ogólnie przyjętą miarą odpowiedzi na leczenie jest 50% redukcja nasilenia objawów (zwykle stosuje się 17-punktową skalę Hamiltona – HDRS). Jest to przyjęty standard przy zatwierdzaniu leków przeciwdepresyjnych przez władze rejestrujące leki.

Remisja natomiast – prawie całkowite ustąpienie objawów – jest jako wskaźnik poprawy często ostatnio stosowanym kryterium (1, 2).

Większość zaleceń, których słuszność udowodniono opiera się na wynikach stosunkowo krótkotrwałych badań przeprowadzonych na wyselekcjonowanych grupach dorosłych pacjentów z różnymi typami dużej depresji (MDD). W większości bada się wyniki monoterapii, istotnie mniej badań poświęcono działaniu potencjalizującemu efekt przeciwdepresyjny i terapii kombinowanej. Pomimo to stale wzrasta tendencja do równoczesnego stosowania kilku leków (3). Od niedawna za wymóg dla nowych leków antydepresyjnych wprowadzono zdolność do utrzymania skuteczności przez przynajmniej rok stosowania.

Celem rozdziału jest dostarczenie klinicyście zaleceń o udokumentowanej słuszności dotyczących: (1) wyboru leku przeciwdepresyjnego na podstawie skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa; (2) optymalnych strategii leczenia łącznie z potencjalizacją działania przeciwdepresyjnego, strategii leczenia kombinowanego i zmiany leków; (3) leczenia podtrzymującego, oraz (4) innych biologicznych sposobów leczenia, łącznie z leczeniem elektrowstrząsami i terapią światłem.

WYBÓR LEKU

Leki najczęściej dzieli się na trzy grupy. Pierwsza obejmuje leki klasyczne, głównie trójpierścieniowe i heterocykliczne (amitryptylina, amoksapina, klomipramina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotilina, nortriptylina, propyryptylina oraz trimipramina), jak również klasyczne inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) (w Polsce niezarejestrowane – przyp. tłum.) – fenelzyna oraz tranilcypromina, które stosuje się w depresjach lekoopornych. Drugą grupą są selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI) – citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina, wprowadzone w latach dziewięćdziesiątych i uważane dzisiaj za leki pierwszej linii. Trzecią grupę stanowią nowe leki, między innymi: bupropion, mirtazapina, moklobemid, nefazodon, reboksetyna, trazodon oraz wenlafaksyna. Reboksetyna nie jest rutynowo dostępnym lekiem w Kanadzie. Dawkowanie leków, okres biologicznego półtrwania i typy metabolizmu SSRI i nowych leków przeciwdepresyjnych zestawiono w tabeli 4.1.

Podział ten jest często uwzględniany przy opracowywaniu wskazówek dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych. Decyzje co do wyboru leku opierają się na ocenie ich skuteczności, tolerancji (profilu działań ubocznych) oraz bezpieczeństwie (tabela 4.2.a, 4.2.b i 4.2.c).

1. Porównanie skuteczności leków (SSRI i nowych LPD z klasycznymi LPD)

Kilka metaanaliz (4–9) wykazało porównywalną skuteczność SSRI i TLPD. W jednej metaanalizie, choć nie ustalono różnic skuteczności SSRI i TLPD wykazano nieznaczną przewagę TLPD w grupie pacjentów z ciężką depresją (10). Z badań

Tabela 4.1. Dane farmakokinetyczne i dawki dobowe SSRI i nowych leków przeciwdepresyjnych^a

Lek	Dawka dobowa (w mg)		Metabolizm wątrobowy	Okres półtrwania (w godz./dniach)	Wiązanie z białkami (w%)
	prze-ciętna	roz-piętość dawek			
SSRI					
Citalopram	20–40	10–60	demetylacja CYP2C19, 2D6, 3A4	37	80
Fluoksetyna	20–40	10–80	demetylacja CYP2D6	4–6 dni	95
Fluwoksamina	100–200	50–300	demetylacja i dezaminacja CYP2D6 i 1A2	17–22	80
Paroksetyna	20–40	10–60	oksydacja i demetylacja CYP2D6	24	95
Sertralina	50–100	50–200	demetylacja CYP3A4	25–26	98
Inne leki					
Bupropion SR	150–300	150–300	hydroksylacja CYP2D6	21	84
Mirtazapina	15–45	15–45	demetylacja, hydroksylacja CYP2D6, 1A2, 3A4	20–40	85
Nefazodon	300–500	300–500	dezalkilacja i hydroksylacja CYP3A4 i 2D6	1,5–4, 2–4 (HO-Hef) 18–33 (TAD) 4–9 (mCPP)	99
Reboksetyna ^b	4–8	4–10	dezalkilacja i hydroksylacja CYP3A4	13	97 α-1-gliko- proteiny > albuminy
Wenlafaksyna IR/XR	75–225	37,5–375	0-demetylacja CYP2D6	5–7 (11–13)	27(30)

^a za Canadian Pharmaceutical Association, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Toronto, Canadian Pharmaceutical Association, 2001; Kent J.M. SNaRIs, NaSSAs, NaRIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 2000, 355, 911–918.

^b obecnie niedostępne w Kanadzie

duńskich wynika, że klomipramina jest skuteczniejsza od citalopramu, paroksetyny oraz moklobemidu u pacjentów hospitalizowanych (11–13). Metaanaliza badań przeprowadzonych u chorych hospitalizowanych wykazała wyższą niż SSRI skuteczność amitryptyliny, chociaż analiza wyników większych badań (100 pacjentów) wykazała jedynie nieznaczną przewagę TLPD (14). W jednej z metaanaliz wykazano porównywalne działanie paroksetyny i TLPD u chorych hospitalizowanych (15).

Chociaż przeprowadzono metaanalizy wyników badań porównujących wszystkie nowe leki w których wykazano, że skuteczność tych leków jest porównywalna z TLPD, to metody analizy były różne (9, 16, 17, 18).

Tabela 4.2a. Częstość występowania objawów niepożądanych przy leczeniu TLPD (za Bezchlibnyk-Butler i Jeffries (77))

Objawy	Amityrylina	Klomipramina	Dezipramina	Doksepina	Imipramina	Nortrytylina	Protrytylina	Trimipramina	Amoksapina	Maprotylina
Z OUN										
Senność	4	2	2	4	3	2	1	4	3	3
Bezsenność	2	3	2	2	3	1	3	2 ^h	3	1
Pobudzenie, hipomania ^a	1	1	2	1	3	2	3	1	2	2
Zaburzenia świadomości	3	2	–	1	2	3	–	3	2	2
Bóle głowy	2	2	1	1	3	1	–	2	2	1
Astenia, znużenie	3	2	2	2	3	3	3	2	2	2
Cholinolityczne										
Suchość w ustach	4	4	3	4	4	3	3	3	4	4
Zaburzenia widzenia	3	3	2	3	3	2	3	2	2	3
Zaparcia	3	3	2	3	3	3	3	3	4	3
Potliwość	3	3	2	2	3	1	3	2	2	2
Zaburzenia mikcji ^b	2	2	–	1	3	1	1	1	3	2
Pozapiramidowe										
Różne	2 ^e	1 ^e	1	2 ^e	1	–	–	1	2 ^e	2
Drżenie	3	3	2	2	3	3	2	3	2	3
Z układu krążenia										
Hipotensja, zawroty głowy	3	3	2	3	4	2	3	3	3	2
Tachykardia	3	3	3	2	3	2	2	2	3	2
Zaburzenia ekg ^c	3 ^f	3 ^f	2 ^f	2 ^f	3 ^f	2 ^f	3 ^f	3 ^f	1 ^f	1 ^f
Arytmia	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
Dyspepsja	2	3	2	1	3	1	–	1	2	2
Zapalenie skóry, wysypka	2	2	2	1	2	1	1	1	3	3
Przyrost masy ciała (>6 kg)	4	3	2	3	3	2	1	3	1	3
Zaburzenia funkcji seksualnych	2	4	2	2	4	1	1	1	2	1
Drgawki ^d	1	1 ^g	1	1	1	1	1	1	1 ^g	2 ^g

– brak doniesień; 1 < 2%; 2 ≥ 2%; 3 ≥ 10%; 4 ≥ 30%

^a – częściej w CHAD, ^b – u starszych wiekiem, ^c – bez zaburzeń klinicznych, ^d – u chorych bez padaczki, ^e – późne dyskinezy, ^f – zaburzenia przewodnictwa (TPR, QRS, QT), ^g – częściej gdy dawka ≥ 250 mg klomipraminy, 225 mg maprotyliny lub 300 mg amoksapiny, ^h – nie wpływa na sen REM

Tabela 4.2b. Częstość objawów niepożądanych LPD drugiej generacji
(za Bezchlibnyk-Butler i Jeffries (77))

Objawy	Citalopram	Fluoksetyna	Fluwoksamina	Paroksetyna	Sertralina	Nefazodon	Trazodon	Bupropion	Wenlafaksyna	Mirtazapina
Z OUN										
Senność	3	3	3	3	3	3	4	2	3	4 ^r
Bezsennosc	3	3 ^f	3	3	3	2	2	3	3 ^f	2
Pobudzenie, hipomania ^a	2	2	3	2	3	2	- ^k	3 ^k	3 ^k	2
Zaburzenia świadomości	1	3	2	1	1	3	1	2	2	2
Bóle głowy	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2
Astenia, znużenie	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3
Cholinolityczne										
Suchość w ustach	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4
Zaburzenia widzenia	2	2	2	2	2	3	2 ^l	3	2	3
Zaparcia	2	2	3	3	2	3	2	3	3	3
Potliwość	3	2	3	3	2	2	-	3	3	2
Zaburzenia mikcji ^b	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2
Pozapiramidowe										
Różne	1	2 ^g	2	2	2	1	2 ^g	2	2	1
Drżenie	3	3	3	3	3	1	2	3	2	2
Z układu krążenia										
Hipotensja, zawroty głowy	2	3	2	3	3	3	3 ^m	2 ^o	3 ^o	2
Tachykardia	2	1 ^e	1 ^e	2 ^e	2 ^e	1 ^e	2	2	2	2
Zaburzenia ekg ^c	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
Arytmia	1	1 ^h	1	1	1	1	2 ⁿ	1	1	1
Dyspepsja	3	3	4	3	4	3	3	3	4	2
Zapalenie skóry, wysypka	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1
Przyrost masy ciała (> 6 kg)	1 ⁱ	1 ⁱ	1	2 ^j	1 ⁱ	-	2	1 ⁱ	1 ⁱ	4
Zaburzenia funkcji seksualnych	2	4 ^j	4	4 ^j	4 ^j	1	1 ^j	1 ^{pj}	4 ^j	1
Drgawki ^d	1	1	1	1	1	1	1	1 ^q	1	1

1 < 2%; 2 ≥ 2%; 3 ≥ 10%; 4 ≥ 30%; - brak doniesień

^a - częściej w CHAD; ^b - u starszych wiekiem; ^c - ekg bez objawów klinicznych; ^d - u chorych bez padaczki, ryzyko wzrasta wraz ze stężeniem leku we krwi; ^e - ↓ tętna; ^f - zwłaszcza po porannym zażyciu leku; ^g - późne dyskinezy (rzadko); ^h - spowolnienie akcji serca i zaburzenia rytmu przedsionkowe; ⁱ - początkowy spadek masy ciała; ^j - priapizm opisano; ^k - rzadziej indukuje manię; ^l - zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego; ^m - rzadziej gdy lek jest spożywany z posiłkiem; ⁿ - u 10% pacjentów z chorobą serca w wywiadzie przedwczesne pobudzenie komorowe; ^o - opisano nadciśnienie; ^p - poprawa funkcji seksualnych; ^q - częściej gdy dawka przekracza 450 mg bupropionu lub u chorych z bulimią; ^r - sedacja wzrasta przy dawce > 15 mg

Tabela 4.2c. Częstość objawów niepożądanych inhibitorów monoaminooksydazy stosowanych w dawkach terapeutycznych (za Bezchlibnyk-Butler i Jeffries (77))

Objawy	Izocarbo- ksazyd	Fenel- zyna	Tranyl- cypromina	Moklo- bemid
Z OUN				
Senność	2	3	3	2
Bezsennaść	2 ^e	3 ^e	3 ^e	3 ^e
Pobudzenie, hipomania ^a	2	3	3	3
Zaburzenia świadomości	2	2	2	2
Bóle głowy	3	2	–	3
Astenia, znużenie	2	1	1	1
Cholinolityczne				
Suchość w ustach	3	4	3	3
Zaburzenia widzenia	2	3	2	3
Zaparcia	2	3	2	2
Potliwość	1	2	–	2
Zaburzenia mikcji ^b	2	2	2	1
Pozapiramidowe				
Różne	2	3	1	1
Drżenie	3	3	2	2
Z układu krążenia				
Hipotensja, zawroty głowy	3	3	3	3
Tachykardia	–	3 ^f	3 ^f	2
Zaburzenia ekg ^c	2	1 ^g	1 ^g	2
Arytmia	2	1	1	2
Dyspepsja	3	3	2	3
Zapalenie skóry, wysypka	2	1	2	2
Przyrost masy ciała (>6 kg)	2	3	2	1
Zaburzenia funkcji seksualnych	2	4 ^h	2 ^h	1
Drgawki ^d	–	1	– ⁱ	1

1 < 2%; 2 ≥ 2%; 3 ≥ 10%; 4 ≥ 30%; – brak doniesień.

^a – częściej w CHAD; ^b – zwłaszcza w podeszłym wieku;

^c – patologia w ekg bez objawów klinicznych;

^d – u chorych bez padaczki;

^e – zwłaszcza po podaniu wieczorem;

^f – opisano bradykardię;

^g – skrócenie QT; ^h – opisano priapizm;

ⁱ – może działać drgawkorodnie.

Metaanaliza 105 badań nie wykazała żadnego związku pomiędzy postulowanym mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych (hamowanie wychwytu po-
nownego serotoniny lub noradrenaliny, antagonizm w stosunku do receptorów
5-HT₂, czy też kombinacja tych działań) i ich skutecznością (19). Metaanalizy obejmujące badania wenlafaksyny wykazały przewagę działania aktywnego i podtrzymującego remisję wenlafaksyny nad SSRI (20, 21). Odsetek remisji przy stosowaniu SSRI w tych badaniach był jednak niższy niż w innych badaniach (22, 23).

Istotną sprawą przy porównaniu skuteczności leków jest dawkowanie. Leki przeciwdepresyjne działają często różnie gdy są stosowane w różnych dawkach (24). W przeprowadzonej metaanalizie nie udało się jednak wykazać zależności pomiędzy dawką i skutecznością leków, gdy za podstawę porównań przyjęto ekwiwalent dobowych dawek imipraminy (25) ani większej skuteczności dawek odpowiadających 100–200 mg imipraminy. Ale także metody, które stosowano do ustalenia ekwiwalentów dawek leków przeciwdepresyjnych są kwestionowane.

Przy braku wyraźnych różnic skuteczności, wybór leku zależy od indywidualnych cech pacjenta, zarówno od czynników związanych z nim samym, jak i od typu zaburzeń i ciężkości depresji, tolerancji leków oraz ich bezpieczeństwa (tab. 4.3).

Tabela 4.3. Rekomendacja dla leków w dużej depresji (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	<ul style="list-style-type: none"> ● SSRI i nowe leki (poziom 1) ● remisje: wenlafaksyna > SSRI (poziom 1)
Leki II rzutu	<ul style="list-style-type: none"> ● amitryptylina i klomipramina skuteczniejsze niż SSRI u chorych hospitalizowanych (poziom 2) (istnieje potrzeba ustalenia tolerancji)
Leki III rzutu	<ul style="list-style-type: none"> ● inne TLPD, IMAO (poziom 2) ze względu na mniejsze bezpieczeństwo i tolerancję

2. Rodzaj zaburzeń depresyjnych a wybór leku

Depresje atypowe

Poprawnie przeprowadzone badania (RCT) wykazały przewagę fenzeliny nad imipraminą, która z kolei przewyższała działaniem placebo (26, 27). Fluoksetyna i imipramina były tak samo skuteczne, i oba te leki działały lepiej w porównaniu z placebo, chociaż fluoksetyna była lepiej tolerowana (28). Wykazano także skuteczność sertraliny i moklobemidu w depresjach atypowych, chociaż u pacjentów leczonych sertralina stwierdzono istotnie większy stopień poprawy w zakresie niektórych wskaźników oraz parametrów funkcjonowania (29) (tab. 4.4).

Tabela 4.4. Rekomendacja dla leków w depresjach atypowych (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	fluoksetyna, moklobemid, sertralina (poziom 2)
Leki II rzutu	fenzelina (poziom 2)
Leki III rzutu	imipramina (poziom 2)

Depresje z melancholią

Większość pacjentów spełniających kryteria zaburzeń depresyjnych z cechami melancholii jest w ciężkiej depresji, choć nie wszyscy chorzy z ciężką depresją (z nasileniem objawów w skali HDRS > 24) wykazują cechy melancholii (30). Depresje z melancholią zwykle wymagają hospitalizacji.

Metaanalizy wykazały, że paroksetyna (15), moklobemid (16) i wenlafaksyna (31) działają skuteczniej niż placebo w depresjach z melancholią i porównywalnie z TLPD. Zarówno citalopram (32) i fluoksetyna (33) działały skuteczniej niż placebo w badaniu chorych ambulatoryjnych z melancholią. Wyniki badaczy duńskich (11–13) wskazują na to, że u chorych hospitalizowanych w ciężkich depresjach w większości z melancholią wskaźnik remisji po leczeniu klomipraminą był wyższy niż u leczonych paroksetyną, citalopramem i moklobemidem. Wykazano również większy odsetek remisji u leczonych wenlafaksyną niż fluoksetyną (34), ale nie we wszystkich badaniach chorych z melancholią (35). U starszych pacjentów z melancholią oraz jednocześnie z istniejącymi zaburzeniami krążenia wykazano większą skuteczność nortryptyliny (70%) w porównaniu do fluoksetyny (36). Chociaż pod względem skuteczności w melancholii TLPD są lepsze niż SSRI, wykazują większą toksyczność i są częściej samowolnie odstawiane (37) (tab. 4.5).

Tabela 4.5. Rekomendacja dla leków w depresjach z melancholią (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	paroksetyna, wenlafaksyna (poziom 1)
Leki II rzutu	TLPD, moklobemid (poziom 1)
Leki III rzutu	citalopram, fluoksetyna (poziom 2)

Depresje psychotyczne

Przeprowadzono niewiele badań (RCT) poświęconych ocenie skuteczności leków w psychotycznej depresji i w depresji z urojeniami, nie ma też badań kontrolowanych z placebo. W większości prac oceniano naturalistyczny przebieg leczenia u chorych z depresjami psychotycznymi i niepsychotycznymi. Połączenie amitryptyliny z perfenazyną przyniosło lepszą poprawę niż stosowanie każdego z tych leków osobno (38). Metaanaliza dowiodła (39), że po elektrowstrząsach uzyskano więcej popraw niż po stosowaniu TLPD. Jednak leczenie elektrowstrząsami przyniosło nieznacznie lepsze wyniki niż terapia łączona TLPD z lekami przeciwpsychotycznymi, przy czym obustronne EW było wyraźnie bardziej skuteczne niż jednostronne (39). Leczenie TLPD łączonym z lekiem przeciwpsychotycznym było bardziej skuteczne niż monoterapia w każdym z nich.

Wyniki tych metaanaliz są ograniczone, gdyż uwzględniono w nich otwarte badania kliniczne. Fluwoksamina w monoterapii, lub w połączeniu z pindololem, może być skuteczna w leczeniu depresji psychotycznej (40). Wykazano przewagę skuteczności sertraliny nad paroksetyną (41), chociaż odsetek przerwanych kuracji paroksetyną był bardzo duży. W większości badań stosowano klasyczne leki przeciwpsychotyczne. Otwarte próby kliniczne u chorych z depresją psychotyczną dowodzą zasadności stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych

(np. olanzapiny) w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Chociaż przeprowadzono niewiele badań leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu) można rozważać ich stosowanie w leczeniu kombinowanym z LPD w depresjach psychotycznych (tab. 4.6).

Tabela 4.6. Rekomendacja dla leków w depresjach psychotycznych (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	EW, LPP + LPD (poziom 1)
Leki II rzutu	olanzapina + LPD (poziom 3)
Nie zaleca się	monoterapia SSRI

LPP – lek przeciwpsychotyczny, LPD – lek przeciwdepresyjny

Depresje sezonowe (SAD)

Ostatnio opublikowano w Kanadzie zasady rozpoznawania i leczenia sezonowych zaburzeń afektywnych (43). Metaanaliza i powtarzane próby kliniczne (RCT) wykazały, że w leczeniu depresji sezonowych skuteczna jest terapia światłem. Przeprowadzono mniej badań farmakoterapii. Opublikowane porównania z badań RCT wykazały skuteczność fluoksetyny i moklobemidu (44–46), zaś otwarte badania kliniczne wskazują na przydatność bupropionu, citalopramu oraz tranilcyprominy (47–49). Badania porównujące wyniki terapii światłem i lekami nie zostały jeszcze ukończone, toteż wybór sposobu leczenia zależy od preferencji pacjenta, jak również od takich czynników jak: tolerancja leków, głębokość depresji, obecność cech atypowych depresji, oraz od motywacji do leczenia (43) (tab. 4.7).

Tabela 4.7. Rekomendacja leczenia depresji sezonowej (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	leczenie światłem (poziom 1)
Leki II rzutu	fluoksetyna, moklobemid (poziom 2)
Leki III rzutu	bupropion, citalopram, tranilcypromina (poziom 3)

Depresja „lękowa”

Chociaż DSM-IV nie wyodrębnia depresji lękowej, to u 60 do 90% pacjentów depresyjnych obecne są też zaburzenia lękowe (51). Osoby z depresją, których zaburzenia lękowe są nasilone zdradzają ciężkie objawy, gorzej funkcjonują społecznie, a wyniki leczenia u tych chorych są gorsze niż u pacjentów z depresją bez nasilonego lęku (51, 52).

W 3 metaanalizach moklobemid (53), mirtazapina (54) oraz wenlafaksyna (32) były równie skuteczne jak leki standardowe (imipramina, amitryptylina, trazodon) i działały lepiej niż placebo. Paroksetyna (55) i sertralina (56) były tak samo skuteczne jak klomipramina, podczas gdy nie stwierdzono różnic wyników leczenia fluwoksaminą i lorazepamem (57). W kolejnych badaniach potwierdzono skuteczność paroksetyny w redukowaniu lęku w depresji (58, 59). Potencjalizacja

działania fluoksetyny klonazepamem przyniosła lepsze wyniki leczenia w pierwszych trzech tygodniach leczenia (60) (tab. 4.8).

Tabela 4.8. Rekomendacja dla leków w depresji lękowej (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	mirtazapina, moklobemid, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna (poziom 1)
Leki II rzutu	amitryptylina, fluwoksamina, imipramina, trazodon (poziom 1)
Nie zaleca się	lorazepam i inne benzodiazepiny nie są wskazane w monoterapii (ryzyko uzależnienia) ale mogą być dołączane na niedługi okres (poziom 2)

Depresja przewlekła/zaburzenia dystymiczne

W klinice trudno często odróżnić chorych z „czystą” dystymią od spełniających kryteria depresji podwójnej (61). Symptomy mogą utrzymywać się aż 30 lat zanim podejmie się leczenie. Chociaż liczba randomizowanych badań klinicznych (RCT) jest ograniczona, panuje zgodna opinia, że aktywne leczenie farmakologiczne jest bardziej skuteczne niż placebo w krótkoterminowym leczeniu pacjentów z dystymią (62, 63). Metaanaliza wskazuje na podobną skuteczność TLPD, SSRI (fluoksetyny i sertraliny), IMAO, ale też moklobemidu i ritanseriny (64). Stosowaniu TLPD towarzyszy więcej objawów niepożądanych i przerwanych terapii. Nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic odsetka reakcji terapeutycznych w dystymiach i podwójnych depresjach, co sugeruje, że różnicowanie tych stanów nie wpływa na rodzaj stosowanych leków.

W porównywanych analizach poszczególnych leków najczęściej badano sertralinę (65, 66). Paroksetyna działała lepiej niż placebo u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, których leczono w podstawowej opiece lekarskiej (67).

Wyniki badań nie wskazują by istniały istotne różnice dawkowania, częstości objawów niepożądanych, czy też odpowiedzi terapeutycznej na placebo pomiędzy pacjentami z dystymią a pacjentami z dużą depresją. Otwarte badania kliniczne wskazują na porównywalną skuteczność wenlafaksyny i mirtazapiny (68, 69).

W przewlekłych depresjach najlepsze wyniki przynosi połączenie farmakologii i psychoterapii (70) (tab. 4.9).

Tabela 4.9. Rekomendacja dla leków w przewlekłych depresjach i dystymiach (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	fluoksetyna, fluwoksamina, moklobemid, nefazodon, paroksetyna, sertralina (poziom 2)
Leki II rzutu	dezypiramina, imipramina (poziom 2)
Leki III rzutu	mirtazapina, wenlafaksyna (poziom 3)

Małe depresje

Małe depresje to zaburzenia depresyjne, podobnie długo trwające jak duże depresje, obejmują te same objawy, ale w mniejszej liczbie. Zespoły te są niezbyt precyzyjnie określone klinicznie i nie dość dobrze zbadano leczenie w tych stanach.

Donoszono o bardzo dobrej odpowiedzi terapeutycznej tych zaburzeń na paroksetynę i nieco gorszym efekcie stosowania maprotyliny (71). U osób w wieku ponad 60 lat leczonych ambulatoryjnie lepszy efekt niż po placebo uzyskano po leczeniu paroksetyną i w psychoterapii ukierunkowanej na rozwiązywanie problemów (67). W otwartym badaniu istotną redukcję objawów depresyjnych oraz poprawę funkcjonowania społecznego obserwowano u leczonych fluwoksamina (72) (tab. 4.10).

Tabela 4.10. Rekomendacje dla leków w małych depresjach (patrz tab. 4.23)

Leki I rzutu	paroksetyna (poziom 2 w oparciu o badania u osób w wieku ponad 60 lat)
Leki II rzutu	fluwoksamina (poziom 3) maprotylina (poziom 2)

Nawracające krótkotrwałe depresje (RBD)

Zaburzenie to obejmuje objawy i ich nasilenie takie jak w dużej depresji, ale różni się od niej krótkim okresem trwania (od 2 dni do 2 tygodni). Badanie kontrolowane w niewielkiej grupie chorych nie wykazało różnicy u przyjmujących placebo, fluoksetynę lub paroksetynę ani pod względem liczby nawrotów ani liczby prób samobójczych (73, 74). Opisy kazuistyczne doniosły o przydatności tranilcyprominy (75) i mirtazapiny (76), ale wnioski te wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych (tab. 4.11).

Tabela 4.11. Rekomendacja dla leków w nawracającej krótkotrwałej depresji (patrz tab. 4.23)

Brak ustaleń	nie ma danych o skuteczności leków
--------------	------------------------------------

3. Jakie są różnice działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych?

Nie ma badań, w których porównywano by występowanie działań niepożądanych wielu leków między sobą i z placebo. Ustalenia pochodzą z porównania publikowanych wyników badań klinicznych, zwykle krótkotrwałych, w których stosowano różne metody ich oceny, toteż nie są odzwierciedleniem objawów ubocznych występujących w długotrwałym leczeniu w zwykłych warunkach. Najczęstszymi objawami niepożądanymi leków trójpierścieniowych są objawy związane z ich działaniem cholinolitycznym i z wpływem naczyniowym, szczególnie u osób w starszym wieku, zaś stosowaniu leków serotonergicznym (SSRI) najczęściej towarzyszą objawy z przewodu pokarmowego. Ostatnie dane wskazują na to, że dotychczas nie doceniano występowania podczas leczenia LPD dysfunkcji seksualnych oraz zmian masy ciała. Dokładne dane przedstawiono w tabelach 4.2a, 4.2b i 4.2c (za 77).

Dysfunkcje seksualne

Zaburzenia sprawności seksualnej wynikające ze stosowania leków przeciwdepresyjnych dawniej nie były oceniane w badaniach lekowych. Nie ma też

danych w metaanalizach. Dostępne dane sugerują, że zaburzenia te częściej występują u mężczyzn (78, 79). Leki trójpierścieniowe, np. imipramina, znacznie osłabiają potrzeby seksualne u mężczyzn, niż u kobiet (80), podczas gdy fenelzyna silniej niż imipramina upośledza satysfakcję seksualną i zdolność do osiągnięcia orgazmu u kobiet (81). Wykazano w próbach lekowych, że u 30 – 50% osób leczonych przy użyciu SSRI spada pociąg seksualny i zdolność do osiągania orgazmu (79, 82, 83), podczas gdy bupropion (84–86), nefazodon (87) i moklobemid (88) znacznie rzadziej powodują dysfunkcje seksualne. Zaburzenia funkcji seksualnych w leczeniu długotrwałym bupropionem i moklobemidem są mniejsze niż podczas stosowania SSRI, a wenlafaksyna powoduje średnio nasilone dysfunkcje u kobiet (79). Wydaje się, że mirtazapina nie powoduje zaburzeń seksualnych (90). Niekiedy działanie SSRI opóźniające ejakulację znajduje zastosowanie w przedwczesnym wytrysku (91) (tab. 4.12).

Tabela 4.12. Dysfunkcje seksualne podczas stosowania LPD (patrz tab. 4.23)

<ul style="list-style-type: none"> • Mały odsetek zaburzeń (10%) u leczonych bupropionem, moklobemidem i nefazodonom (poziom 2)
<ul style="list-style-type: none"> • Średnio częste zaburzenia (u 10–30%) u leczonych wenlafaksyną (poziom 3)
<ul style="list-style-type: none"> • U 30–50% leczonych przy użyciu SSRI (poziom 1)

Przyrost masy ciała

W większości badań lekowych nie notowano masy ciała. Znamy jest przybór wagi u leczonych TLPD (zwłaszcza amitryptyliną, imipraminą i trimipraminą) (92–94). Po 16 tygodniach leczenia imipraminą średni przyrost masy ciała u 15% chorych przekracza 5 kg. Badanie półroczne wskazuje na to, że masa ciała u leczonych TLPD wzrasta o kilogram na miesiąc.

W aktywnej fazie leczenia selektywne inhibitory wychwyty serotoniny często powodują średni spadek masy ciała (95). Nie ma dokumentacji na to, że utrzymuje się on podczas przewlekłego stosowania SSRI, dostępne dane są sprzeczne (95, 96).

Wykazano brak wpływu na masę ciała nefazodonu, zarówno stosowanego krótko- i długotrwale (97). Bupropion albo nie powoduje zmiany masy ciała, albo w zależności od stosowanej dawki indukuje spadek wagi o ponad 2,5 kg u 25% krótkotrwale leczonych (98). W badaniach krótkoterminowych wykazano brak wpływu wenlafaksyny na masę ciała, ale nie ma danych z badań długotrwałych (97).

Tabela 4.13. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na zwiększenie masy ciała (patrz tab. 4.23)

<ul style="list-style-type: none"> • SSRI, bupropion, moklobemid, nefazodon, wenlafaksyna w fazie aktywnego leczenia nie wpływają na masę ciała (poziom 2)
<ul style="list-style-type: none"> • U 14% leczonych mirtazapiną masa ciała zwiększa się o ponad 7% (poziom 2)
<ul style="list-style-type: none"> • Dane o zmianach masy ciała w leczeniu długotrwałym są niejednoznaczne. U nieznaczonej liczby (10%) leczonych bupropionem, moklobemidem i nefazodonom wzrasta ciężar ciała (poziom 2)

Przy krótkotrwałym stosowaniu moklobemidu ryzyko przyboru wagi jest małe, mniejsze niż w przypadku klasycznych nieselektywnych IMAO (99–101).

W badaniach krótkotrwałych wykazano, że mirtazapina powodowała większy przybór wagi niż placebo, co może wiązać się z powinowactwem leku do receptorów histaminowych (102) (tab. 4.13).

4. Jakie są różnice odsetka przerwanych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi?

W metaanalizach wyników badań lekowych (8, 14, 103–105) różnice odsetka przerwanych kuracji wynoszą od 3 do 10%. Stwierdzono, że leczenie przerwało 19–31% chorych, u których stosowano TLPD i 15–25% osób, które brały SSRI (tab. 4.14).

Tabela 4.14. Odsetek przerwanych kuracji

• Klinicznie istotna różnica liczby przerwanych kuracji na korzyść SSRI w porównaniu do TLPD (poziom 1)
• Brak danych o nowych lekach przeciwdepresyjnych

5. Różnice ryzyka interakcji farmakokinetycznych leków przeciwdepresyjnych

W metabolizmie LPD uczestniczą koenzymy cytochromu P450. Ryzyko farmakokinetycznych interakcji leków zachodzi gdy pacjent bierze co najmniej dwa

Tabela 4.15. Hamowanie izoenzymów CYP przez nowe leki przeciwdepresyjne stosowane w przeciętnych dawkach

Lek	Typ izoenzymu				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	+	–	+	+	–
Fluoksetyna	+	+	+	+++	+
Fluwoksamina	+++	+	++	+	++
Paroksetyna	+	+	+	+++	+
Sertralina	+	+	+	+	+
Bupropion	–	–	–	+++	–
Moklobemid	+	–	+	+	–
Nefazodon	+	–	–	+	+++
Reboksetyna	–	–	–	+	–
Wenlafaksyna	–	–	–	+	–
Mirtazapina	–	–	–	+	–

za Preskorn S.A. Antidepressant options in primary care. Clinical cornerstone. Depression 1999, 1, 1–16; Kent J.M. SNaRIs, NaSSAs, NaRIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 2000, 355, 911–918

+ 20–50%; ++ > 50–150%; +++ > 150%; – nie wpływa

Tabela 4.16. Substraty izoenzymów cytochromu P450

Lek	Hamowany izoenzym	Leki, których stężenie rośnie gdy są równocześnie podawane z LPD		
Bupropion	2D6	Cyklofosfamid	Itofosfamid	Orfenadryna
Citalopram	1A2, 2D6 2C19 (słabo)	nieznane	nieistotne	
Fluoksetyna	2D6 2C9	alprazolam ^b amitryptylina ^b astemizol ^a nortryptylina ^{bd}	dezipramina ^{bd} flekainid ^a midazolam ^b haloperidol ^c	terfenadryna ^a tioridazyne ^c timolol ^c
(Norfluoksetyna)	(2D6) (3A3/4)	karbamazepina ^d cisaprid ^a perfenazyne ^c labetalol ^c metoprolol ^c meksyletyna ^a	diazepam ^c doksepina ^b fenytoina ^d propafenon ^a propranolol ^c risperidon ^c	imipramina ^b labetalol ^c trazodon ^b triazolam ^b warfaryna ^d pindolol ^c
Fluwoksamina	1A2, 3A3/4	alprazolam ^b amitryptylina ^c imipramina ^c dezipramina ^c klomipramina ^{ca}	karbamazepina ^d midazolam ^b klozapina ^c cisaprid ^a	haloperidol ^c triazolam ^b warfaryna ^d teofilina ^d
Mirtazapina	1A2	nieznane	nieistotne	
Moklobemid	–	nieznane	nieistotne	
Nefazodon	3A3/4	alprazolam ^b midazolam ^b	astemizol ^a cisaprid ^a	karbamazepina ^d
Paroksetyna	2D6	amitryptylina ^b dezipramina ^b doksepina ^b imipramina ^b trazodon ^b nortriptylina ^a	perfenazyne ^c tioridazyne ^c haloperidol ^c meksyletyna ^a labetalol ^c	timolol ^c propranolol ^c propafenon ^a pindolol ^c metoprolol ^c flekainid ^a
Sertralina	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	nieistotne		
Wenlafaksyna	2D6 (słabo)	nieznane	nieistotne	

za Michalets E.L. Update: clinically significant cytochrome P450 drug interactions. Pharmacotherapy 1998, 18, 84–112

^a – unikać łączenia, ^b – zmniejszyć dawkę substratu izoenzymu,

^c – monitorować objawy niepożądane, ^d – mierzyć stężenie we krwi,

brak oznaczenia – brak informacji o znaczącej klinicznie interakcji

leki metabolizowane przy udziale tych samych koenzymów, zwłaszcza gdy któryś z leków hamuje lub indukuje aktywność tego koenzymu (tab. 4.15 i 4.16).

Silnym inhibitorem CYP1A2 jest fluwoksamina, izoenzymu CYP2C9 fluoksetyna i fluwoksamina, która także osłabia aktywność CYP2C19. Fluoksetyna

i paroksetyna silnie hamują aktywność CYP2D6, a nefazodon CYP3A4. Ważnym mechanizmem interakcji farmakokinetycznych jest znaczne równoczesne wiązanie leków z białkami. Słabo wiąże się z białkami wenlafaksyna (30%), a spośród innych SSRI i nowych leków najslabiej citalopram (80%).

ZASADY STOSOWANIA LPD

6. Jakie jest racjonalne postępowanie, gdy zawiodło leczenie pierwszym zastosowanym lekiem przeciwdepresyjnym?

Strategię postępowania przedstawia algorytm (rycina 4.1) wyprowadzony na podstawie bezsprzecznych wyników badań klinicznych. Uwzględniono w nim postępowanie w sytuacjach braku poprawy, gdy redukcja nasilenia objawów w skalach oceny nie przekracza 20%, nieznacznej poprawy (redukcja nasilenia objawów o połowę) i pełnej reakcji (ustąpienie objawów).

Generalnie dla wszystkich LPD określono minimalne skuteczne dawki dobowe, ale u niektórych chorych niezbędne jest stosowanie większych dawek. W przypadku leków selektywnie hamujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI) krzywa zależności dawki i skuteczności leku jest płaska, ale mimo to niekiedy zwiększenie do większej, niż się zazwyczaj zaleca dawki, może spowodować poprawę.

W przypadku innych leków (np. wenlafaksyny) efekt działania zależy od stosowanej dawki (106).

7. Jak długo czekać z oceną poprawy klinicznej?

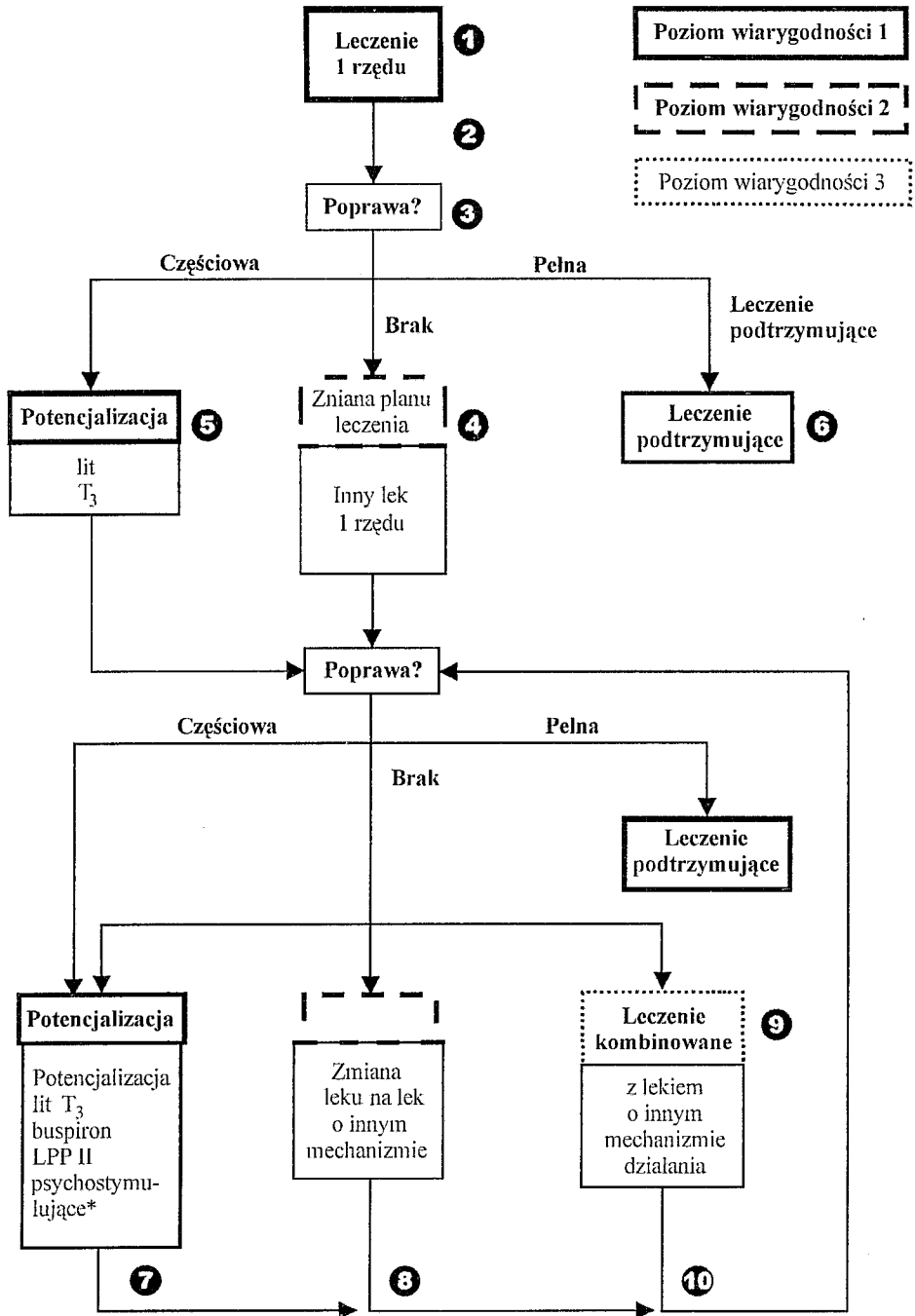
Co najmniej minimalna poprawa powinna nastąpić w ciągu 4 tygodni leczenia. Jeśli po 3–4 tygodniach leczenia stan chorego nie zmienił się, to szansa na poprawę po 6–8 tygodniach leczenia jest mała (wystąpi tylko u 20% chorych) (107–109).

Redukcja nasilenia objawów o 20% po 2 tygodniach leczenia rokuje na uzyskanie poprawy po 6–8 tygodniach stosowania leku (110). Toteż, gdy po 3–4 tygodniach leczenia nie nastąpi poprawa, wskazana jest zmiana planu terapii (np. zwiększenie dawki leku). Po wystąpieniu niewielkiej lub częściowej poprawy należy odczekać jeszcze tydzień, zanim podejmie się decyzję o zmianie leku.

8. Co robić, gdy nie ma reakcji na lek?

Brak poprawy, pomimo stosowania optymalnej (czy też zwiększonej) dawki leku wymaga rewizji rozpoznania (np. oceny typu zespołu depresyjnego, współistnienia uzależnienia lub innych schorzeń, ewentualnej dwubiegowości zaburzeń), leczenia (subordynacji pacjenta, objawów niepożądanych) i ryzyka samobójstwa. Należy rozważyć, czy nie należy zmienić (podjąć) psychoterapię.

W obrębie działań farmakoterapeutycznych można zmienić leki, posłużyć się potencjalizacją (augmenting strategies) działania przeciwdepresyjnego poprzez



* w Polsce niedostępne

Ryc. 4.1. Algorytm postępowania w depresjach lekoopornych (działania nie muszą następować jedno po drugim, wybór strategii zależy od stanu pacjenta) wyprowadzony w oparciu o wyniki badań

Objaśnienia do ryciny 4.1

1. Postępowanie 1 rzutu – wybór leku opiera się na takich czynnikach, jak uprzednia skuteczność, typ zespołu depresyjnego, współistnienie innych zaburzeń, objawy uboczne leków, ryzyko interakcji. Co 2–4 tygodnie zwiększać należy dawkę leku do uzyskania optymalnego wyniku
2. W tym miejscu, gdy poprawa nie jest pełna należy:
 - zweryfikować rozpoznanie (uwzględnić należy typ zespołu, współistnienie innych zaburzeń, uzależnienia, dwubiegunowości choroby)
 - ocenić ryzyko samobójstwa
 - dołączyć psychoterapię
 - zdecydować się na EW (przy dużym ryzyku samobójstwa, w ciężkich lub przewlekłych depresjach, psychotycznych, w stanie wyniszczenia, w ciąży)
3. Ocena poprawy zwykle opiera się na zmianie nasilenia objawów w skalach takich jak Hamiltona (HDRS). Minimalna poprawa to redukcja sumy punktów do 20%, częściowa remisja to redukcja o 20–50% lub większa niż 50% ale z objawami rezydualnymi; remisja odpowiada wartościom w normie. Łatwa w stosowaniu skala oceny poprawy CGI-IS określa bardzo dużą poprawę (remisja), znaczną poprawę lub nieznaczną (częściowa remisja), brak poprawy lub pogorszenie
4. Zmiana na lek o innym działaniu jest zalecana, gdy pierwszy lek, pomimo dostosowania dawki nie przyniósł poprawy. Zmiana z jednego SSRI na drugi lek z tej grupy jest możliwa, ale wówczas częściej poprawa następuje, gdy chory nie tolerował pierwszego leku, niż gdy nie reagował na pierwszy lek
5. Wielu ekspertów uważa, że pierwszym działaniem powinna być zmiana leku, a potencjalizacja („augmentacja”) kolejnym. Potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego jako pierwsze działanie u chorych z częściową poprawą ma też swoich zwolenników. W tej sytuacji zaleca się tylko potencjalizację z dużą szansą na powodzenie (litem, T₃) – poziom I, jednak te działania są znane tylko przy dołączaniu ich do TLPD i SSRI. Za tym, czy zmienić lek, czy wzmocnić jego działanie przemawiają następujące ustalenia:
 - najlepiej udokumentowano potencjalizację efektu przeciwdepresyjnego przy użyciu litu i T₃
 - objawy niepożądane podczas leczenia skojarzonego (zwłaszcza LPD + lit) są częstsze niż przy monoterapii
 - korzyścią potencjalizacji przy częściowej reakcji na lek jest szansa na dalszą poprawę, szybki efekt działania, wydłużenie czasu farmakoterapii lekiem zastosowanym jako pierwszy, niepodważanie optymistycznego oczekiwania chorego na dobry wynik leczenia
 - przewagami strategii zmiany leku są: proste dawkowanie, małe ryzyko działań ubocznych, brak interakcji, lepsza współpraca
6. Leczenie podtrzymujące należy utrzymać w niezmienionej dawce przez co najmniej 6 miesięcy. Dłużej (2 lata) stosować je należy, gdy przebyte epizody depresyjne cechowało: znaczne nasilenie (np. objawy psychotyczne, nasilone myśli samobójcze), przewlekłość, niewrażliwość na leczenie, gdy częstość nawrotów była duża (2 lub więcej w ciągu 5 lat), lub były liczne (3 lub więcej w życiu), a także u pacjentów w starszym wieku
7. Przed uznaniem potencjalizacji za nieskuteczną należy rozważyć zastosowanie kombinacji innego częściowo skutecznego LPD
8. Po lekach drugiej generacji zaleca się TLPD (nortriptylinę lub dezipraminę), których działanie można monitorować badając stężenie leku we krwi lub IMAO¹
9. Dane na większą skuteczność tej zasady pochodzą jedynie z badań otwartych (poziom 3). Sugerują one skuteczność w depresjach lekoopornych kombinacji: jeden z SSRI + dezipramina, SSRI + moklobemid, SSRI + bupropion, bupropion + wenlafaksyna, jeden z TLPD + wenlafaksyna, kombinacje mirtazapiny z innymi lekami, TLPD w połączeniu z klasycznymi MAO. Ograniczeniem leczenia kombinowanego jest kumulacja objawów niepożądanych, ryzyko interakcji, większy koszt oraz to, że nie wiadomo czy monoterapia nowych lekiem nie byłaby skuteczna
10. U większości chorych z lekoopornością działanie leczenia kombinowanego próbuje się potencjalizować.

¹ w Polsce niedostępne – przyp. red.

dołączenie leku (nie działającego przeciwdepresyjnie), dołączyć kolejny LPD. Wybór działania, wobec braku rzetelnych badań porównujących ich skuteczność, zależy od rozważenia przez lekarza i pacjenta takich elementów terapii, jak rodzaj działań niepożądanych, szczególnie uciążliwych działań leków, zmianę samopoczucia w okresie poprzedniego leczenia – m. in. stopień poprawy (brak poprawy, częściowa poprawa), ryzyko działań niekorzystnych leków, które można wdrożyć, wcześniejszą reakcją na leki.

9. Jak skuteczna jest zmiana leku?

Można zmienić lek przeciwdepresyjny na lek z tej samej grupy (lub o działaniu neurochemicznym) lub na lek z innej grupy (o odmiennym działaniu). W przypadku TLPD zmiana na inny lek trójpierścieniowy jest zła, ale inaczej jest w przypadku SSRI. Odsetek popraw po zmianie leku w obrębie grupy SSRI jest większy (66%), gdy pierwszy lek z tej grupy był źle tolerowany, niż gdy nie uzyskano po pierwszym leku poprawy (48% popraw) (111). Eksperti opowiadają się przeważnie za zmianą, a w przypadku braku poprawy (pomimo odpowiedniej dawki i czasu stosowania) na leki o odmiennym działaniu, np. na inhibitor wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), antagonistę receptorów i inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SARI), modulator noradrenaliny i dopaminy (NDM) lub inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI).

W przypadku zmiany leku należy przy ustalaniu dawki początkowej uwzględnić ryzyko interakcji leków. Na przykład zmieniając fluoksetynę, która jest lekiem o długim okresie półtrwania i istotnie hamującym CYP2D6 na lek trójpierścieniowy, metabolizowany przy udziale tego izoenzymu (np. na dezipraminę) należy zastosować niższą, niż zwykle dawkę początkową TLPD. W tej sytuacji przydatne byłoby monitorowanie stężenia we krwi TLPD.

Na ogół nie ma potrzeby wycofania leku przed początkiem kolejnego leczenia. W większości przypadków można zredukować dawkę pierwszego leku i zwiększać dawkę kolejnego LPD, ale w tym okresie mogą skumulować się działania niepożądane obu leków. U chorych, którzy źle znosili zmiany leku właściwe może być „wypłukanie” z leku (washout period) do ustąpienia objawów niepożądanych przed rozpoczęciem kolejnej kuracji.

Okresu przerwy wymaga zmiana leczenia z IMAO: dwóch tygodni po odstawieniu klasycznego IMAO przed rozpoczęciem stosowania innego leku, zaś w przypadku zmiany z RIMA (moklobemidu) – trzech dni (tab. 4.17).

10. Jaka jest skuteczność leków potencjalizujących działanie LPD?

Najlepiej poznane jest działanie potencjalizujące efekt przeciwdepresyjny w zaburzeniach lekoopornych, ale większość badań przeprowadzono w małych grupach chorych, zazwyczaj leczonych przy użyciu TLPD. Mało jest badań kontrolowanych placebo, a jeszcze mniej porównań skuteczności różnych strategii.

Tabela 4.17. Rekomendacja co do przerw w leczeniu przy zmianie jednego LPD na drugi (patrz tab. 4.23)

Zmiana z:	Zmiana na:				
	SSRI	nowe leki	moklobemid	TLPD	IMAO
SSRI citalopram fluoksetyna fluwoksamina paroksetyna sertralina	przerwa zbędna, należy pamiętać o kumulacji działania serotonergicznego przez tydzień po odstawieniu leku (5 tygodni po fluoksetynie)	przerwa zbędna, należy pamiętać o kumulacji działania serotonergicznego przez tydzień po odstawieniu leku (5 tygodni po fluoksetynie)	1 tydzień (5 tygodni po fluoksetynie), niektóre dane przemawiają za tym, że można bezpiecznie SSRI łączyć z RIMA, ale wymaga to znawstwa	przerwa zbędna, SSRI mogą zwiększać stężenie TLPD w okresie tygodnia (fluoksetyna przez 5 tygodni)	1 tydzień (5 tygodni po fluoksetynie)
Nowe leki bupropion mirtazapina nefazodon trazodon wenlafaksyna	przerwa zbędna	przerwa zbędna, bupropion i wenlafaksynę wprowadzać od małej dawki w celu uniknięcia kumulacji działania adrenergicznego	3–5 dni przerwa zbędna z bupropionem	przerwa zbędna, TLPD zaczynać od małej dawki w celu uniknięcia kumulacji działania adrenergicznego	1 tydzień
TLPD amitryptylina dezipramina imipramina nortryptylina i in.	przerwa zbędna, stężenie TLPD może być większe pomimo odstawienia (przez tydzień). Przy zmianie klomipraminy może sumować się efekt serotonergiczny	przerwa zbędna, wenlafaksynę i bupropion zaczynać od małych dawek (sumowanie się działania adrenergicznego)	przerwa zbędna	przerwa zbędna	1 tydzień
RIMA moklobemid	3 dni	3 dni	–	3 dni	3 dni
IMAO fenelzyna tranylcypromina	2 tygodnie	2 tygodnie	2 tygodnie	2 tygodnie	2 tygodnie

Najwięcej dowodów potwierdza zasadność stosowania soli litu. Dwie meta-analizy (112, 113) wskazują na dobry wynik leczenia u 60% chorych lekoopornych. Zaleca się stosowanie litu w dawkach dobowych przekraczających 750 mg, skutkujących stężeniem litu we krwi przynajmniej 0,5 mEq/l. Zazwyczaj zaleca

się dawkę 600 mg litu przez tydzień, zwiększenie do 900 mg w drugim tygodniu i do odpowiedniej dawki w trzecim tygodniu. Jeśli w ciągu 3–4 tygodni nie nastąpi poprawa należy zmienić plan leczenia. Zazwyczaj w terapii kombinowanej częściej występują objawy niepożądanego działania litu.

Wykazano skuteczność w próbach (RCT) klinicznych i kontrolowanych placebo trójiodotyroniny (T_3). W jednej z nich skuteczność T_3 była porównywalna z litem, w obu wykazano przewagę T_3 nad placebo (114). Stwierdzono lepsze wyniki stosowania T_3 niż T_4 (tyroksyny) (115).

Po uwzględnieniu w metaanalizie jednego dużego badania, w którym nie stwierdzono działania hormonów tarczycy (116) ich działanie potencjalizujące efekt przeciwdepresyjny LPD wydaje się wątpliwe. Leczenie T_3 rozpoczyna się od stosowania 25 mcg, po tygodniu zwiększa dawkę do 50 mcg. Skuteczność działania ocenia się po 2 tygodniach (brak działania wymaga zmiany planu leczenia). Trójiodotyronina jest zwykle dobrze tolerowana.

Badanie nad skutecznością wzmagania efektu przeciwdepresyjnego prowadzono u chorych, u których poprawy nie przyniosła monoterapia przy użyciu TLPD lub IMAO. Tylko w dwóch badaniach oceniano działalność litu w depresjach niewrażliwych na SSRI (citalopram /117/ i fluoksetynę /118/). Nie ma też badań, które oceniałyby działanie litu lub T_3 dołączonych do nowych leków przeciwdepresyjnych.

Badano inne metody zwiększenia wrażliwości na SSRI. W badaniach otwartych wykazywano korzystny wpływ agonisty receptorów $5HT_{1A}$, buspironu, ale wynik badania kontrolowanego nie wykazał różnicy działania buspironu i placebo, choć mogło to wynikać z dużego odsetka (54%) reakcji na placebo (119). Pokładano nadzieję na wzrost skuteczności SSRI po dołączeniu pindololu, bloкера receptorów β -adrenergicznych, który w małych dawkach wykazuje specyficzny antagonizm w stosunku do autoreceptorów presynaptycznych $5HT_{1A}$. Jednak wyniki dużego badania kontrolowanego z losowym doбором chorych, u których dołączono pindolol do SSRI i klomipraminy były negatywne, efekt korzystny w równym stopniu – u 13% chorych wywierał lek, jak i placebo (120).

W niewielkiej grupie chorych z niepsychotyczną, oporną na fluoksetynę depresją wykazano poprawę wyników leczenia po dołączeniu olanzapiny (121).

11. Jaka jest skuteczność stosowania kombinacji dwóch LPD?

Chociaż praktyka stosowania dwóch LPD jest częsta (122) niewiele przeprowadzono badań (RCT), które sprawdzały skuteczność takiego leczenia w depresjach lekoopornych.

Wyniki stosowania połączonego TLPD i IMAO nie były lepsze niż po monoterapii (123), dołączenie dezipraminy do fluoksetyny nie przyniosło lepszego rezultatu niż leczenie dużą dawką fluoksetyny lub terapii fluoksetyną i litem (124).

W próbach otwartych stosowano łączenie SSRI z moklobemidem, SSRI z bupropionem, bupropion z wenlafaksyną, TLPD z wenlafaksyną lub mirtazapiną.

Wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania pozwala na bardziej racjonalne kojarzenie leków. Badania wstępne wskazywały na korzystny wynik leczenia kombinowanego depresji lekoopornych dezipraminą i fluoksetyną, choć łączne stosowanie tych leków wymaga ostrożności (125). Inne próby otwarte przemawiały za większą skutecznością różnych kombinacji LPD niż monoterapii (choć istnieje pilna potrzeba badań kontrolowanych dotychczas ich nie przeprowadzono).

12. Jakie korzyści wiążą się ze zmianą leku, a jakie ze strategiami leczenia kombinowanego (potencjalizacji/skojarzonego)?

Zmiana na inny lek pozwala uniknąć interakcji leków, a sposób dawkowania w monoterapii jest prostszy niż przy stosowaniu leczenia kombinowanego. Monoterapia może też wiązać się z mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi i lepszą współpracą pacjenta w leczeniu.

Potencjalnie przewaga leczenia kombinowanego nad monoterapią jest postrzegana w podtrzymaniu optymizmu co do wyniku leczenia (utrzymanie dotąd stosowanego leku), braku ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych oraz szybszej poprawy. Terapia kombinowana pozwala na przedłużenie okresu stosowania LPD, co może zwiększyć szansę na wystąpienie poprawy.

Korzystną stroną leczenia kombinowanego jest możliwość takiego doboru leków, który zapewni odpowiednią modulację neurochemiczną oraz stosowania mniejszych dawek leków, niż w monoterapii. Może jednak się zdarzyć, że dołączony lek przyniósłby poprawę w monoterapii, bez ryzyka związanego z leczeniem łączonym (objawów niepożądanych, gorszej współpracy chorego) i z mniejszym kosztem (tab. 4.18).

Tabela 4.18. Działania w depresjach lekoopornych (patrz tab. 4.23)

Kolejność działań	<ul style="list-style-type: none"> dobry lek w ciągu 3–4 tygodni powinien przynieść poprawę (redukcja objawów $\geq 20\%$), jeśli nie nastąpi ona, to:
Pierwszego rzędu	<ul style="list-style-type: none"> dostosować dawkę do maksymalnej tolerowanej (poziom wiarygodności 2)
Drugiego rzędu	<ul style="list-style-type: none"> zmiana LPD na inny, o odrębnym mechanizmie działania neurochemicznego (poziom 2) dołączenie litu lub T_3 (poziom 1)
Trzeciego rzędu	<ul style="list-style-type: none"> zmiana na lek podobnie działający (poziom 2) dołączenie buspironu lub atypowego neuroleptyku, np. olanzapiny (poziom 2) dołączenie innego LPD (poziom 3)
Nie rekomendowane	<ul style="list-style-type: none"> potencjalizacja pindololem (poziom 2)

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

13. Jak długo należy stosować leki po wystąpieniu poprawy?

Zapobieganie nawrotom jest ważne, ponieważ depresję uważa się za chorobę przewlekłą i/lub nawrotową. Dawniej wyróżniano trzy fazy leczenia: ostrą – trwającą 8 do 12 tygodni, kontynuacji (podtrzymania poprawy) – trwającej 4 do 6 miesięcy, oraz leczenia długoterminowego – trwającego od 6 miesięcy, niekiedy przez całe życie (126). Podział ten wynikał z założenia, że średnio nieleczony epizod depresyjny trwa przez około 6 miesięcy. Powrót symptomów podczas tego okresu postrzegany był jako nawrót tego samego epizodu, podczas gdy późniejszy traktowany był jako nowy epizod, lub nawrót. Cele leczenia są różne w różnych fazach: w fazie ostrej – stłumienie objawów; w fazie kontynuacji – zapobieganie nawrotowi objawów; w fazie leczenia podtrzymującego – zapobieganie nawrotowi choroby. Jednakże w praktyce klinicznej często trudne jest, lub nawet niemożliwe, określenie czy pojawienie się objawów dotyczy tej samej fazy, czy jest nawrotem choroby. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza badań wskazuje na to, że ryzyko nawrotu bardziej wiąże się z odstawieniem leków niż długością leczenia (127). Stąd bardziej praktycznie ważne i prostsze jest określenie długości łącznej farmakoterapii długoterminowej.

Okres zalecanego stosowania LPD uległ w ciągu ostatnich 10 lat wydłużeniu, na co wpłynęły nowe dane. U chorych po pierwszym epizodzie depresji ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 6 miesięcy od wystąpienia objawów. W dłuższych trwających badaniach nie wykazano istotnej różnicy nawrotów u leczonych LPD i u przyjmujących placebo (128). Toteż uważa się, że wszyscy pacjenci powinni przyjmować leki przez minimum 9 miesięcy (8–12 tygodni lub dłużej trwa aktywnej fazy leczenia, a okres stabilizacji poprawy trwa przez dalsze 6 miesięcy). W tym czasie należy stosować dawkę w tej samej wysokości. Pacjenci z dużym ryzykiem nawrotu (p. niżej) wymagają dłuższego okresu farmakoterapii.

Niewiele jest danych na temat długotrwałego stosowania terapii kombinowanej (lekami LPD, LPD w skojarzeniu z lekami potencjalizującymi efekt przeciwdepresyjny).

Po uzyskaniu poprawy w przypadku dołączenia do LPD litu należy oba leki stosować przez co najmniej 6 miesięcy (129).

14. Kto powinien brać leki przeciwdepresyjne dłużej?

Nie ma niestety markerów, które wskazywałyby na tendencję do nawrotów. Do czynników ryzyka, których istnienie wskazuje na potrzebę dłuższej trwającej, przez co najmniej 2 lata farmakoterapii należą: starszy wiek, przebyty przewlekły, ciężki, zagrażający życiu lub trudny do leczenia epizod, liczne (3 lub więcej w ciągu życia), nawroty, częste fazy (2 lub więcej w ciągu 5 lat) (127).

Pod koniec zalecanego okresu leczenia lekarz wraz z pacjentem powinni podsumować wyniki leczenia i podjąć wspólnie decyzję co do zaprzestania farmako-

terapii. Podejmując ją należy uwzględnić jak stosunek korzyści z leczenia (działania zapobiegające nawrotom) i dyskomfortu (np. objawy niepożądane, wydatek na leki, niewygodny związek z braniem leków) ma się do potrzeby monitorowania nawrotu po zaprzestaniu terapii.

Po podjęciu decyzji o zaprzestaniu farmakoterapii dawkę leku należy zredukować stopniowo, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia (130, 131) (tab. 4.19).

Tabela 4.19. Rekomendacje co do leczenia podtrzymującego (patrz tab. 4.23)

<ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy pacjenci winni po ustąpieniu depresji brać leki przez co najmniej 6 miesięcy (poziom 1)
<ul style="list-style-type: none"> • Przez co najmniej 2 lata powinni przyjmować leki chorzy: w starszym wieku, z psychotycznymi objawami w depresji, po przewlekłej, ciężkiej lub zagrażającej życiu depresji, z licznymi fazami (3 lub więcej), z częstymi fazami (2 lub więcej w ciągu 5 lat) (poziom 2)
<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawki w tej samej wysokości, co w leczeniu aktywnym (poziom 2)
<ul style="list-style-type: none"> • LPD należy odstawiać stopniowo, aby uniknąć objawów odstawienia (poziom 3)

INNE BIOLOGICZNE METODY LECZENIA W ZABURZENIACH DEPRESYJNYCH

ELEKTROWSTRZĄSY

15. Jak skuteczne są elektrowstrząsy (EW) w zaburzeniach depresyjnych?

EW są ogólnie uznane za najszybszy i skuteczny sposób leczenia, przeznaczony dla chorych w ciężkich, dużych epizodach depresyjnych (MDS). EW przynoszą poprawę u 60–80% leczonych, zazwyczaj najlepszy efekt występuje po 2–6 tygodniach.

Niewiele jest danych, w których porównywano wyniki stosowania EW i leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji (132).

EW stosuje się przede wszystkim w depresjach lekoopornych, są leczeniem z wyboru u chorych zagrożonych samobójstwem lub z poważnymi chorobami somatycznymi, u ciężarnych. Niektóre badania kontrolowane sugerują, że depresje lekooporne są także często odporne na EW (133, 134) lub cechuje je większa skłonność do nawrotów w ciągu 6 miesięcy (135, 136), ale badania naturalistyczne nie wykazały związku pomiędzy wynikami leczenia EW a lekoopornością na LPD.

16. Jak prowadzić leczenie EW?

Zabiegi stosuje się 2–3 razy w tygodniu przez okres do 6 tygodni. Rzadsze zabiegi mogą powodować mniejszy wpływ na funkcje poznawcze, ale wówczas poprawa następuje później (138). Przeprowadzone badania wskazują na to, że

zwłaszcza w jednostronnych EW istotne jest stosowanie w pierwszej kuracji optymalnej dawki elektryczności, dostosowanej do progu pobudliwości drgawkowej pacjenta. Istnieje duża rozpiętość progu drgawkowego u chorych depresyjnych, różnica może być aż 12-krotna (139).

W porównaniu do zabiegów dwustronnych jednostronne, przy dostatecznej dawce prądu powodują mniej bezpośrednich i trwałych zaburzeń poznawczych. W jednostronnych EW skuteczna dawka prądu powinna przewyższać 3-6-krotnie próg drgawkowy, aby wynik był podobny jak w EW dwustronnych (140). Używany sprzęt musi być zdolny do generowania takiej dawki (141). Długość napadu ma mniejsze znaczenie niż intensywność drgawek, co do skuteczności EW (142).

Choć EW zwykle stosuje się u chorych hospitalizowanych, zwiększa się liczba osób leczonych ambulatoryjnie, w dużej mierze dlatego, że prowadzi się leczenie podtrzymujące EW. Ten sposób leczenia można prowadzić z zachowaniem ostrożności, w odpowiednio wyposażonym ambulatorium z zachowaniem zasad postępowania (143).

17. Jakie są niepożądane działania terapii elektrowstrząsami?

EW są procedurą bezpieczną, skrajnie rzadko powodują inne zaburzenia lub zgon. Poza wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do EW.

Przed leczeniem istotne jest badanie anestezyjologiczne, zwłaszcza u chorych z grupy ryzyka, z niedotlenieniem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu, rozrusznikiem lub tętniakiem aorty. Zgony w związku z EW szacuje się na 0,2/100 000 leczonych, w większości ze schorzeniami układu krążenia (144). Objawy niepożądane występują rzadko, u ok. 0,4%, należą tu: urazy mięśniowo-szkieletowe, uszkodzenie zębów, jamy ustnej, ból mięśni (132). Nudności, bóle głowy i mięśni po EW są częste, jeśli zachodzi potrzeba można je leczyć środkami przeciwymiotnymi i przeciwbólowymi.

Dobrze poznane są uboczne działania terapii w zakresie funkcji poznawczych. Obiektywne testy pamięci wykazały przejściową niepamięć wsteczną, mogą utrzymywać się luki w pamięci z okresu zabiegu, po 6 miesiącach od EW nie stwierdza się zaburzeń funkcji poznawczych. Subiektywne skargi dotyczą ubytków pamięci autobiograficznej, które niekiedy utrzymują się do 2 miesięcy i dotyczą zazwyczaj wydarzeń niezwiązanych bezpośrednio z pacjentem (np. wydarzeń publicznych) (145).

Częściej nasilone zaburzenia funkcji poznawczych występują przy wstrząsach obustronnych, dawkach prądu przewyższających próg drgawkowy, stosowaniu zabiegów częściej niż 3 razy w tygodniu (w porównaniu do 2 tygodniowo) oraz gdy uporczywie utrzymuje się depresyjny nastrój. W leczeniu podtrzymującym elektrowstrząsami rzadziej występują zaburzenia poznawcze prawdopodobnie z powodu rzadszego stosowania zabiegów (146). Nie wykazano żadnych strukturalnych uszkodzeń mózgu w wyniku EW (147). Nie wykazano ich także w prospektywnych badaniach neuroobrazowych (CT i NMR).

18. Czy można łączyć EW i leki?

Niewiele jest badań, szczególnie prospektywnych, w których oceniano by poprawę wyników leczenia przy kombinacji EW z lekami (148, 149).

Elektrowstrząsy zwykle stosuje się u chorych, u których zawiodły leki, stąd niewielki jest sens kontynuowania farmakoterapii. Dołączenie nowego leku do EW utrudnia ocenę zarówno co do oceny, co przyniosło poprawę, jak i w odniesieniu do ew. pojawiających się objawów ubocznych. Nie ma danych, które przemawiałyby za tym, że rozpoczęcie farmakoterapii podczas EW korzystniej wpływa na dynamikę choroby, niż stosowanie leków po zakończeniu kuracji EW.

Sugerowano, że do występowania przedłużonych zaburzeń świadomości po EW przyczynić się może równoczesne stosowanie soli litu; wymaga to wyjaśnienia w badaniach.

Leki uspokajające (jak np. benzodiazepiny) czy przeciwdrgawkowe (jak np. karbamazepina czy pochodne kwasu walproinowego) przeciwdziałają drgawkom lub je skracają, toteż należy ich stosowanie u chorych będących w terapii EW maksymalnie ograniczyć (143, 146).

19. Jak zapobiec nawrotom po EW? Czy leczenie podtrzymujące EW jest skuteczne?

Częstość nawrotów u chorych po EW, później nie leczonych farmakologicznie jest duża; w ciągu 6 miesięcy występuje nawrót objawów u 50–95% chorych. Ryzyko nawrotów jest większe nie tylko, gdy nie uzyskano poprawy po lekach przed EW, ale także w bardziej nasilonych depresjach. Zapobieganie nawrotom, niemal u wszystkich leczonych EW, prowadzone farmakologicznie powinno trwać co najmniej 2 lata. Leki przeciwdepresyjne i lit mogą zmniejszać ryzyko nawrotu. Leków nieskutecznych przed EW nie należy stosować w leczeniu podtrzymującym po EW. EW samodzielnie mogą być stosowane jako leczenie podtrzymujące, zabiegi są wykonywane z częstością raz w tygodniu do miesiąca (132, 135). Dowody skuteczności tego postępowania ograniczają się do doniesień kazuistycznych, badań nie przeprowadzono. Stosowanie tej formy leczenia jest proponowane u pacjentów, u których uprzednio EW przyniosły poprawę w nawrotach, u chorych nie reagujących lub nie tolerujących leków, z dużą tendencją do

Tabela 4.20. Rekomendacje stosowania EW (patrz tab. 4.23)

● EW są skuteczne w dużych depresjach (poziom 1)
● Wskazania do EW obejmują: poważne zagrożenie samobójstwem, znaczne wyniszczenie fizyczne, objawy psychotyczne, lekooporność, wybór pacjenta
● We wstrząsach jednostronnych należy stosować dawki prądu przewyższające próg drgawkowy (poziom 2)
● Objawy niepożądane są generalnie łagodne, przejściowo występują zaburzenia pamięci krótkotrwałej (poziom 2)

częstych nawrotów i/lub objawów psychotycznych i w przypadku, gdy tę formę leczenia preferuje pacjent (146) (tab. 4.20).

20. Jaka jest skuteczność terapii światłem w zaburzeniach depresyjnych?

W sezonowych zaburzeniach nastroju leczenie światłem przez 2–3 tygodnie przynosi poprawę u 60–90% osób. Wskazują na to badania, które przeprowadzono w dużych grupach chorych z kontrolą placebo i metaanalizy (43, 150, 151, 152). Kontrowersyjna jest skuteczność leczenia światłem w zaburzeniach niesezonowych. Wyniki badań kontrolowanych (przeprowadzonych w małych grupach, trwających od 1 do 4 tygodni) były niejednoznaczne. Toteż, chociaż niekiedy można tę formę leczenia rozważać jako działanie uzupełniające, nie ma podstaw by uznać ją za wskazaną w zaburzeniach, które nie są depresjami sezonowymi (153).

21. Jak należy prowadzić światłoterapię?

Za złoty standard uchodzi boks ze źródłem światła fluorescencyjnego, gdyż nie ma jeszcze dostatecznych dowodów skuteczności stosowania reflektorów i innych urządzeń, takich jak symulatory świtu (43). Zaleca się stosowanie światła o natężeniu 10 000 luksów przez 30 minut, codziennie rano po przebudzeniu. Urządzenie powinno (dla bezpieczeństwa) mieć filtr ultrafioletowy. Odpowiedź na leczenie światłem zwykle obserwuje się po 2 do 4 dniach, a wymierna poprawa następuje często w ciągu tygodnia, ale niekiedy dopiero po 2 do 4 tygodniach.

Efekty uboczne leczenia światłem obejmują: przemęczenie oczu, zaburzenia widzenia, bóle głowy, pobudzenie lub uczucia „napięcia” (nadmiernego podekscytowania), nudności, potliwość, sedację; są zwykle łagodne i przechodzą samistnie lub po redukcji dawki światła. Terapia światłem może wywołać hipomanię lub manię. Nie ma dowodów na to, by terapia powodowała jakiegokolwiek uszkodzenia oczu, jeśli jest właściwie przeprowadzana. Pomimo to, zaleca się, aby okulista ocenił stan pacjenta przed leczeniem i w jego trakcie, zwłaszcza u chorych z ryzykiem chorób oczu: gdy przeszli wcześniej chorobę siatkówki, cierpiący na schorzenia, które mają wpływ na siatkówkę (np. cukrzyca), przyjmujący leki uczulające na światło, jak np. fenotiazyny, lit, melatoninę, czy preparaty z dziurawca, u osób w podeszłym wieku.

Tabela 4.21. Rekomendacja dla leczenia światłem (patrz tab. 4.23)

<ul style="list-style-type: none"> ● Jest skuteczne w nawracającej, sezonowej depresji, niezbyt nasilonej (łagodnej do umiarkowanej) (poziom wiarygodności 1)
<ul style="list-style-type: none"> ● Stosuje się zabiegi naświetlania przez 2–4 tygodnie, 10 000 luksów przez 30 minut, rano (poziom 2)
<ul style="list-style-type: none"> ● Zwykle potrzebna jest terapia podtrzymująca do końca zimy, w lecie leczenie jest zbędne (poziom 3)
<ul style="list-style-type: none"> ● Nie ma dostatecznych danych do oceny długotrwałej terapii światłem

U większości pacjentów (ale nie u wszystkich) obserwuje się szybki powrót symptomów po zaprzestaniu terapii światłem. Dlatego pacjenci powinni być leczeni światłem przez cały okres zagrożenia depresją (zima). Leczenie należy przerwać w okresach bezobjawowych (w lecie). Niewiele jest danych na temat długoterminowej czy podtrzymującej terapii światłem (tabela 4.21).

22. Jak skuteczne są inne biologiczne metody leczenia zaburzeń depresyjnych?

Dziurawiec

W kilku metaanalizach podsumowano wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT). Wykazano, że wyciąg z *Hypericum perforatum* (dziurawca) jest skuteczniejszy niż placebo i działa podobnie jak małe dawki LPD w krótkoterminowym leczeniu nienasilonych (łagodnych do umiarkowanych) depresji (154). Dobowe dawki *Hypericum perforatum* stosowane w badaniach mieściły się w granicach od 300 do 900 mg.

Działania niepożądane dziurawca są mniej nasilone i występują rzadziej niż objawy obserwowane podczas leczenia standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Metaanalizy wykazały wiele niedociągnięć metodologicznych wszystkich badań (154, 155). Duże badanie kontrolowane wykazało, że dziurawiec nie był skuteczny w depresjach umiarkowanych i znacznie nasilonych (121). Ze stosowaniem preparatów dziurawca wiąże się kilka zastrzeżeń. Dotyczą one z jednej strony jakości (stabilności dawki, składu) preparatów *Hypericum perforatum*. Z drugiej strony, chociaż mechanizm działania jest nieznan, opisano efekt serotoninergiczny i dopaminergiczny. Nie ma dowodów na to, że jest inhibitorem monoaminooksydazy (choć przemawiają za tym niektóre badania – przyp. red.). Dziurawiec powoduje nadwrażliwość na światło, opisano klinicznie istotne interakcje farmakokinetyczne z lekami przeciwzakrzepowymi, wpływającymi na układ immunologiczny, przeciwinfekcyjnymi. Opisano, po stosowaniu dziurawca, zmianę fazy w maniakalną i zespoły serotoninowe. Dlatego należy zachować ostrożność przy kojarzeniu *Hypericum perforatum* z innymi lekami, także przeciwdepresyjnymi.

Pozbawienie snu

W wielu badaniach wykazano, że całkowite pozbawienie snu, gdy pacjenta utrzymuje się w stanie czuwania do 40 godzin może spowodować przejściową poprawę w depresji, niekiedy dramatyczną (156–158). Efekt ten jest zwykle przejściowy, u większości pacjentów obserwuje się nawrót depresji już po krótkim śnie; jednak w badaniach klinicznych u do 15% pacjentów odnotowano zwiększenie wrażliwości na leki po całkowitym pozbawieniu snu. Dla wykorzystania tego efektu próbowano technik częściowego pozbawiania snu (np. w drugiej części nocy, ograniczenie snu do godz. 22⁰⁰–2⁰⁰). Zwykle jednak pacjenci nie są w stanie utrzymać tego reżimu dłużej, niż przez tydzień. Inne strategie skierowane na zwiększenie efektu antydepresyjnego, to łączenie deprywacji snu z lekami przeciwdepresyjnymi, litem, pindololem oraz z leczeniem światłem. Trudno

jest przeprowadzić badania porównujące skuteczność tych metod, zwłaszcza w próbach kontrolowanych, ale dane z badań nad działaniem pozbawienia snu przemawiają za efektywnością tych kombinacji. Ponieważ pozbawienie snu jest łatwe w realizacji, można je stosować łącznie z farmakoterapią, szczególnie kiedy pożądana jest szybka reakcja (np. u pacjentów z tendencjami samobójczymi). Opisano w literaturze technikę 3 okresów deprywacji snu w ciągu tygodnia (159). W okresach 48-godzinnych, pacjent nie śpi od 7⁰⁰ rano pierwszego dnia do 19⁰⁰ drugiego dnia (36 godzin pozbawienia snu). Potem śpi od 19⁰⁰ do 7⁰⁰ rano trzeciego dnia (przez 12 godzin), a następnie znów powtarza się ten schemat.

Ćwiczenia fizyczne

Metaanaliza przeprowadzonych badań nad wpływem na depresję ćwiczeń fizycznych wykazała wiele błędów metodologicznych, toteż nie można ustalić skuteczności tych zajęć (160). Jedna z prób kontrolowanych (RCT) przez 16 tygodni u osób starszych z depresją wykazała równą skuteczność stosowania sertraliny, leku połączonego z ćwiczeniami fizycznymi i samych ćwiczeń, chociaż poprawa u leczonych sertralina wystąpiła wcześniej (161). Po 6 miesiącach od tego badania u pacjentów uprawiających gimnastykę liczba nawrotów była mniejsza niż u leczonych farmakologicznie (162). Włączenie ćwiczeń fizycznych do programu leczenia może zatem być korzystne w odniesieniu do kosztów leczenia, reakcji ubocznych leczenia, może się przydać w leczeniu zapobiegającym nawrotom.

Leczenie chirurgiczne

Nowoczesna psychochirurgia, również zwana „chirurgią limbiczną” obejmuje zabiegi stereotaktyczne powodujące ograniczone małe uszkodzenia. Wskazania do zabiegów tych dotyczą wąskiej grupy chorych, całkowicie opornych na leki i elektrowstrząsy, obejmują też wymóg monitorowania wyników interwencji. Aktualnie przeprowadza się cingulotomię (przecięcie zakrętu obręczy) i kapsulotomię (nacięcie torebki) (163) lub traktotomię (w okolicy jądra ogoniastego) (164). Wyniki leczenia chirurgicznego najbardziej opornych na leczenie pacjentów u 34 do 62% były dobre lub nawet bardzo dobre. Wskaźniki zachorowalności i umieralności były bardzo niskie. Nie zanotowano żadnych istotnych zmian w zachowaniu czy deficytów intelektu ani zmian osobowości. Psychochirurgię należy wziąć pod uwagę w przypadku najbardziej uporczywych i niewrażliwych na leczenie depresji u chorych z tendencjami samobójczymi w nasilonych przewlekłych depresjach.

Stymulacja nerwu błędnego

Stymulacja nerwu błędnego (VNS) jest aprobowaną metodą leczenia w opornej na środki farmakologiczne padaczce. Jest badana w opornych depresjach. Przewód elektryczny wszczepia się chirurgicznie do nerwu błędnego w szyi i łączy ze stymulatorem umieszczonym w ścianie klatki piersiowej (165). W otwartej próbie przerywana stymulacja nerwu błędnego przyniosła poprawę u 40% opornych na leczenie pacjentów (166). W toku są obecnie badania kontrolowane.

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna kory (TSM) polega na krótkotrwałym działaniu pola magnetycznego o wysokim natężeniu. Prąd elektryczny szybko się włącza i wyłącza, tak aby wytworzyć pole magnetyczne trwające około 100 do 200 mikrosekund. Powtarzaną stymulację o częstotliwości 1 do 20 Hz przeprowadza się przez około 30 minut. Trzymanie pałeczki nad głową pacjenta pozwala na stymulację i depolaryzację neuronów na głębokości do około 2 cm od powierzchni mózgu. Chociaż przede wszystkim stosowano ją jako badanie diagnostyczne, wstępne wyniki oceny działania sugerują, że TSM może wywierać

Tabela 4.22. Rekomendacja innych działań biologicznych (patrz tab. 4.23)

<ul style="list-style-type: none"> ● Ziele św. Jana (dziurawiec) może przynieść poprawę w nieznacznie nasilonych depresjach (poziom 1), ale nie jest przeznaczone w cięższych stanach (poziom 2). Mało danych o objawach niepożądanych i interakcjach, toteż nie jest w Kanadzie zarejestrowany.
<ul style="list-style-type: none"> ● Pozbawienie snu działa krótkotrwałe przeciwdepresyjnie (poziom 2). Można podtrzymać poprawę za pomocą leków (np. LPD, litu, pindololu) lub leczenia światłem. Deprywacja snu może wzmacniać skuteczność leczenia (poziom 2), może być przydatna u chorych hospitalizowanych.
<ul style="list-style-type: none"> ● Gimnastyka może pomagać u chorych w łagodnych depresjach (poziom 2) i być dodatkowym postępowaniem leczniczym (poziom 3). ● Dane o skuteczności zabiegów psychochirurgicznych są ograniczone, ale można je stosować u chorych w najbardziej opornych i przewlekłych depresjach (poziom 3).
<ul style="list-style-type: none"> ● Stymulacja magnetyczna (TMS) i stymulacja nerwu błędnego (VNS) są obiecującymi próbami leczenia, aby je rekomendować niezbędne są dalsze badania (poziom 2 i 3)

Tabela 4.23. Kryteria oceny wiarygodności wyników oraz poziomu rekomendacji postępowania

Poziom wiarygodności danych (badań)	Kryteria
1	metaanaliza lub powtórzone badania kontrolowane z doбором losowym pacjentów (RCT) i z użyciem kontroli placebo
2	co najmniej 1 RCT i placebo lub w porównaniu z alternatywnym lekiem
3	badania u ponad 10 chorych, otwarte
4	kazuistyki
Linia leczenia	
pierwszy rzut	poziom 1 lub 2 + doświadczenie kliniczne
drugi rzut	poziom 3 lub wyższy (ale lek oceniany jest jako drugiego rzutu ze względu np. na mniejsze bezpieczeństwo lub z uwagi na działania uboczne) + doświadczenie kliniczne
trzeci rzut	poziom 4 lub wyższy (j.w.) + doświadczenie kliniczne
brak rekomendacji	wykazanie w badaniach na poziom 1 lub 2 braku skuteczności

krótkotrwały efekt przeciwdepresyjny (167). TSM jest atrakcyjnym potencjalnym sposobem leczenia, ponieważ można ją prowadzić u pacjentów ambulatoryjnych, nie wymaga znieczulenia ani uspokojenia, nie ma wpływu na funkcje poznawcze oraz wywiera minimalne działania uboczne, takie jak łagodny ból głowy oraz dyskomfort w miejscu stymulacji. Ostatnio przeprowadzone krótkotrwałe badania kontrolowane z symulacją TSM wykazały porównywalny ze stosowaniem leków efekt przeciwdepresyjny (165). Potencjalne wskazania kliniczne do tej metody dotyczą pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne (może zamiast EW), czy też ze względu na szybko pojawiający się efekt, jako działanie uwrażliwiające na farmakoterapię. Jednakże nie ma wciąż jednoznacznej oceny metody co do parametrów leczenia (częstotliwości zabiegów i anatomicznej lokalizacji zabiegów).

Wyniki stosowania TSM wymagają potwierdzenia, okres katamnezy jest jeszcze krótki, brak też badań nad długotrwałym, a także podtrzymującym leczeniem tą metodą (tab. 4.22 i 4.23).

PODZIĘKOWANIA

Podziękowania od autorów za wkład do wstępnych wersji pracy otrzymują: dr Dawid Bakish, dr Murray W. Enns, dr Stanley P. Kutcher, dr David Gardner, dr Ronald A. Remick i dr Roger S. McIntyre, a za wnikliwe zrecenzowanie pracy przed publikacją – dr Alan J. Gelenberg.

PIŚMIENNICTWO

1. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, and others. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851–5.
2. Rush AJ, Trivedi MH. Treating depression to remission. *Psychiatr Annals* 1995; 25:704–9.
3. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, and others. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:9–15.
4. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58:19–36.
5. Joffe R, Sokolov S, Streiner D. Antidepressant treatment of depression: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 1996; 41:613–6.
6. Moller HJ, Fuger J, Kasper S. Efficacy of new generation antidepressants: metaanalysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27:215–23.
7. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, and others. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993; 306:683–7.
8. Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 1997; 6: 10–8.
9. Workman EA, Short DD. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:5–12.
10. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology* 1994; 8:238–49.
11. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 1:131–8.

12. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990; 18:289–99.
13. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993; 28:105–16.
14. Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7 (Suppl 1): 11–7.
15. Tignol J, Stoker MJ, Dunbar GC. Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7:91–4.
16. Angst J, Stahl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a metaanalysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106 (Suppl):109S–113S.
17. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 4):25–35.
18. Patten SB. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *CMAJ* 1992; 146:1177–82.
19. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000; 177:292–302.
20. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. 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* 1999; 21:296–308.
21. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178:234–41.
22. Patris M, Bouchard JM, Bougerol T, Charbonnier JF, Chevalier JF, Clerc G, and others. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:129–36.
23. Beasley CM Jr, Nilsson ME, Koke SC, Gonzales JS. Efficacy, adverse events, and treatment discontinuations in fluoxetine clinical studies of major depression: a meta-analysis of the 20 mg/day dose. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:722–8.
24. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:503–9.
25. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999; 174:297–303.
26. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Liebowitz MR, Harrison WM, Tricamo E, and others. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAO1 responders. *Am J Psychiatry* 1988; 145:306–11.
27. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Tricamo E, Wager SG, and others. Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine. A replication. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:935–41.
28. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:344–50.
29. Sogaard J, Lane R, Latimer P, Behnke K, Christiansen PE, Nielsen B, and others. A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol* 1999; 13:406–14.
30. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, and others. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342:1462–70.
31. Entsuah AR, Rudolph RL, Chitra R. Effectiveness of venlafaxine treatment in a broad spectrum of depressed patients: a meta-analysis. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:759–66.

32. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety* 1999; 9:54–60.
33. Heiligenstein JH, Tollefson GD, Feries DE. Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *J Affect Disord* 1994; 30:163–73.
34. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The venlafaxine French inpatient study group. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9:139–43.
35. Tzanakaki M, Guezzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:29–34.
36. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1735–9.
37. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996; 39:1–6.
38. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, and others. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142:430–6.
39. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F. Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord* 1992; 24:17–24.
40. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Lucca A, Smeraldi E, Perez J. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:441–6.
41. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1631–3.
42. Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A. Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:116–8.
43. Lam RW, Levitt AJ. Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder. Vancouver (BC): Clinical & Academic Publishing; 1999.
44. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, and others. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1765–70.
45. Partonen T, Lonnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 41:93–9.
46. Ruhmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hoflich G, Nickelsen T, and others. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychological Medicine* 1998; 28:923–33.
47. Dilsaver SC, Qamar AB, Del Medico VJ. The efficacy of bupropion in winter depression: results of an open trial. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:252–5.
48. Thorell LH, Kjellman B, Arned M, Lindwall-Sundel 2, Walinder J, Wetterberg L. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14 (Suppl 2):7S–11S.
49. Dilsaver SC, Jaeckle RS. Winter depression responds to an open trial of tranylcypromine. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:326–9.
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
51. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:112–8.
52. Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:136–44.

53. Delini-Stula A, Mikkelsen H, Angst J. Therapeutic efficacy of antidepressants in agitated anxious depression: a meta-analysis of moclobemide studies. *J Affect Disord* 1995; 35:21–30.
54. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of 8 randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:123–7.
55. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine study group. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:112–8.
56. Moon CA, Jago W, Wood K, Doogan DP. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in the treatment of major depressive disorder and associated anxiety in general practice. *J Psychopharmacol* 1994; 8:171–6.
57. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:185–9.
58. Dunner DL, Dunbar GC. Managing the patient with depression and anxiety. *Eur Psychiatry* 1993; 8 (Suppl):9S–12S.
59. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Fieve RR, Mendels J, Shrivastava RK. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Br J Psychiatry* 1991; 159:394–8.
60. Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR. Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339–45.
61. Keller MB, Hirschfeld RM, Hanks D. Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression. *J Affect Disord* 1997; 45:65–73.
62. Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. Dysthymia: A biological perspective. In: Licinio J, Bolis CL, Gold P, editors. *Dysthymia: from clinical neuroscience to treatment*. Geneva: World Health Organization; 1997, p 21–44.
63. The WPA dysthymia working group. Dysthymia and clinical practice. *Br J Psychiatry* 1995; 166:174–83.
64. de Lima MS, Hotoph M, Wessely S. The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 1999; 29:1273–89.
65. Ravindran AV, Guelfi JD, Lane RM, Cassano GB. Treatment of dysthymia with sertraline: a double-blind, placebo-controlled trial in dysthymic patients without major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:821–7.
66. Thase ME, Fava M, Halbreich U, Kocsis JH, Koran L, Davidson J, and others. A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:777–84.
67. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:615–23.
68. Hellerstein DJ, Batchelder ST, Little SA, Fedak MJ, Kreditor D, Rosenthal J. Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:845–9.
69. Dunner DL, Hendrickson HE, Bea C, Budech CB, O'Connor E. Dysthymic disorder: treatment with mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999; 10:68–72.
70. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, and others. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000; 342:1462–70.
71. Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O. Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. *J Affect Disord* 1997; 45:167–78.
72. Rapaport MH, Judd LL. Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *J Affect Disord* 1998; 48:227–32.

73. Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bullock T, Baldwin D, Montgomery SA. Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244:211-5.
74. Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8:189-95.
75. Joffe RT. Tranylcypromine in recurrent brief depression: two case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:287-8.
76. Stamenkovic M, Pezawas L, de Zwaan M, Aschauer HN, Kasper S. Mirtazapine in recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13:39-40.
77. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 10th ed. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers; 2000.
78. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousono M, Calcedo A, and others. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:176-94.
79. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:276-81.
80. Karp JF, Frank E, Ritenour A, McEachran A, Kupfer DJ. Imipramine and sexual dysfunction during the long-term treatment of recurrent depression. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:21-7.
81. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, and others. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:144-9.
82. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:323-31.
83. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin psychopharmacol* 1999; 19:67-85.
84. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, and others. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11:205-15.
85. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and setraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:532-7.
86. Croft H, Settle Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21:643-58.
87. Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 2):53-62.
88. Philipp M, Kohlen R, Benkert O. A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 7:149-53.
89. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, De Palma RL. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:476-87.
90. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999; 9:175-9.
91. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:274-81.

92. Anseau M, von Freneckell R, Mertens C, de Wilde J, Botte L, Devoitille JM, and others. Controlled comparison of two doses of milnacipran (F 2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 98:163–8.
93. Fernstrom MH, Krowinski RL, Kupfer DJ. Chronic imipramine treatment and weight gain. *Psychiatry Res* 1986; 17:269–73.
94. Harris B, Young J, Hughes B. Comparative effects of 7 antidepressant regimes on appetite, weight and carbohydrate preference. *Br J Psychiatry* 1986; 148:590–2.
95. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, and others. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1170–6.
96. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:863–7.
97. Sussman N, Ginsberg DL. Weight effects of nefazodone, bupropion, mirtazapine, and venlafaxine: A review of available evidence. *Primary Psychiatry* 2000; 7:33–48.
98. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, and others. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:329–35.
99. Bakish D, Wiens A, Ellis J, Alda M, Lapierre Y. A double-blind placebo-controlled comparison of moclobemide and amitriptyline in the treatment of depression. *Can J Psychiatry* 1992; 37 (Suppl 1):12S–17S.
100. Moll E, Neumann N, Schmid-Burgk W, Stabl M, Amrein R. Safety and efficacy during long-term treatment with moclobemide. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 (Suppl 1):74S–87S.
101. Vaz-Serra A, Figueira ML, Firmino H, Albuquerque AJ, Jara JM, Pestana LC. Multicenter double-blind study of moclobemide and maprotiline. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 (Suppl 1):38S–49S.
102. Goodnick PJ, Kremer C, Wingard P. Weight change during mirtazapine therapy. *Primary Psychiatry* 1999; 6:103–8.
103. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310:1433–8.
104. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170:120–7.
105. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, and others. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9:47–53.
106. Mendlewicz J. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 2):5–13.
107. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early non-response to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1500–3.
108. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:390–4.
109. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, and others. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1423–8.
110. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Fluoxetine versus moclobemide: cross-comparison between the time courses of improvement. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32:56–60.
111. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 13):23–9.
112. Austin MP, Souza FG, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 159:510–4.

113. Bauer M, Dopfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:427–34.
114. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:387–93.
115. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32:241–51.
116. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:842–8.
117. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, and others. 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* 1996; 16:307–14.
118. Katona CL, Robertson MM, Abou-Saleh MT, Nairac BL, Edwards DR, Lock T, and others. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8:323.
119. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with a SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:664–8.
120. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de recerca en trastorns afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:375–9.
121. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, and others. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:131–4.
122. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, and others. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:9–15.
123. White K, Simpson G. The combined use of MAOIs and tricyclics. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:67–9.
124. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1372–4.
125. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jr, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:303–7.
126. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, and others. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851–5.
127. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5:293–306.
128. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, and others. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1247–53.
129. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1429–35.
130. Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:291–7.
131. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998; 12:305–13.
132. Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW. The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review. *Med J Aust* 1999; 171:250–4.

133. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 1990; 31:287–96.
134. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, and others. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996; 153:985–92.
135. Bourgon LN, Kellner CH. Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 2000; 16:19–31.
136. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:96–104.
137. Lam RW, Bartley S, Yatham LN, Tam EM, Zis AP. Clinical predictors of short-term outcome in electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 158–63.
138. Shapira B, Tubi N, Drexler H, Lidsky D, Calev A, Lerer B. Cost and benefit in the choice of ECT schedule. Twice versus 3 times weekly ECT. *Br J Psychiatry* 1998; 172:44–48.
139. Sackeim H, Decina P, Prohovnik I, Malitz S. Seizure threshold in electroconvulsive therapy. Effects of sex, age, electrode placement, and number of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:355–60.
140. Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation: what are the next steps? *Biol Psychiatry* 2000; 48:959–61.
141. Abrams R. Electroconvulsive therapy requires higher dosage levels: Food and Drug Administration action is required. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:445–6.
142. Krystal AD, Weiner RD, Coffey CE. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7:295–303.
143. Fink M, Abrams R, Bailine S, Jaffe R. Ambulatory electroconvulsive therapy: report of a task force of the association for convulsive therapy. *Association for convulsive therapy. Convuls Ther* 1996; 12:42–55.
144. Kramer BA. Use of ECT in California, revisited: 1984–1994. *J ECT* 1999; 15:245–51 .
145. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:581–90.
146. Rabheru K, Persad E. A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1997; 42:476–84.
147. Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 1994; 151:957–70.
148. Mayur PM, Gangadhar BN, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N: Discontinuation of antidepressant drugs during electroconvulsive therapy: a controlled study. *J Affect Disord* 2000; 58:37–41.
149. Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, and others. 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* 1996; 94:241–51.
150. Terman M, Terman JS, Ross DC. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:875–82.
151. Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:883–9.
152. Lee TM, Chan CC. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:315–23.
153. Kripke DF. Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord* 1998; 49:109–117.
154. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000448.
155. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160:152–6.
156. Leibenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149:159–68.

157. Kuhs N, Tolle R. Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 1991; 29:1129–48.
158. Wirz-Justice A, van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999; 46:445–53.
159. Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Colombo C. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20; 380–5.
160. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 322:763.
161. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, and others. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999; 159:2349–56.
162. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, and others. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000; 62:633–8.
163. Cosgrove GR, Rauch SL. Psychosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1995; 6:167–76.
164. Bridges PK, Bartlett JR, Hale AS, Poynton AM, Malizia AL, Hodgkiss AD. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractomy. An indispensable treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 165:599–611.
165. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, and others. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47:287–95.
166. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, and others. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:276–86.
167. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:300–11.