

*Stanisław Pużyński, Antoni Kalinowski, Iwona Koszewska,
Ewa Pragłowska, Łukasz Świącicki*

Zasady leczenia nawracających zaburzeń afektywnych (2004)

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Eksperci: Dominika Dudek, Antoni Florkowski, Jolanta Rabe-Jabłońska, Marek Jarema, Iwona Kłoszewska, Andrzej Kokoszka, Jerzy Landowski, Halina Marmurowska-Michałowska, Halina Matsumoto, Zbigniew Nowicki, Marcin Olajossy, Janusz Rybakowski, Małgorzata Rzewuska, Stefan Smoczyński, Krystyna Tarczyńska, Maria Załuska

1. Wstęp

Minęło 5 lat od opublikowania pierwszych polskich standardów i algorytmów postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych (100). Okres ten obfitował w szereg wydarzeń w zakresie psychofarmakoterapii zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń afektywnych, które co prawda w sposób zasadniczy nie zmieniły ogólnych zasad postępowania terapeutycznego, jednak wskazują na potrzebę ponownej analizy poprzednich uzgodnień.

Do takich wydarzeń należy zaliczyć:

- wprowadzenie na rynek farmaceutyczny w Polsce niemal wszystkich leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji (SSRI i inne),
- coraz szersze stosowanie w terapii zespołów maniакаlnych i mieszanych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (atypowych neuroleptyków), gromadzenie coraz liczniejszych dowodów, które wskazują, że wymieniona grupa leków wykazuje pewne cechy działania normotymicznego (choć nie są oficjalnie zaliczane do leków normotymicznych w sensie ścisłym). Większość leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji jest zarejestrowana w Polsce,
- gromadzenie coraz liczniejszych dowodów, które wskazują, że niektóre nowe leki przeciwpadaczkowe (lamotrygina, topiramata, fengabina i in.) wykazują w zaburzeniach afektywnych działanie psychotropowe zbliżone do wpływu terapeutycznego karbamazepiny i walproinianów,
- uściślenie zasad stosowania leków przeciwdepresyjnych w epizodach depresyjnych i coraz szersze akceptowanie schematu terapii zaproponowanego

przez Kupfera (faza aktywnej terapii, faza utrwalania poprawy, faza leczenia profilaktycznego) (76),

- gromadzenie dalszych dowodów, które wskazują na przydatność psychoterapii kognitywno-behawioralnej i interpersonalnej w leczeniu depresji oraz coraz liczniejsze dane wskazujące na przewagę terapii kompleksowej (farmakoterapia + psychoterapia) nad monoterapią w pomocy świadczonej chorym z depresją,
- pewien postęp można odnotować w terapii takich stanów depresyjnych, w których zawodzą lub nie są w pełni efektywne standardowe metody leczenia, wzrasta jednocześnie liczba depresji lekoopornych.

W okresie minionych 5 lat w licznych krajach opracowano nowe zasady (standardy i algorytmy) postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych, w przygotowaniu niektórych uczestniczyło międzynarodowe grono ekspertów (m.in. w zasadach przygotowanych przez Światową Federację Towarzystw Psychiatrii Biologicznej – WFSBP). Propozycje postępowania terapeutycznego zamieszczane w takich „zasadach” wynikają z różnych źródeł i przesłanek. Są to m.in.:

- wyniki badań kontrolowanych i ich metaanalizy,
- obserwacje wynikające z codziennej praktyki klinicznej, w tym z tzw. badań naturalistycznych,
- opinie ekspertów i consensus wypracowany w toku niekiedy licznych spotkań i wymiany korespondencji.

W propozycjach terapeutycznych uwzględniane są wnioski z analiz opartych na zasadach EBM (evidence based medicine). Autorzy takich propozycji wyodrębniają trzy lub cztery kategorie dowodów (poziomów) skuteczności terapeutycznej:

- A. w pełni udokumentowana (udowodniona) skuteczność (co najmniej trzy poprawnie pod względem metodologicznym, kontrolowane badania kliniczne),
- B. udokumentowane w badaniach o niższym standardzie niż w p. A. (dwa randomizowane badania),
- C. przesłanki skuteczności pochodzą z jednego badania kontrolowanego,
- D. analiza opisów kazuistycznych, obserwacji „naturalistycznych”, opinie (consensus) ekspertów.

Kryteria dowodów skuteczności przyjęte dla poszczególnych poziomów różnią się w poszczególnych opracowaniach: stosowane są m.in. kryteria Lehmana i Steinwachsa (150), Shekelle i wsp. (151), zasady podane przez *Agency for Healthcare Research and Quality*.

Przy opracowywaniu standardów postępowania terapeutycznego obserwuje się tendencję do odchodzenia od wytycznych zbyt szczegółowych, na rzecz ogólnych zasad terapii uwzględniających postępy medycyny opartej na dowodach. Spotkać się można również z tendencją wręcz odwrotną, w postaci bardzo szczegółowych algorytmów terapii. Uściśleniu podlega również miejsce standardów i algorytmów w terapii. Coraz większa liczba autorów przypisuje im rolę kierunkowskazów terapeutycznych oraz znaczenie dydaktyczne, nie zaś reguł, które powinny być ściśle i zawsze przestrzegane (por. piśm. 1, 49, 84, 85, 121). Stanowisko takie dzielają również autorzy polskiego opracowania.

Przy redagowaniu obecnej wersji zasad korzystano z opracowań pokrewnych, opublikowanych w ostatnich latach, są to m.in.:

- Canadian Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders (2001) (30, 68),
- Evidence-based Guidelines for Treating Bipolar Disorder: Recommendation from the British Association for Psychopharmacology (2003) (54),
- Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision), American Psychiatric Association (2002) (62),
- Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision), American Psychiatric Association (2000) (69).
- Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors (2003) (65),
- Psychopharmacological Treatment with Lithium and Epileptic Drugs: Suggested Guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark (2003) (80),
- RANZCP (Australia) Clinical Practice Guidelines: Summary of Guideline for the Treatment of Bipolar Disorder oraz Summary of Guideline for the Treatment of Depression (2003) (42, 86),
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders (part. I–II) (2002) (16, 17),
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders (part. I–III) (2002, 2003, 2004) (57, 58, 59),
- Texas Medication Algorithm Project (publikacje 1999–2003) (33, 119).

Przy opracowaniu zasad korzystano też z najnowszych opracowań z zakresu psychiatrii w j. polskim, które ukazały się w latach ostatnich, dotyczy to w szczególności zbiorowego podręcznika „Psychiatrii”, t. I–III (2, 20, 101, 102, 106, 108).

Przedstawione w dalszej części zasady terapii opracował zespół w składzie: S. Pużyński, A. Kalinowski, I. Koszewska, E. Pragłowska, Ł. Święcicki. W opracowaniu wykorzystano fragmenty publikacji pierwszego autora. O ocenę projektu zasad terapii zwrócono się do 25 ekspertów, spośród których 16 zareagowało na naszą prośbę i nadesłało uwagi lub komentarze. Większość uwag uwzględniono w finalnej wersji opracowania zaś nazwiska wszystkich, którzy zajęli stanowisko – wymieniono na początku tekstu.

Zakres i schemat tego opracowania odbiega w sposób zasadniczy od poprzednio opublikowanych standardów i algorytmów (100) i jest opracowaniem nowym. Głównym celem obecnej wersji „standardów” jest przedstawienie ogólnych zasad terapii i profilaktyki nawracających zaburzeń afektywnych, dostarczenie lekarzom praktykom racjonalnych, zgodnych ze współczesnym stanem wiedzy podstaw wyboru optymalnego postępowania leczniczego, nie zaś wyręczania ich przy podejmowaniu decyzji za pomocą gotowych schematów, nie zawsze adekwatnych do indywidualnych potrzeb chorego. Opracowanie wzbogacono o aneksy

zawierające zwięzłe informacje dotyczące poszczególnych grup leków psychotropowych oraz innych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych, w tym psychoterapii, danych na temat interakcji leków oraz postępowania w szczególnych sytuacjach klinicznych.

2. Nawracające zaburzenia afektywne – wybrane problemy kliniczne

Obejmują grupę zaburzeń psychicznych wchodzących w skład wyodrębnionej przez E. Kraepelina „psychozy (obłądu) maniakalno-depresyjnej”. W latach 60. nastąpiło podważenie jedności nozologicznej psychozy maniakalno-depresyjnej, z której wydzielono zaburzenia o przebiegu dwubiegunowym i jednobiegunowym (obecnie stosowana nazwa: zaburzenia depresyjne nawracające) (por. Klasyfikacje: ICD-10 (75), DSM-IV (41)).

2.1. Rozpowszechnienie

Stany depresyjne należą do najczęściej obserwowanych zaburzeń psychicznych. Rozpowszechnienie depresji określa się na 15–20%, co oznacza, że u co 5 lub 6 mieszkańca krajów wysoko rozwiniętych mogą okresowo wystąpić objawy tego zaburzenia psychicznego. W ostatnich kilkudziesięciu latach zwiększyła się liczba osób przejawiających okresowo stany depresyjne. Oprócz wpływu czynników psychospołecznych, którym przypisuje się znaczenie przyczynowe części reakcji depresyjnych, główną rolę odgrywa tu wydatne wydłużenie życia populacji, depresja bowiem należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych po 50 r.ż.

Podstawowe znaczenie w kształtowaniu wskaźnika rozpowszechnienia depresji przypada nawracającym zaburzeniom afektywnym typu endogenne, których wykrywalność wydatnie wzrosła. Przy wąskiej definicji psychozy maniakalno-depresyjnej – rozpowszechnienie tego zaburzenia szacowano w granicy 0,5–1,0% (10-krotnie mniejsze niż zaburzeń depresyjnych-nawracających). Wg Angsta i wsp. (2003) rozpowszechnienie (*prevalence*) łagodnych zaburzeń (*soft bipolar disorder*) może sięgać 24%, w tym 11% stanowi właściwe spektrum zaburzeń dwubiegunowych, 13% „łagodna ekspresja bipolarności” (zaburzenia mieszczące się pomiędzy stanami zdrowia i zaburzeniami dwubiegunowymi).

2.2. Etiologia i patogeneza

W poszukiwaniu przyczyn chorobowych zaburzeń nastroju dominują dwa pozornie przeciwstawne podejścia. Jedno, które można nazwać psychologicznym, przypisuje szczególne znaczenie cechom osobowości (w tym temperamentu) i wydarzeniom życiowym; przedstawiciele drugiego kierunku są skłonni wiązać depresję z zaburzeniami przemiany materii mózgu. Postępy badań nad przyczynami i patogenetą depresji pozwalają sądzić, że oba podejścia, często traktowane jako konkurencyjne, w rzeczy samej się uzupełniają. Żadne z nich traktowane oddzielnie nie wyjaśnia w sposób zadowalający przyczyny i patogenety depresji. Badania dotyczące temperamentu, który sam będąc uwarunkowany biologicz-

nie, odgrywa rolę regulacyjną w sytuacjach stresu, dostarczają dowodów na komplementarność koncepcji biologicznej i psychologicznej zaburzeń afektywnych. Łączenie obu koncepcji (podejście holistyczne) stwarza znacznie większe możliwości interpretacyjne i co najważniejsze, zapewnia lepszą pomoc osobom cierpiącym na zaburzenia depresyjne. Najnowsze badania nad biologią stresu, zwłaszcza nad wpływem kortykosterydów na strukturę i funkcję mózgu w pełni uzasadniają takie podejście.

W patogenezie chorobowych zaburzeń nastroju podstawowe znaczenie jest przypisywane zaburzeniom neuroprzekaźnictwa noradrenergicznego, serotoniner-gicznego oraz innych układów neurotransmisyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. W odniesieniu do części nawracających zaburzeń afektywnych wchodzi w grę uwarunkowania genetyczne.

Analiza przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych, zarówno okoliczności towarzyszących początkowi epizodów, jak też utrzymywania się zaburzeń (nawrotu) wyraźnie wskazuje, że czynniki psychologiczne i społeczne (tzw. wydarzenia życiowe, szczególnie o charakterze utraty) pełnią istotną rolę w wyzwalaniu epizodów chorobowych jak również w „podtrzymywaniu” obecności objawów u licznych chorych. Okoliczności te uzasadniają celowość kompleksowego podejścia w terapii oraz profilaktyce, obejmującego zarówno farmakoterapię, jak też szeroko rozumianą pomoc psychologiczną.

2.3. Współchorobowość (*comorbidity*, ang.)

U osób z zaburzeniami afektywnymi istotnie często współwystępują inne zaburzenia i choroby, których obecność może wpływać na przebieg schorzenia podstawowego, komplikować jego terapię, wymagać odmiennych metod postępowania leczniczego.

- Do współwystępujących zaburzeń psychicznych należą:
 - zaburzenia lękowe,
 - nadużywanie alkoholu i/lub innych substancji, często z cechami uzależnienia.
- Wśród schorzeń somatycznych, które występuje częściej niż w populacji ogólnej należy wymienić:
 - choroby narządu krążenia (zwłaszcza nadciśnienie),
 - choroby przemiany materii (cukrzyca, otyłość, zaburzenia funkcji tarczycy).

Niektóre leki stosowane w tych schorzeniach mogą wpływać na przebieg zaburzeń afektywnych, wchodzić w interakcje z lekami psychotropowymi.

2.4. Problemy społeczne, ekonomiczne

Następstwa nawracających chorobowych zaburzeń nastroju, zwłaszcza nieleczonych, są nader poważne:

- u licznych osób wiążą się z zagrożeniem życia w związku z dużym ryzykiem samobójstwa,
- łączą się z wysokim ryzykiem uzależnienia od alkoholu i innych substancji (zwłaszcza leków anksjolitycznych, nasennych),
- są przyczyną długich okresów niezdolności do pracy i inwalidztwa,

- idą w parze ze skróceniem długości życia,
- generują wysokie koszty ekonomiczne i społeczne, porównywalne ze skutkami chorób narządu krążenia, nowotworów, chorób narządu ruchu. Według szacunkowych danych całkowity koszt ogółu problemów zdrowotnych i społecznych związanych z zaburzeniami afektywnymi w 2000 r. w Stanach Zjednoczonych wynosił ok. 83 mld. USD (Greenberg i wsp., 56), w Wielkiej Brytanii koszty związane z zaburzeniami dwubiegunowymi – 2 miliardy funtów (Gupta i Guest, 60).

Nawracające zaburzenia afektywne ze względu na duże rozpowszechnienie i poważne następstwa są traktowane jako dużej rangi problem medyczny i społeczny. Zdaniem ekspertów WHO – już obecnie należą do najważniejszych problemów, które są wyzwaniem dla organizatorów opieki zdrowotnej.

2.5. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe prawdopodobnie nie są jednostką nozologiczną, lecz grupą schorzeń. Począwszy od lat 80. następuje wyodrębnianie z zaburzeń dwubiegunowych bardziej homogennych pod względem klinicznym stanów chorobowych, a jednocześnie włączenie do grupy dwubiegunowej – form poronnych (*soft, subthreshold*, ang.) oraz tych, które traktowano dotychczas jako osobne schorzenia (np. cyklotymii).

Znaczącym wydarzeniem o dużym znaczeniu heurystycznym była propozycja Dunnera, Gershona i Goodwina (1976), wyodrębnienia dwóch form zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, mianowicie: typu I (BP I), w którym pojawiają się w różnej konstelacji zespoły depresyjne i maniakalne osiągające pełne nasilenie kliniczne oraz typu II (BP II), w którym oprócz dużej depresji występują stany hipomanii, nie wymagające hospitalizacji. Poniekąd kontynuacją koncepcji Dunnera i wsp. jest propozycja Klermana (1981) wyodrębnienia trzeciego typu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (BP III), w odniesieniu do takich sytuacji klinicznych, gdy mania jest wyzwolona przez leki przeciwdepresyjne u chorych z jednobiegunowym dotychczas przebiegiem choroby (którą Mendels określał nazwą *pseudounipolar*). Odrębność nozologiczna wymienionych typów przebiegu wzbudza wątpliwości, bowiem granice pomiędzy BP I, BP II i BP III nie są ostre, jest możliwe przechodzenie jednej formy w drugą.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typ I (BP I) zajmują szczególne miejsce w klasyfikacji, od czasów Emila Kraepelina są punktem wyjścia koncepcji psychozy maniakalno-depresyjnej jako jednostki nozologicznej i stanowią jej klasyczny model, są też punktem odniesienia dla koncepcji „spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych”. Nowsze badania wydają się wskazywać, że BP I nie jest grupą homogenną, można w niej wyodrębnić co najmniej dwie podgrupy, mianowicie zaburzenia o wczesnym i późnym początku, które charakteryzują istotne różnice kliniczne. Do najważniejszych należy zaliczyć cięższy obraz kliniczny, w tym przebieg zaburzeń o wczesnym początku (<18 r.ż.), wyrażający się większą częstością urojeń i innych objawów psychotycznych w czasie nawrotów, większą liczbą hospitalizacji, gorszą skutecznością profilaktyczną

węglanu litu. Ryzyko występowania zaburzeń afektywnych u krewnych I stopnia tej grupy chorych jest znacznie większe niż u krewnych osób z późnym początkiem choroby (>40 r.ż.).

U większości chorych zaburzenia afektywne dwubiegunowe wykazują tendencję do nawracania (liczba nawrotów sięgać może kilkunastu i więcej), u części osób w sposób znaczący zaburzają funkcjonowanie społeczne, pracę zawodową, życie rodzinne, są przyczyną inwalidztwa oraz skrócenia długości życia. Zapobieganie nawrotom chorób afektywnych jest problemem nie mniej ważnym niż skuteczne leczenie epizodów depresji lub manii, pozwala bowiem chorym na uniknięcie licznych, niekiedy trudnych do przewidzenia, komplikacji życiowych. Coraz więcej danych wskazuje, że wczesne wdrażanie postępowania profilaktycznego może zapobiegać ciężkiemu, złośliwemu przebiegowi zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz zmniejszać ryzyko przedwczesnego zgonu.

2.6. Zaburzenia dwubiegunowe typu *rapid cycling*

Termin ten dotyczy zaburzenia, w którym liczba nawrotów w ciągu jednego roku wynosi 4 lub więcej. Niektórzy autorzy wyodrębniają *ultra-rapid cycling*, a nawet *ultra-ultra-rapid cycling*, (kilka epizodów w okresie jednej doby). U części chorych pojawia się przebieg naprzemienny ciągły, bez okresów remisji. Przebieg *rapid cycling* występuje u około 15–20% osób z zaburzeniami dwubiegunowymi zarówno typu I, jak też II, istotnie częściej u kobiet (w porównaniu z mężczyznami 4:1). Osobowość chorych jest często cyklotymiczna, a wśród krewnych pierwszego stopnia często występują zaburzenia afektywne (u 30–40%). Szereg przesłanek wskazuje, że ten typ zaburzenia jest raczej powikłaniem przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej niż odrębną postacią zaburzeń dwubiegunowych. Przebieg *rapid cycling* może się pojawić na początku choroby; zdarza się jednak, że występuje po kilku lub kilkunastu latach typowego przebiegu zaburzeń afektywnych. Występuje częściej u osób młodych, z początkiem choroby < 30 r.ż. Pierwszą fazą chorobową jest często epizod depresyjny. Badania retrospektywne wskazują, że u pokaźnej liczby osób, u których wystąpił przebieg typu *rapid cycling* stosowano w przeszłości wiele leków przeciwdepresyjnych, często w sposób chaotyczny (zwykle w związku z brakiem efektu terapeutycznego), obserwowano też zmianę fazy depresyjnej w maniakalną w toku farmakoterapii. Częściej niż w innych grupach chorych z zaburzeniami afektywnymi stwierdza się laboratoryjne lub subkliniczne przejawy niedoczynności tarczycy.

Przebieg typu *rapid cycling* jest rokowniczo niekorzystny, nie tylko ze względu na inwalidyzujący wpływ choroby i destabilizację całokształtu życia osobistego, zawodowego, wysokie ryzyko samobójstwa, ale również z uwagi na problemy terapeutyczne, których następcza, mianowicie:

- nawroty depresji uchodzą za przeciwwskazanie do stosowania leków przeciwdepresyjnych,
- węglan litu jako środek profilaktyczny często zawodzi,
- przeciwpadaczkowe leki normotymiczne są często mniej skuteczne niż w zaburzeniach dwubiegunowych o typowym przebiegu.

2.7. Zaburzenia afektywne jednobiegunowe

(syn.: zaburzenia depresyjne nawracające, depresja nawracająca)

Są grupą zaburzeń, których wspólną cechą jest występowanie w toku przebiegu choroby wyłącznie epizodów depresyjnych. Pojawienie się zespołu maniakałnego lub hipomanii spontanicznie lub w toku farmakoterapii – oznacza potrzebę zmiany rozpoznania na zaburzenie dwubiegunowe. Jak wynika z analizy przebiegu tej grupy zaburzeń – rozpoznanie „depresja nawracająca” nigdy nie jest pewne, gdyż pierwszy epizod maniakałny może pojawić się po kilku, a nawet po kilkunastu nawrotach depresji, po wielu latach trwania choroby. Oznacza to, że przy rozpoznawaniu (w diagnostyce różnicowej) obu grup zaburzeń należy uwzględnić inne cechy i okoliczności przebiegu. Zestawiono je w tabeli 1.

Jak wynika z tego zestawienia potrzeba różnicowania zaburzeń dwubiegunowych i nawracających zaburzeń depresyjnych w celu ustalenia właściwego rozpoznania ma istotne znaczenie praktyczne w zakresie postępowania terapeutycznego, bowiem różni się ono w obu grupach zaburzeń (dotyczy to m.in. zasad leczenia depresji i profilaktyki).

Tabela 1. Wybrane cechy różnicujące zaburzenia afektywne dwubiegunowe i jednobiegunowe

Cecha	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	Zaburzenia afektywne jednobiegunowe (zaburzenia depresyjne nawracające)
Rodzaj epizodów (faz) w przebiegu choroby	zespoły depresyjne i maniakałne lub hipomaniakałne	wyłącznie zespoły depresyjne
Rodzaj zaburzeń afektywnych u krewnych pierwszego stopnia	zaburzenia dwubiegunowe i jednobiegunowe	jednobiegunowe
Cechy osobowości przedchorobowej	często cyklotymiczna, syntoniczna, ekstrawertywna	często melancholiczna (według Tellenbacha), anankastyczna, neurotyczna, introwertywna
Płeć	równie często u kobiet i mężczyzn	częściej u kobiet
Początek choroby (wiek)	20–30 r.ż.	po 40 r.ż.
Średnia liczba epizodów	6–10	3–4
Średnia długość epizodu depresyjnego	3–6 miesięcy (często fazy krótkie)	6–9 miesięcy (często fazy długie)
Niektóre cechy kliniczne depresji	często depresja typowa z zahamowaniem, niezbyt duże nasilenie lęku, hipersomnia, nagły początek i koniec nawrotów	często depresja z lękiem, niepokojem, pobudzeniem ruchowym, urojeniami depresyjnymi, bezsennością, stopniowe narastanie i ustępowanie objawów
Węglan litu w profilaktyce nawrotów	duża skuteczność	mniej skuteczność
Leki przeciwdepresyjne w profilaktyce	nieskuteczne, w zasadzie przeciwwskazane	często skuteczne

2.8. Stany mieszane (zespoły mieszane)

Termin odnosi się do takich zespołów psychopatologicznych, występujących w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych (głównie dwubiegunowych), w których jednocześnie współwystępują w różnej konstelacji elementy (objawy i cechy) depresji i manii. Stany mieszane występują częściej u kobiet, są zjawiskiem stosunkowo częstym u młodzieży (zespoły maniakalne z nastrojem depresyjnym lub dużą zmiennością nastroju oraz labilnością emocjonalną). U osób dorosłych występują częściej po 40 r.ż. Osobowość chorych często wykazuje cechy depresyjne, a w porównaniu z ogólną populacją osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi – istotnie rzadziej cechy hipertymiczne lub cyklotymiczne. Wśród krewnych pierwszego stopnia, którzy przejawiają zaburzenia afektywne, często występują również stany mieszane.

W populacji chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, w których pojawiają się stany mieszane, częściej ma miejsce nadużywanie różnych substancji, nierzadko z cechami uzależnienia. Częściej, niż wśród chorych z typowymi epizodami afektywnymi, stwierdza się różnorodne przejawy encefalopatii (napady drgawkowe, nieprawidłowe zapisy EEG), przebyte urazy głowy, migrenę.

Stany mieszane u części chorych są pierwszym hospitalizowanym epizodem afektywnym, jednak u większości pojawiają się po kilku nawrotach typowych zespołów depresyjnych i maniakalnych, częściej u osób, u których pierwszym epizodem była depresja. Są zjawiskiem stosunkowo częstym u chorych z licznymi nawrotami, zwłaszcza z przebiegiem typu *rapid cycling*, u niektórych osób są krótkotrwałymi (kilkudniowymi) epizodami oddzielającymi zespoły typowej depresji i manii.

Obraz kliniczny stanów mieszanych obejmuje kilka opisywanych w piśmiennictwie obrazów klinicznych. Konstelacja objawów z kręgu depresji i manii wykazuje dużą różnorodność i zmienność w zakresie zarówno stopnia nasilenia, jak i długości utrzymywania się. Częstość występowania myśli i tendencji samobójczych jest znaczna; u niektórych chorych mogą pojawiać się urojenia niezgodne z zaburzeniami nastroju (urojenia niesyntymiczne).

Obecność stanów mieszanych uchodzi za niekorzystny czynnik prognostyczny, przynajmniej w odniesieniu do części chorych. Wiąże się z większą liczbą nawrotów, większą liczbą hospitalizacji, zwiększonym ryzykiem samobójstwa.

2.9. Krótkotrwałe, nawracające zaburzenia depresyjne

Zaburzenia afektywne, które cechuje regularne (często raz w miesiącu) występowanie zespołów depresyjnych utrzymujących się krótko (nie dłużej niż 2 tygodnie, najczęściej 2–4 dni), oddzielonych okresami normalnego samopoczucia. Taka „krótkotrwała nawracająca depresja” może w sposób znaczny zaburzać funkcjonowanie, być źródłem wyczerpania, a w okresie nawrotu – zagrażać życiu (myśli i tendencje samobójcze). Angst i wsp. zaproponowali kryteria diagnostyczne zaburzenia, które po modyfikacji uwzględniono w międzynarodowych systemach klasyfikacyjnych (DSM-IV, ICD-10). Badania epidemiologiczne z zastosowaniem tych kryteriów wykazało, że rozpowszechnienie krótkotrwałych nawracających

zaburzeń depresyjnych wynosi 3,7%, przy przyjęciu zaś kryteriów szerszych – 6,4%. Próby samobójcze podejmowało 14–23% badanych.

2.10. Zaburzenia afektywne sezonowe (depresja sezonowa, depresja zimowa)

Opisany przez Lewy'ego i wsp. (1982) szczególny typ przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych cechuje pojawianie się epizodów depresji głównie zimą (u części osób na przełomie jesieni i zimy, u niektórych – na przełomie zimy i wiosny). U wielu chorych występują stany hipomanii wiosną, u części pojawiają się epizody afektywne również w innych porach roku. Pozycja nozologiczna zaburzeń jest sporna; większość autorów rozpatruje depresję sezonową jako szczególny wariant przebiegu zaburzeń afektywnych, głównie dwubiegunowych. Zaburzenia występują często u osób młodych, wyraźnie częściej u kobiet (60–90% chorych to kobiety), głównie (ale nie wyłącznie) w rejonach, w których występuje w okresie zimy duży niedobór światła słonecznego.

2.11. Współczesna klasyfikacja, kryteria diagnostyczne

W codziennej praktyce klinicznej oraz do celów statystycznych obowiązuje klasyfikacja międzynarodowa: ICD-10. Zasady rozpoznawania zaburzeń psy-

Tabela 2. Zaburzenia afektywne w DSM-IV

ZABURZENIA DWUBIEGUNOWE	
● Bipolar I Disorder (Zaburzenia dwubiegunowe typu I) 296.XX ● Bipolar II Disorder (Zaburzenia dwubiegunowe, typ II) 296.89 nawracające duże depresje i epizody hipomanii ● Bipolar Disorder NOS (zaburzenia dwubiegunowe nieokreślone) 296.80 cechy szczególne przebiegu ● przewlekłe utrzymywanie się zaburzeń ● sezonowość ● początek po porodzie ● rapid cycling	Epizody zaburzeń nastroju – duży epizod depresyjny – epizod maniakalny – epizod mieszany – epizod hipomanii Nasilenie – łagodne – umiarkowane – ciężkie, bez objawów psychotycznych – ciężkie z objawami psychotycznymi Cechy szczególne obrazu klinicznego depresji – melancholiczna – atypowa
ZABURZENIA JEDNOBIEGUNOWE	
● Zaburzenia depresyjne Duże depresje 296.20–36	Nasilenie, cechy szczególne jak w depresji dwubiegunowej Przebieg: pojedynczy epizod nawracający
Cyclothymic disorder (zaburzenia cyklotymiczne) (301.13)	
Dysthymic disorder (zaburzenia dystymiczne) (300.4)	

Tabela 3. Zaburzenia afektywne w ICD-10

ZABURZENIA DWUBIEGUNOWE	
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe (F 31)	● Epizody maniakalne – hipomania – epizod manii bez objawów psychotycznych – epizod manii z objawami psychotycznymi ● Epizody depresyjne – łagodny – umiarkowany – ciężki bez objawów psychotycznych – ciężki z objawami psychotycznymi ● Epizod mieszany ● Stan remisji
ZABURZENIA JEDNOBIEGUNOWE (F 33)	
Zaburzenia depresyjne nawracające (F 33)	● Epizody depresyjne jak w dwubiegunowych ● Remisja
Uporczywe (utrwalone) zaburzenia afektywne (F 34)	
Cyklotymia (F 34.0) Dystymia (F 31.1.) Inne uporczywe zaburzenia nastroju (F 34.8)	
Inne zaburzenia nastroju (afektywne) (F 38)	
Epizod mieszanych zaburzeń afektywnych (F 38.0) Nawracające krótkotrwałe zaburzenia nastroju (F 38.10)	

chicznych, w tym afektywnych zamieszczono w podręczniku do klasyfikacji (75) oraz w opracowaniu zawierającym badawcze kryteria diagnostyczne. W Stanach Zjednoczonych obowiązuje klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego znana pod skróconą nazwą DSM-IV (41). Klasyfikacja ta wraz z zamieszczonymi w niej kryteriami diagnostycznymi jest często używana w badaniach klinicznych leków psychotropowych. W tabelach 2 i 3 zestawiono podstawowe dane o zaburzeniach afektywnych nawracających uwzględnianych w obu klasyfikacjach.

3. Ogólne zasady terapii nawracających zaburzeń afektywnych

3.1. Czynny udział chorego w procesie terapeutycznym

Czynny udział chorych z zaburzeniami afektywnymi w procesie ich leczenia stanowi często nieodzowny warunek sukcesu terapeutycznego. Cel taki można osiągnąć w toku psychoterapii modelu poznawczego (terapia kognitywna), ale również opracowując wspólnie z pacjentem plan postępowania terapeutycznego. Opracowanie takiego planu jest w istocie procesem edukacyjnym obu stron (chory nabywa wiadomości o swojej chorobie i zasadach jej leczenia, lekarz poznaje pacjenta, jego problemy, wątpliwości). Proces ten powinien obejmować:

- omówienie z pacjentem natury jego choroby, prawdopodobnych przyczyn, okoliczności, które mogą wpływać na jej dalszy przebieg i rokowanie, objawów zapowiadających nawrót, szansę i warunki poprawy stanu zdrowia, dostępne alternatywne metody terapii, miejsce leczenia,
- omówienie proponowanej metody terapii, zasad jej stosowania, wymogów, które muszą być przestrzegane, niedogodności i ograniczeń, które mogą wiązać się z leczeniem (objawy niepożądane, niezbędne badania dodatkowe, unikanie alkoholu, ewentualne graniczenia przy prowadzeniu pojazdów i in.),
- omówienie perspektyw terapeutycznych, w tym możliwości profilaktyki, trybu życia, aktywności w środowisku, pracy zawodowej,
- uzyskanie akceptacji planu terapeutycznego oraz włączenie osób najbliższych w proces terapeutyczny.

Większość chorych jest w stanie i powinna uczestniczyć w tym procesie. Pewne ograniczenia (zwykle przejściowe) dotyczą osób z ciężkimi zespołami depresyjnymi, dużym zahamowaniem, abulią, objawami psychotycznymi, objawami zespołu maniakalnego.

Szczególnie ważna jest wczesna identyfikacja przejawów nawrotu epizodów chorobowych przez osoby dotknięte zaburzeniami afektywnymi, co umożliwia wczesną interwencję terapeutyczną i która może zapobiec nawrotowi epizodu o pełnym nasileniu. Większość osób, które przeżyły kilka epizodów chorobowych bez trudu zauważa pierwsze objawy nawrotu (dotyczy to zarówno depresji, jak też manii). Nie bez znaczenia jest również edukacja chorych w ramach programów psychoterapeutycznych, która powinna obejmować nie tylko identyfikację objawów własnych zaburzeń, ale również czynników, które mogą wpływać na przebieg choroby (alkohol, inne uzależnienia, narażenie na duże zaburzenia rytmów biologicznych i in.).

3.2. Miejsce leczenia

Depresja

Przy wyborze miejsca leczenia należy uwzględnić:

- stan kliniczny chorego (nasilenie zaburzeń, ryzyko samobójstwa),
- stopień ryzyka farmakoterapii w związku z zamierzonym wyborem leku (m.in. aktualny stan somatyczny, tolerancja leku),
- warunki środowiskowe (opieka rodziny, możliwość utrzymywania częstego kontaktu z lekarzem).

Głównym czynnikiem, który powinien ostatecznie rozstrzygać o wyborze miejsca leczenia jest bezpieczeństwo chorego rozpatrywane pod kątem ryzyka samobójstwa i ryzyka farmakoterapii. Zdarza się, że ryzyko to okazuje się znacznie większe u osób z „płytką” depresją, lecz przebywających w niekorzystnych warunkach środowiskowych, niż u chorych ze znacznie nasilonym stanem depresyjnym, ale żyjących w warunkach optymalnych (troskliwa, współpracująca z lekarzem rodzina i in.). Na szczególne podkreślenie zasługuje konieczność włączenia w proces terapii i współodpowiedzialności za losy chorego jego rodziny, zwłaszcza gdy leczenie prowadzone jest w warunkach ambulatoryjnych. Brak takiej

Tabela 4. Czynniki ryzyka samobójstwa w depresjach

Cechy zespołu depresyjnego

depresja o dużym nasileniu
poczucie winy
poczucie beznadziejności
niska samoocena
anhedonia
lęk przewlekły, niepokój
bezsenna
ujawniane myśli lub zamiary samobójcze
przewlekła subdepresja

Cechy demograficzne

wiek > 45 r.ż.
płeć: męczyzna
owdowiała (-y), rozwiedziona (-y)

Sytuacja socjalna

samotność, niemożność liczenia na pomoc innych
zła sytuacja materialna
utrata pracy, źródeł utrzymania

Dane z wywiadu

próby samobójcze w przeszłości
samobójstwa osób bliskich (krewnych, osób ważnych dla pacjenta)
okres żałoby

Inne cechy

złe przystosowanie społeczne
nadużywanie alkoholu
zaburzenia osobowości
przewlekłe choroby somatyczne
przewlekła bezsenność
przewlekłe dolegliwości bólowe
organiczne zespoły mózgowe (przewlekłe)

współpracy naraża zarówno chorego, jak i lekarza na ryzyko. Przy szacowaniu zagrożenia życia chorych z depresją mogą okazać się przydatne inwentarze ryzyka samobójstwa (por. tabela 4).

Wskazaniem do leczenia bez zgody w szpitalu psychiatrycznym chorych z depresją jest bezpośrednie zagrożenie życia, związane z tendencjami samobójczymi lub odmową przyjmowania pokarmów (art. 23 ustawy), rzadziej – chorzy są kierowani do szpitala na zasadzie art. 29 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego (tzw. tryb wnioskowy).

Mania

Wybór miejsca leczenia osób z zaburzeniami maniakalnymi nastęrczać może wiele problemów. Wskazaniem do leczenia szpitalnego są stany maniakalne o dużym nasileniu, prowadzące do dezorganizacji funkcjonowania chorych w środowisku, mania psychotyczna, zespoły mieszane. W odniesieniu do osób nie wyrażających zgody na pobyt w szpitalu psychiatrycznym – może wchodzić w grę

leczenie bez zgody (częściej na zasadzie art. 29 niż art. 23 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego).

4. Leczenie zespołów (epizodów depresyjnych)

4.1. Przydatność leków przeciwdepresyjnych I i II generacji

Szacuje się, że około 30% chorych leczonych z powodu depresji nie reaguje istotną poprawą stanu klinicznego przy pierwszej kuracji, przy czym u ponad połowy nie przynosi również następna wyraźnego efektu.

Trwa wciąż dyskusja na temat skuteczności leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji, co ma swoje odbicie w propozycjach terapeutycznych zamieszczanych w „standardach terapii” oraz w kwalifikowaniu poszczególnych preparatów do grupy leków I rzutu (tzn. tych, od których należy zaczynać terapię epizodu) oraz II rzutu (leki, które należy stosować w przypadku nieskuteczności leków zaliczanych do I rzutu lub przy przeciwwskazaniach do ich podawania).

Wyniki tej dyskusji nie zostały jednoznacznie rozstrzygnięte, przeważa przy tym opinia, że skuteczność klasycznych (TLPD) i nowych (drugiej generacji) leków przeciwdepresyjnych w łagodnych i umiarkowanych stanach depresyjnych jest porównywalna. Stanowią one alternatywny sposób leczenia takich stanów. Przydatność selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI) i innych nowych leków w terapii ciężkich stanów depresyjnych (typu melancholicznego, z objawami psychotycznymi, nasilonymi tendencjami samobójczymi) jest prawdopodobnie mniejsza niż leków klasycznych (por. badania i metaanalizy piśmiennictwa: 5, 6, 7, 8, 9, 15, 35, 36, 37, 64, 95, 103, 105, 113, 116, 117, 126, 135).

Skuteczność długoterminowego stosowania obu grup leków przeciwdepresyjnych w zapobieganiu nawrotów epizodów zaburzeń depresyjnych nawracających jest prawdopodobnie porównywalna, chociaż brak jest w tym zakresie odpowiedniej liczby badań kontrolowanych. Przy ich wyborze należy kierować się skutecznością i tolerancją oraz dostępnością (m.in. cena) (por. też: Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych).

Dalszych badań wymaga skuteczność poszczególnych leków przeciwdepresyjnych w depresjach występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i zaburzeniach depresyjnych nawracających (por. podrozdział 4.4.), w zaburzeniach dystymicznych, u osób z podwójną diagnozą, efektywności farmakoterapii depresji u kobiet i mężczyzn, skuteczności leków przeciwdepresyjnych w wieku podeszłym.

4.2. Ogólne zasady stosowania leków przeciwdepresyjnych

- Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy uwzględnić szereg okoliczności, które mają istotne znaczenie dla spodziewanego efektu terapeutycznego oraz bezpieczeństwa terapii, są to m.in.:
 - obraz kliniczny depresji, w szczególności: „głębokość” depresji i stopień nasilenia zaburzeń myślenia typu depresyjnego, nasilenie lęku i niepoko-

- ju, zahamowania psychicznego i ruchowego, ryzyko samobójstwa, występowanie objawów psychopatologicznych nietypowych dla zespołu depresyjnego, zwłaszcza z kręgu schizofrenii oraz natręctw;
- wiek, stan somatyczny, neurologiczny i wynikające z tego ryzyko i ograniczenia;
 - dotychczasowe doświadczenia w farmakoterapii przebytych epizodów depresyjnych (skuteczność poszczególnych leków, tolerancja, powikłania, nadwrażliwość, lekooporność);
 - rodzaj zaburzeń afektywnych (jednobiegunowe, dwubiegunowe), dotychczasowy przebieg choroby, w tym długość epizodów depresyjnych, ryzyko zmiany fazy depresyjnej w maniakalną;
 - potrzeba stosowania innych leków w związku z obecnością schorzeń somatycznych lub neurologicznych oraz ryzyko potencjalnych interakcji;
 - współistnienie innych zaburzeń psychicznych (*comorbidity*, ang.),
 - perspektywa postępowania profilaktycznego.
- Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy poprzedzić staranną oceną stanu somatycznego i neurologicznego, niezbędne jest również wykonanie badań dodatkowych: ekg, morfologii krwi, testów wątrobowych, w zależności od wskazań: ocena funkcji nerek, tarczycy, badanie eeg. W czasie kuracji epizodu depresyjnego lub postępowania profilaktycznego należy, w zależności od stanu somatycznego osoby leczonej i niekiedy od rodzaju leku, okresowo oceniać ciśnienie krwi, ekg, czynność wątroby, morfologię krwi.
 - Jednym z nieodzownych warunków uzyskania poprawy jest stosowanie terapeutycznych dawek leków przeciwdepresyjnych.
 - Optymalną dawkę terapeutyczną należy osiągać stopniowo (w okresie 7–10 dni) uwzględniając tolerancję leku, stan somatyczny, wiek, inne stosowane leki. Jedynie przy nielicznych lekach (citalopram, fluoksetyna, paroksetyna) dawka początkowa jest u części chorych dawką terapeutyczną.
 - Istotny efekt terapeutyczny w depresji pojawia się po kilku (2–4) tygodniach terapii, leki przeciwdepresyjne drugiej generacji nie działają szybciej niż TLPD, niektóre wymagają dłuższego stosowania (przy SSRI poprawa stanu klinicznego może wystąpić dopiero po 4–8 tygodniach leczenia). Brak wyraźnych zmian po ok. 3 tygodniach terapii jest wskazaniem do zwiększenia dawki do maksymalnej dawki terapeutycznej (o ile nie ma przeciwwskazań), lub zastosowania jednej z metod potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego, brak efektu terapeutycznego po 6–8 tygodniach kuracji uprawnia do zmiany metody leczenia.
 - Zbyt wczesne zakończenie stosowania leków przeciwdepresyjnych może spowodować ponowne pojawienie się objawów chorobowych (nawrót tego samego epizodu depresji). U chorych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi zalecane jest kontynuowanie terapii przez okres dalszych około 6 miesięcy (faza utrwalania poprawy). Przy leczeniu epizodów depresyjnych występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych decyzja o zakończeniu terapii jest bardziej złożona i wymaga uwzględnienia

szeregu okoliczności (por. Odrębności w leczeniu depresji w zaburzeniach dwubiegunowych i jednobiegunowych).

- Przy zamiarze zakończenia leczenia dawki należy zmniejszać stopniowo (w okresie kilku – kilkunastu dni, nie dotyczy to sytuacji nagłych: powikłania, zatrucia i in.). Nagłe przerwanie stosowania leków przeciwdepresyjnych może spowodować pojawienie się złego samopoczucia, bezsenności, lęku, niepokoju ruchowego, bólów głowy, jadłowstrętu, nudności, wymiotów, niekiedy hipomanii lub manii. Stopniowa redukcja dawek ponadto pozwala na ocenę dynamiki zmian w stanie klinicznym, wczesną identyfikację nawrotu leczonego epizodu depresji:
 - przy kuracji trwającej do 8 tygodni lek należy odstawiać w okresie 1–2 tygodni,
 - przy kuracjach trwających 6–8 miesięcy dawki leku należy redukować w okresie 6–8 tygodni,
 - przy leczeniu długoterminowym (np. stosowanie leku przeciwdepresyjnego w celach profilaktycznych), dawkę należy zmniejszać o 25% co 4–6 tygodni.
- U osób, u których są wskazania należy włączyć postępowanie profilaktyczne przed zakończeniem leczenia przeciwdepresyjnego (jeden z leków normotymicznych). Postępowanie takie może zapobiegać zmianie fazy depresyjnej w maniakałną.
- W aktywnej fazie leczenia ambulatoryjnego lekarz powinien kontaktować się z chorym często (ocena tolerancji leku, możliwość pojawienia się niekorzystnych zmian w obrazie klinicznym depresji, np. lęku, bezsenności, tendencji samobójczych, ocena stanu somatycznego, zwłaszcza narządu krążenia).

4.3. Zamiana stosowanego leku przeciwdepresyjnego na inny

Wymaga przestrzegania określonych zasad związanych ze znajomością farmakokinetyki i farmakodynamiki obu leków, w tym kolejności działań, w celu zapobieżenia pojawienia się objawów niepożądanych, niekiedy powikłań, które mogą wiązać się z:

- objawami odstawiennymi związanymi ze zbyt szybkim zmniejszaniem dawek leku dotychczas stosowanego, istotna rola może tu przypadać nagłemu wzrostowi neuroprzekaźnictwa cholinergicznego,
- różnokierunkowymi interakcjami farmakokinetycznymi lub farmakodynamicznymi w okresie przejściowym łącznego stosowania dwóch leków, lub po zastosowaniu nowego leku bez odpowiedniej przerwy po zakończeniu poprzedniej kuracji, należy brać m.in. pod uwagę:
 - potencjalizację (synergizm) działania cholinolitycznego,
 - potencjalizację działania serotoninerгіcznego (ryzyko zespołu serotoninowego),
 - potencjalizację efektów katecholaminergicznycн (nagły wzrost ciśnienia tętniczego, przełom nadciśnieniowy i in.).

Leki	Zasady postępowania
SSRI → inny SSRI	Unikać łącznego stosowania dwóch SSRI, stopniowo zakończyć stosowanie jednego – potem rozpocząć leczenie innym. Po kuracji fluoksetyną – wskazana 10–14 dniowa przerwa przed zastosowaniem innego SSRI
SSRI → moklobemid	Po zakończeniu terapii SSRI niezbędna przerwa obejmująca 4–5 okresów biologicznego półtrwania stosowanego SSRI
SSRI: sertralina citalopram fluwoksamina paroksetyna } → TLPD	Nie łączyć SSRI z klomipraminą. Stopniowo obniżyć dawkę citalopramu do 20 mg/dobę, fluwoksaminy do 50–100 mg/dobę, paroksetyny do 10 mg/dobę, sertraliny do 50 mg/dobę. Dołączyć TLPD w małej dawce (50 mg/dobę), w okresie kilku dni zakończyć stosowanie SSRI, stopniowo podwyższyć dawkę TLPD do terapeutycznej lub Najpierw zakończyć stosowanie SSRI, bezpośrednio po tym rozpocząć kurację TLPD
SSRI: fluoksetyna → TLPD	TLPD można zastosować po 10–14 dniach przerwy po zakończeniu kuracji fluoksetyną (dotyczy to zwłaszcza klomipraminy)
SSRI → nefazodon, trazodon	Nie łączyć ze sobą, stopniowo zakończyć stosowanie SSRI, potem rozpocząć leczenie nefazodonom lub trazodonom, po kuracji fluoksetyną 10–14 dniowa przerwa
Moklobemid → TLPD	Nie należy łączyć moklobemidu z TLPD, bezpośrednio po zakończeniu stosowania moklobemidu można rozpocząć kurację TLPD, przed rozpoczęciem stosowania klomipraminy wskazana kilkudniowa przerwa
Moklobemid → SSRI	Po zakończeniu stosowania moklobemidu wskazana krótka przerwa (2–3 dni), potem można rozpocząć stosowanie SSRI
TLPD → inny TLPD	Stopniowa zamiana jednego TLPD na inny
TLPD → moklobemid	Kilkudniowa (4–5 dni) przerwa jest zalecana w przypadku stosowania TLPD hamujących wychwyt serotoniny, po stosowaniu klomipraminy – przerwa 7 dniowa
TLPD → wenlafaksyna	Przerwa w stosowaniu TLPD obejmuje 5 okresów biologicznego półtrwania danego preparatu
TLPD → SSRI	Nie łączyć klomipraminy z SSRI. Obniżyć stopniowo dawkę TLPD do 50 mg/doba, dołączyć SSRI w dawce zwykle stosowanej na początku kuracji, w okresie około 1 tygodnia zakończyć stosowanie TLPD, stopniowo podwyższać dawkę SSRI do terapeutycznej lub Najpierw stopniowo zakończyć stosowanie TLPD, bezpośrednio po tym rozpocząć leczenie za pomocą SSRI

(opracowano na podstawie: Bazire 2003/4)

4.4. Odrębności w leczeniu depresji występujących w zaburzeniach dwubiegowych i jednobiegowych

Autorzy większości ostatnio opublikowanych standardów terapii nawracających zaburzeń afektywnych omawiają oddzielnie zasady leczenia depresji występujących

w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych i zaburzeń depresyjnych nawracających wychodząc z założenia, że zasady te wykazują pewne różnice, dotyczy to zwłaszcza wpływu leków przeciwdepresyjnych na przebieg obu grup zaburzeń afektywnych. Z drugiej jednak strony wszyscy zwracają uwagę na wyraźną dysproporcję w liczbie klinicznych badań kontrolowanych przeprowadzonych w obu grupach diagnostycznych na korzyść zaburzeń depresyjnych nawracających. Dotyczy to zarówno skuteczności poszczególnych leków przeciwdepresyjnych (przeważa opinia, że jest gorsza w zaburzeniach dwubiegunowych), celowości (w tym długości) stosowania leczenia utrwalającego uzyskaną poprawę, wskazań do stosowania leczenia kombinowanego (polifarmakoterapii), skuteczności metod wzmagania efektu przeciwdepresyjnego.

Ta nader niekorzystna dla codziennej praktyki klinicznej sytuacja wynika głównie z kryteriów doboru (tzw. kryteria włączające) chorych do badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, które z reguły wykluczają z takich badań osoby z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych (głównie ze względu na możliwość spontanicznych remisji u części leczonych). Oznacza to, że współczesna wiedza kliniczna dotycząca leków przeciwdepresyjnych dotyczy w znacznej mierze przydatności tych leków w depresjach nawracających oraz u chorych z pierwszymi w życiu epizodami depresyjnymi. Dotyczy to również wpływu leków przeciwdepresyjnych na przebieg obu grup zaburzeń afektywnych, chociaż udało się ustalić w tym zakresie pewne ogólne prawidłowości.

W przeciwieństwie do zaburzeń depresyjnych nawracających, w których celowość długoterminowego stosowania leków przeciwdepresyjnych jest dość dobrze udokumentowana (dotyczy to zarówno fazy utrwalania poprawy, jak też postępowania profilaktycznego) – sprawa terminu zakończenia kuracji przeciwdepresyjnej u osób z zaburzeniami dwubiegunowymi należy do nader trudnych do rozstrzygania problemów terapeutycznych. Przedwczesne zakończenie leczenia idzie w parze ze znacznym ryzykiem nawrotu tego samego epizodu, zaś stosowanie leków przeciwdepresyjnych zbyt długo może wiązać się ze zmianą fazy depresyjnej w maniakalną. Zalecenia dotyczące postępowania w takich sytuacjach zamieszczane we współczesnych standardach nie są jednoznaczne, przeważa przy tym opinia, że okres aktywnej terapii depresji należy u części leczonych ograniczyć do niezbędnego minimum, biorąc przy tym pod uwagę cechy zespołu depresyjnego, utrzymywanie się poronnych zaburzeń nastroju, aktywności, rytmów okołodobowych (w tym snu i czuwania), długość utrzymywania się epizodów depresyjnych w przeszłości, dotychczasowe doświadczenia z terapią depresji u danego chorego, występowanie zmiany fazy.

Tak więc – decyzja dotycząca długości stosowania leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach dwubiegunowych powinna być oparta na wielu przesłankach i jest zadaniem trudnym, mieszczącym się w zakresie nie tylko wiedzy ale i sztuki lekarskiej. Problem ten jest obecnie przedmiotem coraz większego zainteresowania i ukierunkowanych badań, dotyczy to zarówno miejsca leków przeciwdepresyjnych I i II generacji, jak również niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych w terapii depresji występujących w zaburzeniach dwubiegunowych.

Autorzy współczesnych zasad postępowania terapeutycznego są zgodni co do tego, że w terapii depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych należy ograniczyć stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych ze względu na duże ryzyko zmiany fazy depresyjnej na maniakalną. Autorzy standardów amerykańskich APA (62) zalecają szerokie wykorzystywanie właściwości przeciwdepresyjnych węglanu litu, lamotryginy oraz innych leków przeciwpadaczkowych. Autorzy zasad europejskich odnoszą się sceptycznie do tych propozycji i wskazują, że u części chorych dwubiegunowych zachodzi potrzeba stosowania leków przeciwdepresyjnych, podnoszą przy tym, że u licznych chorych zwłaszcza z zaburzeniami dwubiegunowymi typu II ryzyko zmiany fazy nie jest wielkie. Stanowisko to podzielają coraz liczniejsi autorzy amerykańscy, na co wskazują publikacje zamieszczone w ostatnim numerze *Bipolar Disorders* z 2003 r. (152, 153, 154, 155, 156).

W obecnym stanie wiedzy należy przyjąć, że najbardziej racjonalnym postępowaniem w terapii depresji występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych II generacji oraz normotymicznych, zwłaszcza węglanu litu. Po uzyskaniu dłużej utrzymującej się remisji – leki przeciwdepresyjne należy stopniowo odstawić. Zakres informacji dotyczących wartości terapeutycznej poszczególnych przedstawicieli grupy leków II generacji jest ograniczony. Najwięcej danych zgromadzono w odniesieniu do SSRI. W ciężkich stanach depresyjnych są zalecane elektrowstrząsy.

4.5. Depresje psychotyczne

Termin ma znaczenie wielorakie, w piśmiennictwie najczęściej stosowany w odniesieniu do stanów depresyjnych występujących w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych, w których występują m.in. takie objawy psychotyczne jak urojenia, niekiedy omamy (F 32.3). Wyodrębnia się dwie formy depresji psychotycznych, mianowicie takie, w których treść przeżyć psychotycznych jest zgodna z zaburzeniami nastroju (urojenia syntymiczne) lub niezgodna (urojenia niesyntymiczne). Rozpoznanie „depresja psychotyczna” jest niekiedy używane do nazwania depresji występujących w przebiegu schizofrenii (w zespołach paranoidalnych).

W terapii depresji psychotycznych występujących w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych są stosowane następujące rodzaje (podejścia) terapeutyczne:

- leki przeciwdepresyjne klasyczne (TLPD) w połączeniu z klasycznymi neuroleptykami (przykłady: amitryptylina + perfenazyna, imipramina + perazyna),
- leki przeciwdepresyjne II generacji + leki przeciwpсихotyczne (przykład: olanzapina + fluoksetyna),
- leki neuroleptyczne klasyczne wykazujące pewien wpływ przeciwdepresyjny (lewopromazyna, sulpiryd, chloroprotiksen),
- leki przeciwpсихotyczne atypowe (m.in.: klozapina, olanzapina),
- elektrowstrząsy.

Autorzy współczesnych standardów terapii, przedstawiając wymienione propozycje terapeutyczne podkreślają, że na celowość ich wykorzystania w codziennej

praktyce wskazuje doświadczenie kliniczne, jednak wciąż jest brak szerszych, poprawnych metodologicznie badań kontrolowanych.

4.6. Leczenie skojarzone depresji (terapia kombinowana, polifarmakoterapia)

Jest stosowana często, prawdopodobnie częściej niż monoterapia. Celem leczenia skojarzonego jest:

- 1. Poszerzenie spektrum działania psychotropowego niezbędnego do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego:**
 - łączenie leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych w terapii depresji psychotycznych, zespołów mieszanych, depresji z dużym lękiem, niepokojem (tzw. depresja agitowana),
 - łączenie leków przeciwdepresyjnych i anksjolitycznych w terapii depresji z lękiem, niepokojem, z zaburzeniami snu, niekiedy na początku leczenia w celu zapobieżenia pojawienia się lęku, niepokoju.
- 2. Potencjalizacja efektu terapeutycznego leku przeciwdepresyjnego:**
 - próby przyspieszenia działania (*acceleration strategy*, ang.) (np. dołączenie pindololu lub buspironu do SSRI),
 - „uwrażliwianie” na lek przeciwdepresyjny (*augmentation strategy*, ang.) chorych, u których nie uzyskano efektu przeciwdepresyjnego lub efekt niepełny (por. też: Postępowanie przy niepełnym efekcie terapeutycznym).
- 3. Przeciwdziałanie niekorzystnemu wpływowi leku przeciwdepresyjnego na przebieg choroby,** zmianie fazy depresyjnej w maniakalną (dołączenie węgla-nu litu lub walproinianu albo karbamazepiny do leku przeciwdepresyjnego).
- 4. Przeciwdziałanie objawom niepożądanym** związanym ze stosowaniem leku przeciwdepresyjnego, np. tachykardii (leki beta-adrenolityczne), zaburzeniom seksualnym przy SSRI.

W przeciwieństwie do monoterapii liczba i zakres badań kontrolowanych dotyczących efektywności terapii skojarzonej są niewspółmierne małe. Większość metod wynika z codziennej praktyki klinicznej lub badań naturalistycznych i wymaga weryfikacji. Dotyczy to również oceny ich przydatności w zaburzeniach dwubiegunowych oraz zaburzeniach depresyjnych nawracających.

4.7. Przyspieszanie efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych

Jak już wspomniano – wszystkie dostępne leki przeciwdepresyjne ujawniają efekt terapeutyczny po dłuższym okresie stosowania (2–4 tygodnie, niekiedy później). Dotychczasowe wysiłki zmierzające do uzyskania leków działających istotnie szybciej nie zakończyły się sukcesem. Alternatywnym podejściem są próby akceleracji działania terapeutycznego znanych leków przeciwdepresyjnych za pomocą innych środków farmakologicznych, stosowanych łącznie od początku kuracji (tzw. technika *acceleration*, por. 4, 93). Większość takich podejść nie różni się istotnie od prób wzmaganie (potencjalizacji) efektu przeciwdepresyjnego u chorych, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło satysfakcjonującego efektu. Należy do nich łączne stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi:

- węglanu litu,
- pindololu,
- trójjodotyroniny (T_3),
- leków przeciwpsychotycznych,
- wymuszonej bezsenności.

Zachęcające wyniki uzyskiwane przez część autorów wymagają potwierdzenia w szerszych badaniach kontrolowanych i nie mogą być rekomendowane jako sprawdzony sposób leczenia depresji.

4.8. Postępowanie przy niepełnym efekcie terapeutycznym i lekooporności

Dane z piśmiennictwa i obserwacje, których źródłem jest codzienna praktyka kliniczna wskazują, że pełną remisję udaje się uzyskać u 30–40% leczonych, częściową poprawę u dalszych ok. 30%, blisko 1/3 (ok. 30%) chorych nie uzyskuje istotnej pomocy w związku ze stosowanym leczeniem. Przy ocenie klinicznej leków przeciwdepresyjnych (w tym przy badaniu nowych) kryterium działania terapeutycznego leku (zaliczenie do grupy *responders*) jest redukcja co najmniej o 50% wyjściowej (przed leczeniem) liczby punktów w skali Depresji Hamiltona lub Skali Montgomery-Asberg, co może oznaczać utrzymywanie się objawów depresji o nasileniu klinicznym u części leczonych. Okoliczności te skłaniały do podjęcia dyskusji o zakresie pomocy jaką mogą uzyskać chorzy depresyjni w toku farmakoterapii. Autorzy licznych prac opublikowanych w ostatnich latach (13, 14, 34, 70, 73, 74, 79, 92, 105, 109, 123, 125, 126, 127, 137, 146) stoją na stanowisku, że celem leczenia powinna być remisja, tzn. powrót pacjenta do przedchorobowego stanu zdrowia, uwolnienie go od wszelkich objawów psychopatologicznych o nasileniu klinicznym (< 8 punktów skali Hamiltona). Celowi temu służy poprawne leczenie (właściwy lek, właściwa dawka, właściwy okres stosowania), a w przypadku niepełnej jego skuteczności – wykorzystanie metod optymalizacji terapii, w tym wzmagania efektu przeciwdepresyjnego.

Problemowi poprawiania wyników leczenia depresji, w tym zasad postępowania terapeutycznego w tzw. depresjach lekoopornych poświęcono wiele prac badawczych, liczne opracowania przeglądowe, monografie (por.: 4, 10, 12, 18, 25, 39, 45, 48, 63, 67, 71, 78, 83, 90, 93, 94, 97, 98, 110, 111, 124, 136, 139, 140, 144, 147, 148).

Nie wszystkie stany depresyjne, w których leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne należy zaliczać do grupy depresji lekoopornych. Część takich sytuacji wiąże się z niewłaściwym postępowaniem leczniczym, jest to m. in.:

- stosowanie niewłaściwych leków przeciwdepresyjnych (ściślej – niewłaściwie dobranych),
- stosowanie niewłaściwych (najczęściej – zbyt małych) dawek lub zbyt krótki okres aktywnej terapii (u części chorych pełny efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po 6–8 tygodniach leczenia), niekiedy są to dawki zbyt duże, które wywołują nasilone objawy niepożądane, co jest przyczyną przedwczesnego przerwania kuracji (sytuacje takie zdarzają się częściej w wieku podeszłym w związku z obniżonym metabolizmem leków przeciwdepresyjnych),

- pomijanie w procesie terapii oceny stanu somatycznego i występujących schorzeń (zwłaszcza niedoczynności tarczycy), stosowanych w związku z tym leków, które mogą osłabiać lub znosić efekt przeciwdepresyjny (interakcje).

Do najważniejszych zasad postępowania przy braku efektu terapeutycznego należy:

Ponowna analiza (weryfikacja) dotychczasowego rozpoznania, przyczyn depresji, określenie przebiegu zaburzeń afektywnych, długości nawrotów i skutecznych w przeszłości leków. Część stanów depresyjnych, w których zawodzi farmakoterapia jest uwarunkowana lub podtrzymywana przez czynniki psychogenne, zwłaszcza niekorzystne warunki środowiskowe. Oddziaływanie w tym zakresie oraz psychoterapia może przynieść istotną zmianę stanu klinicznego.

Zastosowanie psychoterapii (poznawczo-behawioralnej lub interpersonalnej) należy traktować jako postępowanie standardowe w przypadku braku lub niepełnej odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne (por. **Aneks: Psychoterapia w leczeniu depresji**).

Optymalizacja dotychczasowego postępowania leczniczego. Dotyczy to w szczególności wielkości stosowanych dawek (które często są zbyt małe). Wskazane jest oznaczenie poziomu leku przeciwdepresyjnego we krwi, określenie fenotypu lub genotypu CYP 2D6, jeżeli takich pomiarów nie można wykonać, należy podwyższyć dawkę do maksymalnej terapeutycznej (o ile nie ma przeciwwskazań somatycznych). Należy również wydłużyć okres stosowania leku do 6–8 tygodni.

Zastosowanie jednej z metod potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego: Termin „potencjalizacja” (*augmentation* w piśmiennictwie anglojęzycznym) jest określeniem niejednoznacznym i dotyczy co najmniej dwóch technik, które w piśmiennictwie są traktowane jako podejścia odrębne:

- jedno polega na dodaniu do już stosowanego leku przeciwdepresyjnego innego związku chemicznego (najczęściej leku), który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym w sensie ścisłym,
- drugie wiąże się z jednoczesnym stosowaniem dwóch leków przeciwdepresyjnych lub leku przeciwdepresyjnego i innego psychotropowego.

Jak wynika z tej charakterystyki granice pomiędzy jednym i drugim podejściem terapeutycznym nie są ostre, czego dobrym przykładem jest łączenie leków przeciwdepresyjnych z węglanem litu.

- **Do najlepiej udokumentowanych należy dołączenie węglanu litu do prowadzonej już kuracji** (optymalny poziom litu we krwi 0,4–0,8 mEq/l, czas stosowania takiej kuracji złożonej, nie krótszy niż 3 tygodnie). Łączenie litu z SSRI wymaga ostrożności w związku z możliwością dużej potencjalizacji działania serotonergicznego i ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego.
- **W piśmiennictwie znaleźć można opisy szeregu innych podejść terapeutycznych,** których celem jest wzmożenie właściwego dla danego leku kierunku działania farmakologicznego (np. dołączenie do TLPD hormonów tarczycy lub substancji o działaniu amfetaminopodobnym w celu nasile-

nia działania noradrenergicznego) lub też poszerzenie spektrum tego działania (dołączenie do SSRI leku o działaniu noradrenergicznym lub gabaergicznym). Wyniki takich prób terapeutycznych, często entuzjastycznie rekomendowane przez ich twórców, nie zostały zweryfikowane za pomocą właściwych procedur badawczych w większych grupach chorych. W odniesieniu do części – nie określono też w sposób zadowalający bezpieczeństwa leczenia.

Do takich, nie w pełni zweryfikowanych (ale niekiedy użytecznych), metod potencjalizacji efektu terapeutycznego należy zaliczyć:

TLPD + T₃ (trójodotyronina) (25–50 µg/dziennie),

TLPD lub SSRI + buspiron (5–15 mg dziennie),

SSRI + pindolol (2,5 mg 3 × dziennie).

Inne zamieszczane w piśmiennictwie propozycje potencjalizacji działania terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych noszą wszelkie cechy terapii eksperymentalnej.

Terapia skojarzona: SSRI + bupropion (forma SR), SSRI + mirtazapina, SSRI + imipramina (i inne TLPD), SSRI + reboksetyna, SSRI + nefazodon, SSRI + wenlafaksyna, SSRI + inny SSRI, SSRI lub TLPD + karbamazepina lub lamotrygina, SSRI + olanzapina, SSRI + risperidon.

Zastosowanie w toku podawania leku przeciwdepresyjnego deprywacji snu lub fototerapii. Te bezpieczne i chętnie stosowane próby wzmagania efektu depresyjnego nie zostały zweryfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zmiana leku. U chorych, którzy w obecnym epizodzie depresyjnym nie otrzymywali TLPD – należy zastosować jeden z podstawowych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (najlepiej powtórzyć kurację, która była skuteczna w przeszłości), u osób które w aktualnym nawrocie choroby już otrzymywali lek(i) z tej grupy należy zastosować jeden z leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji. Liczni autorzy podkreślają, że stosowanie więcej niż dwóch kuracji TLPD w tym samym nawrocie rzadko kończy się sukcesem, jeżeli jednak decydujemy się na zastosowanie drugiego z rzędu TLPD, celowy jest wówczas wybór klomipraminy, której mechanizm działania istotnie różni się od innych leków z tej grupy. W odniesieniu do SSRI zwrócono uwagę, że nieskuteczność jednego przedstawiciela tej grupy (lub nietolerancja) nie oznacza nieskuteczności lub złej tolerancji innych.

Zastosowanie TLPD we wlewach dożylnych. Do tego celu nadają się preparaty przeznaczone do podawania drogą dożylną (m.in. Anafranil, Ludiomil). Ten sposób postępowania nie został zweryfikowany w poprawnych metodologicznie badaniach kontrolowanych.

Zastosowanie elektrowstrząsów (jeżeli są istotne wskazania, kurację tę można zastosować w każdym etapie choroby).

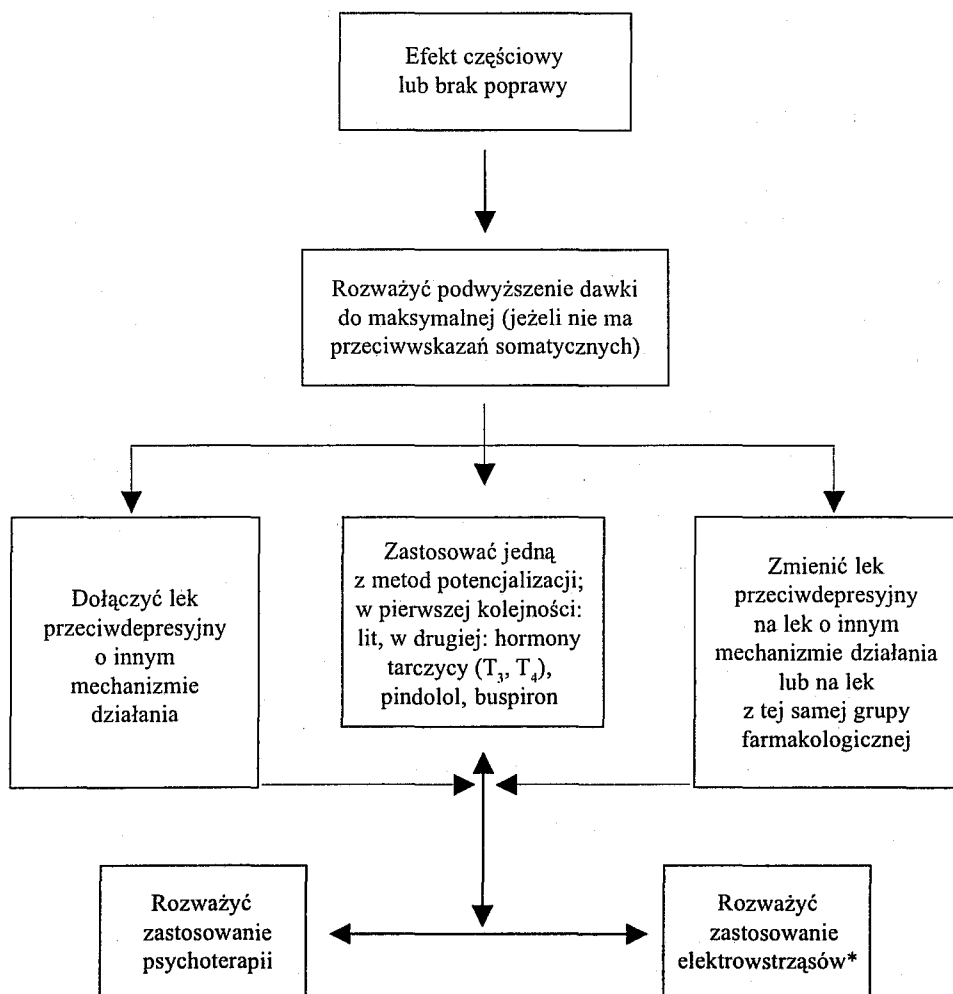
U chorych leczonych przez dłuższy czas (są to niekiedy miesiące a nawet lata), a których stan kliniczny na to pozwala, jest celowe **przerwanie stosowania leków przeciwdepresyjnych** na okres co najmniej 2 tygodni (obowiązuje stopniowa redukcja dawki). U niektórych osób taka przerwa wiąże się z poprawą stanu klinicznego, niekiedy znaczną.

5. Leczenie zespołów (epizodów) maniakałnych i zespołów mieszanych

5.1. Mania

W porównaniu z zespołami depresyjnymi terapia zespołów maniakałnych zajmuje znacznie mniej miejsca w publikacjach oraz standardach postępowania terapeutycznego. Obserwuje się wyraźną dysproporcję w liczbie badań kontrolowanych dotyczących obu grup zespołów, na niekorzyść maniakałnych. Większość propozycji terapeutycznych wynika z empirii, tzn. obserwacji klinicznych oraz badań naturalistycznych i jest rezultatem uzgodnień (consensusu) ekspertów.

Tabela 5. Zasady postępowania w przypadku niepełnego efektu terapeutycznego lub jego braku (za Bauer i wsp. 2003)



* dotyczy każdego etapu farmakoterapii

Dla potrzeb praktyki klinicznej – we współczesnych standardach są wyodrębniane trzy rodzaje zespołów maniakalnych, wymagające ukierunkowanego postępowania terapeutycznego, mianowicie:

- mania z euforią,
- mania z dysforią, wrogością,
- mania psychotyczna z urojeniami i omamami syntymicznymi (zgodnymi ze wzmożonym nastrojem) lub z urojeniami niesyntymicznymi.

Granice pomiędzy tymi grupami zespołów nie są ostre, mogą zmieniać się w czasie, przechodzić jedne w drugie (mania z euforią → z dysforią i vice versa).

Granica pomiędzy ocenami wielkościowymi (częstymi w zespołach maniakalnych) i urojeniami wielkościowymi często nie jest ostra.

Terapia. Wybór metody leczenia epizodu maniakalnego jest zależny od kontekstu klinicznego i warunków w jakich prowadzona jest terapia, dotyczy to w szczególności stopnia nasilenia zespołu, jego obrazu klinicznego (obecność urojeń, zespołu mieszanego), dotychczasowych doświadczeń w terapii manii u danego chorego.

W opublikowanych w latach 2002–2003 standardach terapii wyodrębnić można szereg propozycji identycznych lub zbliżonych, są też istotne różnice. Te ostatnie dotyczą leczenia łagodnych i umiarkowanych zespołów maniakalnych, manii z euforią. Autorzy standardów amerykańskich zalecają stosowanie węglanu litu, zaś w przypadku nieskuteczności – leków przeciwpadaczkowych (monoterapia lub w połączeniu z litem). Standardy europejskie oraz opracowane przez ekspertów WFSBP zalecają w terapii zespołów maniakalnych leki przeciwpyschotyczne II generacji (atypowe), jeżeli zachodzi taka potrzeba – w połączeniu z lekami normotymicznymi. Monoterapię tymi ostatnimi rezerwują dla łagodnych stanów maniakalnych.

Autorzy wszystkich współczesnych standardów opowiadają się za ograniczeniem stosowania (a nawet wyeliminowaniem) klasycznych leków neuroleptycznych, zwłaszcza nader często stosowanego (i przy tym skutecznego) w zespołach maniakalnych haloperidolu, ze względu na możliwość powikłań pozapiramidowych, zwłaszcza późnych dyskinez (populacja osób z zaburzeniami dwubiegowymi ma być grupą podwyższonego ryzyka w tym zakresie).

Wśród atypowych leków przeciwpyschotycznych do terapii zespołów maniakalnych są zalecane najczęściej **olanzapina, risperidon, klozapina**. Przydatność innych atypowych neuroleptyków, chociaż wysoce prawdopodobna wymaga dalszych badań. W ostrych stanach maniakalnych wymagających szybkiej, efektywnej interwencji farmakologicznej dopuszczalne jest stosowanie **zuklopentiksołu** przez okres niezbędny do opanowania stanu pobudzenia psychoruchowego. Dotyczy to również benzodiazepin (diazepam, klonazepam) stosowanych w celu doraźnego opanowania ostrych stanów podniecenia maniakalnego.

5.2. Stany mieszane

Współczesne standardy terapii zaburzeń afektywnych nawracających zawierają zbliżone propozycje terapeutyczne w zespołach maniakalnych i stanach mieszanych, co zapewne wynika z braku szerszych badań kontrolowanych w tych

ostatnich. W stanach mieszanych o lżejszym nasileniu proponowany jest lek normotymiczny (w pierwszej kolejności walproinian, następnie lit, karbamazepina) w monoterapii lub w połączeniu z lekiem przeciwpsychotycznym, najczęściej II generacji. W przypadku stanu mieszanego o nasileniu ciężkim lub z objawami psychotycznymi jest zalecane stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji. Benzodiazepiny stosowane krótkoterminowo są wskazane u chorych z dużym nasileniem objawów lub w stanach pobudzenia. Postępowanie drugiego rzutu obejmuje dodanie leku przeciwpsychotycznego (o ile nie był stosowany) do leku normotymicznego lub zmianę stosowanego leku przeciwpsychotycznego na inny (również atypowy). Najczęściej proponowanym lekiem antypsychotycznym jest olanzapina, w następnej kolejności risperidon, ziprasidon i kwetiapina. Elektrowstrząsy mogą być zastosowane przy nieskuteczności leczenia farmakologicznego.

Zalecane jest unikanie leków przeciwdepresyjnych, ze względu na ryzyko pojawienia się fazy maniakalnej lub epizodu mieszanego. Jedynie autorzy wytycznych brytyjskich sugerują uzależnienie decyzji o zastosowaniu leku przeciwdepresyjnego od obrazu klinicznego stanu mieszanego (z przewagą objawów depresyjnych lub depresji agitowanej) – w takich przypadkach należy zastosować terapię skojarzoną obejmującą lek przeciwdepresyjny oraz przeciwpsychotyczny, lit lub walproinian.

6. Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych

6.1. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Podstawowym wskazaniem do zastosowania leków normotymicznych są przebyte 2 epizody afektywne w okresie ostatnich trzech lat lub 3 epizody w okresie pięciu lat. Te formalne kryteria mają znaczenie orientacyjne, w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia profilaktycznego należy uwzględnić ciężkość epizodów oraz ich wpływ na funkcjonowanie społeczne (życie rodzinne, praca zawodowa, nauka). Nie bez znaczenia jest również wiek, w którym pojawiły się zaburzenia afektywne. Zdaniem części autorów wskazaniem do stosowania profilaktyki w zaburzeniach dwubiegunowych typu I są przebyte 2 epizody manii lub 1 epizod ciężkiej manii u osób obciążonych rodzinnie zaburzeniami dwubiegunowymi. W zaburzeniach typu II takim wskazaniem są 3 epizody hipomaniakalne, w tym indukowane farmakologicznie.

Lekiem pierwszego rzutu w profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych o typowym przebiegu jest węglan litu (26, 29, 38, 53, 55, 59, 62, 80, 87, 106), w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań jest celowe zastosowanie **walproinianów lub karbamazepiny** (21, 22, 38, 40, 52, 56, 59, 61, 62, 72, 80, 106). U niektórych osób niewrażliwych na lit, dołączenie karbamazepiny przynosi zadowalający efekt profilaktyczny, u niektórych chorych zachodzi potrzeba zastosowania wszystkich trzech leków normotymicznych jednocześnie.

Przydatność innych leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych wymaga dalszych badań kontrolowanych. Najwięcej danych zgroma-

dzono w odniesieniu do lamotryginy, która jest uwzględniana w niektórych standardach postępowania profilaktycznego (zasady WFSBP, brytyjskie, APA). W pewnym zakresie dotyczy to również niektórych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, których miejsce w profilaktyce zaburzeń afektywnych wymaga dalszych badań (19, 24, 28, 29, 32, 40, 52, 82, 85, 106, 107, 108, 133, 140, 142, 143). Obie grupy leków należy traktować jako leki trzeciego rzutu, w przypadku nieskuteczności postępowania profilaktycznego, uznanego za standardowe.

Działanie profilaktyczne utrzymuje się zwykle tak długo, jak długo leki normotymiczne są stosowane, u większości osób po przerwaniu leczenia pojawiają się ponownie epizody depresji i/lub manii, przy czym u niektórych powrót do postępowania profilaktycznego może okazać się nieskuteczny. Ocena efektu profilaktycznego jest możliwa po upływie co najmniej jednego roku.

Węglan litu przynosi dobry efekt terapeutyczny u około 50% leczonych (systematycznie przyjmujących lek). Najlepsze wyniki można uzyskać u osób z typowym przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej (zdaniem niektórych autorów u osób z cyklem: mania–depresja–remisja). U 20–40% węglan litu nie przynosi pełnego efektu profilaktycznego lub zawodzi. Do czynników wskazujących na możliwość braku skuteczności profilaktycznej należą m.in.: przebieg typu *rapid cycling*, uzależnienie od alkoholu i innych substancji, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych.

Autorzy standardów postępowania profilaktycznego w zaburzeniach dwubiegunowych, opracowanych pod auspicjami Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) proponuje zasady postępowania zamieszczone w tabeli 6.

W Zasadach Brytyjskiego Towarzystwa Psychofarmakologicznego przyjęto następujące założenia stanowiące punkt wyjścia postępowania profilaktycznego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (54):

- określenie „lek stabilizujący nastrój” należy używać ostrożnie, należałoby go rezerwować w odniesieniu do środków, które zapobiegają nawrotom zaburzeń z obu biegunów (depresja i mania) w sposób zbliżony,
- lit chroni przed nawrotami epizodów manii, w odniesieniu do depresji jest relatywnie mniej skuteczny. Lit w monoterapii przynosi efekt profilaktyczny u mniejszości chorych,
- lit prawdopodobnie zmniejsza ryzyko samobójstwa,
- skuteczność profilaktyczna walproinianów jest porównywalna do litu,
- karbamazepina w monoterapii jest mniej skuteczna niż lit,
- olanzapina zapobiega nawrotom manii, jest jednak mniej skuteczna w odniesieniu do depresji przy długotrwałym stosowaniu,
- lamotrygina jest bardziej skuteczna w zapobieganiu nawrotom depresji niż manii, powinna być uwzględniona u osób, u których głównym problemem są nawroty epizodów depresyjnych. U chorych z nawrotami ciężkich epizodów depresyjnych, u których ryzyko nawrotu jest wysokie należy kontynuować stosowanie leku przeciwdepresyjnego, który przyniósł efekt terapeutyczny w depresji, w połączeniu z lekiem normotymicznym, wykazującym przeciwmaniakalny wpływ profilaktyczny,

Tabela 6. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych – projekt WFSBP
(za Grunze i wsp., 2004) – zmodyfikowane, skrócone

Postępowanie	BP I bez rapid cycling	BP I z rapid cycling	BP II bez rapid cycling	BP II z rapid cycling
I rzutu	• lit	• lit w połączeniu z karbamazepiną lub walproinianem	• lit	• lamotrygina
II rzutu	• z przewagą zespołów maniakałnych: olanzapina • depresyjnych: lamotrygina	• z przewagą manii: lit, olanzapina • z przewagą depresji: lamotrygina	• karbamazepina	• walproiniany
III rzutu	• walproiniany	• karbamazepina • kłozapina	• lamotrygina • walproiniany • z przewagą depresji: leki przeciwdepresyjne II generacji	• karbamazepina • lit
Podejścia alternatywne	• karbamazepina • z ciężkimi zespołami maniakałnymi: klasyczne neuroleptyki; kłozapina, risperidon • przy dominowaniu depresji: nowe leki przeciwdepresyjne z lekiem normotymicznym EW – w celach profilaktycznych	• nimodypina	• leki przeciwpsychotyczne atypowe • EW – w celach profilaktycznych	• nimodypina • leki przeciwpsychotyczne atypowe

- w długotrwałym postępowaniu profilaktycznym często zachodzi potrzeba stosowania leczenia skojarzonego.

Jeżeli zachodzi taka potrzeba **leki normotymiczne należy odstawiać stopniowo, w okresie kilku tygodni** (co najmniej dwa) (nie dotyczy sytuacji nagłych: zatrucie, powikłania). Nagłe przerwanie może wiązać się z nawrotem epizodu afektywnego, w przypadku leków przeciwpadaczkowych – ponadto napadu drgawkowego.

Chociaż liczba i zakres badań dotyczących znaczenia psychoterapii (poznawczo-behawioralnej, interpersonalnej) w zapobieganiu nawrotom zaburzeń dwubiegunowych jest istotnie mniejsza niż w depresjach nawracających – dotychczasowe badania i obserwacje kliniczne wskazują na celowość wykorzystania tego podejścia terapeutycznego (w połączeniu z farmakoterapią) w łagodzeniu przebiegu choroby, przynajmniej w odniesieniu do części chorych.

6.2. Przebieg typu *rapid cycling*

Współczesne standardy postępowania terapeutycznego u osób z wymienionym typem przebiegu zawierają następujące propozycje (zalecenia):

- ograniczenie do minimum stosowania leków przeciwdepresyjnych,
- w przypadku nieskuteczności profilaktycznej węglanu litu – stosowanie walproinianów, przy ich małej skuteczności – dołączenie karbamazepiny.

Jak zwracają uwagę Tondo i wsp. (132) brak jest wiarygodnych danych aby którykolwiek z leków lub kombinacji leków wykazywał istotną przewagę nad innymi proponowanymi przez autorów standardów.

Podjęmowane są próby stosowania leków przeciwpsychotycznych atypowych (olanzapina i inne). Skuteczność tych leków wymaga potwierdzenia w badaniach kontrolowanych.

Autorzy brytyjskich zasad leczenia zaburzeń dwubiegunowych (54) zalecają następujące postępowanie:

- identyfikację czynników, które mogą wpływać na przebieg typu „*rapid cycling*”, w tym: niedoczynność tarczycy, stosowanie niektórych substancji,
- zaniechanie lub ograniczenie stosowania leków przeciwdepresyjnych,
- na początku – zastosowanie (monoterapia): litu, walproinianu lub lamotryginy,
- w przypadku nieskuteczności – zastosowanie terapii skojarzonej lekami normotymicznymi.

6.3. Zaburzenia depresyjne nawracające (jednobiegunowe)

W profilaktyce zaburzeń depresyjnych nawracających coraz szersze zastosowanie znajduje długoterminowe stosowanie leków przeciwdepresyjnych (jest to zazwyczaj kontynuacja leczenia utrwalającego uzyskaną poprawę w toku fazy aktywnej terapii depresji). Efektywność takiego postępowania została potwierdzona w szeregu badań kontrolowanych (50) i wszystkie współczesne standardy terapii nawracających zaburzeń depresyjnych wskazują na celowość stosowania leków przeciwdepresyjnych w celach profilaktycznych. Brak jest wiarygodnych danych aby przyjąć, że określony lek lub grupa leków wykazuje w tym zakresie przewagę (dotyczy to zwłaszcza skuteczności) nad innymi, chociaż ze względu na lepszą tolerancję preferowane są leki przeciwdepresyjne drugiej generacji. Nie bez znaczenia jest również dostępność leków oraz ich cena. Wielkość dawek dobowych należy indywidualizować w zależności od efektu terapeutycznego i tolerancji, u większości leczonych są one zbliżone do terapeutycznych, stosowanych w leczeniu depresji lub nieznacznie mniejsze.

Zauważono, że u niektórych osób efekt profilaktyczny (chroniący przed nawrotami) leków przeciwdepresyjnych ulega wyczerpaniu w miarę kontynuowania leczenia (27), zdarza się też, że przebieg zaburzeń afektywnych zmienia się na mniej korzystny, w porównaniu z okresem przed leczeniem, u niektórych osób pojawiają się epizody hipomanii lub manii (46).

W przeciwieństwie do zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w odniesieniu do których sprecyzowano formalne (choćby dyskusyjne) kryteria – decyzja

dotycząca długoterminowego stosowania leku przeciwdepresyjnego w celu zapobieżenia nawrotom depresji powinna być wynikiem analizy szeregu okoliczności dotyczących przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych i ich wpływu na funkcjonowanie osoby chorej. Bauer i wsp. (17) wymieniają następujące:

- przebyte trzy lub więcej epizody depresji,
- wysoki wskaźnik częstości nawrotów (np. 2 w okresie pięciu lat),
- poprzedni epizod w minionym roku,
- utrzymywanie się objawów rezydualnych w okresie leczenia utrwalającego poprawę (*continuum phase treatment*),
- objawy rezydualne (*subsyndromal*) w okresie remisji,
- współistnienie zaburzeń dystymicznych (*double depression*),
- duże nasilenie przebytych epizodów depresyjnych (w tym: tendencje samobójcze, objawy psychotyczne),
- długie utrzymywanie się epizodów,
- nawroty po przerwaniu stosowania leków przeciwdepresyjnych,
- współwystępowanie uzależnienia od innych substancji,
- współwystępowanie zaburzeń lękowych,
- występowanie dużej depresji u krewnych pierwszego stopnia.

Chociaż większość badań dotyczy przydatności litu w profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych, dysponujemy danymi, które wskazują, że lek ten powinien być brany pod uwagę również przy zapobieganiu nawrotom epizodów zaburzeń depresyjnych nawracających (por. Bauer i wsp. – 17, metaanaliza piśmiennictwa: 26, 115), dotyczy to zwłaszcza chorych, u których leki przeciwdepresyjne są nieskuteczne.

7. Terapia i profilaktyka innych form zaburzeń afektywnych

7.1. Dystymia

W terapii zaburzeń dystymicznych pierwszoplanowa rola przypada psychoterapii, chociaż liczba badań kontrolowanych potwierdzających jej efektywność nie jest wciąż wystarczająca.

Badania kontrolowane potwierdzają przydatność leków przeciwdepresyjnych i ich przewagę nad placebo (za 16), brak jest przy tym dowodów, że określony lek wykazuje w tym zakresie skuteczności przewagę nad innymi. Nie dotyczy to jednak tolerancji, biorąc pod uwagę potrzebę zwykle długoterminowego stosowania leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach dystymicznych, współczesne standardy terapii zaburzeń afektywnych preferują leki przeciwdepresyjne II generacji, zwłaszcza SSRI.

7.2. Cyklotymia

Liczba i zakres badań kontrolowanych dotyczących postępowania profilaktycznego w cyklotymii jest ograniczony. Współczesne standardy zalecają podobny sposób terapii i profilaktyki jak w zaburzeniach dwubiegunowych. Przy podejmo-

waniu decyzji dotyczącej długoterminowego stosowania leków psychotropowych należy kierować się oceną wpływu cyklotymicznych wahań nastroju na funkcjonowanie chorego (a ściślej stopniem dezorganizacji tego funkcjonowania).

7.3. Krótkotrwałe, nawracające zaburzenia afektywne

Ze względu na szczególny typ przebiegu zaburzeń (nawracające krótkotrwałe epizody depresji) i cechy farmakologiczne dostępnych leków przeciwdepresyjnych, które ujawniają działanie terapeutyczne po dłuższym okresie stosowania – nie przedstawiono dotychczas żadnej propozycji terapeutycznej leczenia krótkoterminowych epizodów depresyjnych. Zainteresowania badaczy i klinicystów koncentrują się wokół profilaktyki nawrotów.

7.4. Zaburzenia afektywne sezonowe (depresja zimowa)

W leczeniu epizodów depresji zimowej dużą popularność zyskała fototerapia. Można ją stosować również w celach profilaktycznych (zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań). Przydatne są również leki przeciwdepresyjne I i II generacji.

8. Ogólne zasady farmakoterapii i profilaktyki zaburzeń afektywnych nawracających*

I. Zaburzenia depresyjne nawracające	
1.1. Terapia epizodu depresyjnego**	
Depresja o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym	
Leki I rzutu:	• dopuszczalne stosowanie wszystkich leków przeciwdepresyjnych • w warunkach ambulatoryjnych preferowane są leki przeciwdepresyjne II generacji • przy skuteczności i dobrej tolerancji TLPD w poprzednich epizodach należy zastosować TLPD
Depresja o nasileniu głębokim bez objawów psychotycznych	
Leki I rzutu:	• TLPD (w zależności od wskazań amitriptylina, imipramina, klomipramina, dezipramina, dibenzepina), przy przeciwwskazaniach do TLPD: leki przeciwdepresyjne II generacji
Leki II rzutu:	• leki przeciwdepresyjne II generacji lub • elektrowstrząsy

* farmakoterapia stanowi podstawową składową kompleksowego postępowania leczniczego, w którego skład wchodzi psychoterapia.

** w przypadku niepełnego efektu terapeutycznego lub jego braku w każdym etapie leczenia można zastosować jedną z metod potencjalizacji (zwl. węglan litu) lub podwyższyć dawkę do maksymalnej terapeutycznej (uwzględniając stan somatyczny, ograniczenia, przeciwwskazania)

Depresja o nasileniu głębokim z objawami psychiatrycznymi	
Leki I rzutu:	• terapia skojarzona: lek przeciwdepresyjny I generacji + lek przeciwpsychotyczny, przy przeciwwskazaniach lek przeciwdepresyjny II generacji + lek przeciwpsychotyczny I lub II generacji - lub • lek przeciwpsychotyczny I lub II generacji wykazujący działanie przeciwdepresyjne
Postępowanie II rzutu:	• elektrowstrząsy
1.2. Zaburzenia depresyjne nawracające - profilaktyka nawrotów	
Leki I rzutu:	• leki przeciwdepresyjne II generacji • przy dobrej tolerancji TLPD stosowane w terapii ostatniego epizodu depresji – kontynuacja stosowanego leku
Leki II rzutu:	• leki przeciwdepresyjne I generacji • leki normotymiczne
2. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	
2.1. Terapia epizodu depresyjnego	
Ogólne zasady: Ograniczyć stosowanie leków przeciwdepresyjnych do okresu niezbędnego (zwłaszcza fazy utrwalania poprawy), ograniczyć stosowanie TLPD do sytuacji koniecznych, w toku terapii depresji stosować jeden z leków normotymicznych w celu zapobieżenia zmianie fazy depresyjnej w maniakalną.	
Depresja o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym	
Leki I rzutu:	• leki przeciwdepresyjne II generacji (preferowane SSRI) + węglan litu (przy przeciwwskazaniach – inny lek normotymiczny) - lub • węglan litu
Leki II rzutu:	• leki przeciwdepresyjne I generacji (TLPD) + lek normotymiczny
Depresja ciężka bez objawów psychiatrycznych	
Leki I rzutu:	• leki przeciwdepresyjne II generacji + węglan litu (przy przeciwwskazaniach – inny lek normotymiczny)
Leki II rzutu:	• leki przeciwdepresyjne I generacji + węglan litu (przy przeciwwskazaniach – inny lek normotymiczny) • elektrowstrząsy
Depresja ciężka z objawami psychiatrycznymi	
Leki I rzutu:	• lek przeciwpsychotyczny I lub II generacji wykazujący działanie przeciwdepresyjne - lub • terapia skojarzona: lek przeciwdepresyjny II generacji + lek przeciwpsychotyczny I lub II generacji
Postępowanie II rzutu:	• terapia skojarzona: lek przeciwdepresyjny I generacji + lek przeciwpsychotyczny I lub II generacji - lub • elektrowstrząsy

2.2. Terapia epizodu maniakalnego	
Ogólna zasada: należy ograniczyć stosowanie leków przeciwpsychotycznych I generacji ze względu na ryzyko późnych dyskinez poneuroleptycznych	
Hipomania	
Leki I rzutu:	• lek normotymiczny: węglan litu, walproinian lub karbamazepina (monoterapia) • dwa leki normotymiczne (terapia skojarzona) lub
Leki II rzutu:	• lek normotymiczny + lek przeciwpsychotyczny II generacji
Epizod maniakalny	
Leki I rzutu:	• lek przeciwpsychotyczny II generacji • lek normotymiczny + lek przeciwpsychotyczny II generacji
ostre podniecenie maniakalne	
Leki II rzutu:	• zuklopentiksol • lek normotymiczny + lek przeciwpsychotyczny I generacji • elektrowstrząsy
Stan mieszany	
Leki I rzutu:	• przeciwpsychotyczny II generacji wykazujący działanie przeciwdepresyjne lub • leki przeciwpsychotyczne II generacji wykazujące działanie przeciwdepresyjne + lek normotymiczny
Leki II rzutu:	• terapia skojarzona: lek przeciwdepresyjny II generacji + lek przeciwpsychotyczny II generacji • elektrowstrząsy
2.3. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	
Profilaktyka nawrotów	
Zaburzenia dwubiegunowe o typowym przebiegu	
Leki I rzutu:	• węglan litu, przy przeciwwskazaniach walproinian lub karbamazepina
Leki II rzutu:	• węglan litu + walproinian • węglan litu + karbamazepina • walproinian + karbamazepina
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe – <i>rapid cycling</i>	
Ogólna zasada: nie stosować TLDP w leczeniu depresji	
Leki I rzutu:	• walproinian
Leki II rzutu:	• walproinian + węglan litu • walproinian + karbamazepina • lek przeciwpsychotyczny II generacji

3. Inne nawracające zaburzenia afektywne	
3.1. Dystymia	
Postępowanie	
I rzutu:	● psychoterapia poznawczo-behawioralna lub interpersonalna + lek przeciwdepresyjny II generacji
Postępowanie	
II rzutu:	● j.w.+TLPD
3.2. Cyklotymia	
Leki I rzutu:	● lek normotymiczny, preferowany: węglan litu
Leki II rzutu:	● terapia skojarzona: dwa leki normotymiczne
3.3. Depresja sezonowa	
Leki I rzutu:	● fototerapia
Leki II rzutu:	● fototerapia + lek przeciwdepresyjny
4. Epizod depresyjny – pierwszy w życiu	
● W przypadku znacznego prawdopodobieństwa, że w grę wchodzi zaburzenie dwubiegunowe (m.in. zaburzenia dwubiegunowe u bliskich krewnych, u chorego – cechy osobowości cyklotymicznej lub hipertymicznej) – należy rozpocząć od postępowania jak przy terapii epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych (2.1) ● W innych sytuacjach – postępowanie jak w zaburzeniach depresyjnych nawracających (1.1).	
* * *	
W przypadku nieefektywności terapii (niepełna poprawa, brak poprawy) w każdym etapie leczenia (leki I lub II rzutu) można: ● zwiększyć dawkę leku do maksymalnej* ● zastosować jedną ze sprawdzonych metod wzmaganie efektu terapeutycznego („uwrażliwiania”)* ● zastosować ukierunkowaną psychoterapię ● zmienić lek przeciwdepresyjny na inny (najlepiej o innym mechanizmie działania) ● zastosować elektrowstrząsy (przestrzegając wskazań)	

* należy uwzględnić przeciwwskazania, interakcje, wiek, stan somatyczny

Piśmiennictwo

1. Adli M., A.J. Rush, H.J. Möller, M. Bauer: Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time, *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36, suppl. 3, S222–S229.
2. Aleksandrowicz J., Cz. Czabała: Psychoterapia, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. III, Urban i Partner, 2003, str. 203–243.
3. Altshuler R., L. Kiriakos, J. Calcagna et al.: The impact of antidepressant discontinuation versus, antidepressant continuation of 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 612–616.
4. Altshuler L.L., M.A. Frye, M.L. Gitlin: Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression, *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 691–700.
5. Amsterdam J.D.: Selective serotonin reuptake inhibitors efficacy in severe and melancholic depression, *J. Psychopharmacol.*, 1998, 12, suppl. II, S99–S111.
6. Anderson J.M., B.M. Tomenson: The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a metaanalysis of studies against tricyclic antidepressants, *J. Psychopharmacology*, 1994, 8, 238–249.
7. Anderson J.M., B.M. Tomenson: Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants, *Brit. Med. J.*, 1995, 310, 1433–1438.
8. Anderson J.M.: SSRI's versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability, *Depression a. Anxiety*, 1998, 7, suppl. 1, 11–17.
9. Anderson J.M.: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy tolerability, *J. Affect., Disorders*, 2000, 58, 19–36.
10. Appelberg B.G., E.K. Syvälahti, T.E. Koskinen, O.P. Mehtonen, T.T. Muhonen, H.H. Naukkarinen: Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 66, 448–452.
11. Artigas F.: Limitations to enhancing the speed of onset of antidepressants – are rapid action antidepressants possible, *Human Psychopharmacology, Clin. Exp.*, 2001, 16, 29–36.
12. Artigas F.: The challenge of resistant depression: is augmentation therapy useful? *Internat Clin. Psychopharmacol.*, 2003, 18, suppl. 1., S27–S38.
13. Bakish D.: New standard of depression treatment: remission and full recovery, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, suppl. 26, 5–9.
14. Ballenger J.C.: Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, suppl. 22, 29–34.
15. Barbui C., M. Hotopf: Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials, *Brit. J. Psychiatry*, 2001, 178, 129–144.
16. Bauer M., P.C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H.J. Möller, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders, part. I. Acute and Continuation Treatment of Major Depression, *World J. Biol. Psychiatry*, 2002, 3, 5–43.
17. Bauer M., P.C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H.J. Möller, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders, part. II. Maintenance treatment, *World J. Biol. Psychiatry*, 2002, 3, 69–86.
18. Bauer M., A. Forthoff, Ch. Baethge, M. Adli, A. Berghoffer, S. Döpfner, T. Bschor: Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002, *Eur. Arch. Psychiatry, Clin. Neurosc.*, 2003, 252, 132–139.
19. Bhana N., C.M. Perry: Olanzapine, a review of its use in the treatment of bipolar I disorder, *CNS Drugs*, 2001, 15, 871–904.
20. Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. I–III, Urban i Partner, 2002–2003.
21. Bowden Ch.L., Y. Lecrubier, M. Bauer, G. Goodwin, W. Greil, G. Sachs, L. von Knorring: Maintenance therapy for classic and other forms of bipolar disorder, *J. Affect. Disorders*, 2000, 59, S57–S67.

22. Bowden Ch.L.: Pharmacological treatment of bipolar disorder: a review, w: *Bipolar Disorder*, red.: M. Maj, H.S. Akiskal, J.J. Lopez-Ibor, N. Sartorius, John Wiley & Sons Ltd, 2002, str. 191–221.
23. Boyer W., R. Bount: Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in treatment-resistant depression, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red. J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 159–179.
24. Brambilla P., F. Barale, J.C. Soares: Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder, *Psychopharmacology*, 2003, 166, 315–332.
25. Bschor T., U. Lewitzka, J. Sasse, M. Adli, U. Köberle, M. Bauer: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms, *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36, suppl. 3, S230–S234.
26. Burgess S., J. Geddes, K. Hawton, E. Townsend, K. Jamison, G. Goodwin: Lithium for maintenance of mood disorders (Cochrane Review), w: *The Cochrane Library*, Issue 3, Update Software, Oxford, 2001.
27. Byrne S.E., A.J. Rotschild: Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 279–288.
28. Calabrese J.R., M.D. Shelton, D.J. Rapport, S.E. Kimmel, O. Elhaj: Long-term treatment of bipolar disorder with lamotrigine, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, suppl. 10, 18–22.
29. Calabrese J.R., Ch.L. Bowden, G. Sachs et al.: A placebo-control 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 1013–1024.
30. Clinical Guidelines for the treatment of depressive disorders, *Canad. J. Psychiatr.*, 2001, 46, suppl. 1.
31. Corruble E., J.D. Guelfi: Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000, 101, 343–348.
32. Corya S.A., S.W. Andersen, H.C. Detke et al.: Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76 – week open-label study, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 1349–1356.
33. Crismon M.L., M. Trivedi, T.A. Pigot i wsp.: The Texas Medication Algorithm project: report of the Texas Consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorders, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, 142–156.
34. Cuffel B.J., F. Azocar, M. Tomlin et al.: Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 397–402.
35. Danish University Antidepressant Group: Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study, *Psychopharmacol.*, 1986, 90, 131–138.
36. Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study, *J. Affect. Disorders*, 1990, 18, 280–299.
37. Danish University Antidepressant Group: Moclobemide: a reversible MAO-A inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study, *J. Affect. Disorder*, 1993, 28, 105–116.
38. Davis J.M., P.G. Janicak, D.M. Hogan: Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1999, 1000, 406–417.
39. De Battista Ch., B. Solvason, J. Poirier, E. Kendrick, A.F. Schatzberg: A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants, *J. Clin. Psychopharmacology*, 2003, vol. 23, 27–30.
40. De Leon O.A.: Antiepileptic drugs for the acute and maintenance treatment of bipolar disorder, *Harvard Rev. Psychiatry*, 2001, 9, 209–222.
41. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.

42. Ellis P.M., J.B. Hickie, D.A.R. Smith: Summary of guidelines for the treatment of depression, *Australian Psychiatry*, 2003, 11, 34–38.
43. Ernst C.L., J.F. Goldberg: Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2003, 23, 182–192.
44. Fagiolini A., D.J. Kupfer: Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 640–648.
45. Fava M.: Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, suppl. 18, 4–11.
46. Fava M.: Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 123–133.
47. Fava M.: Diagnosis and definition of treatment-resistant depression, *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 649–659.
48. Fink M.: Electroconvulsive therapy in medication-resistant depression, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red. J.D. Amsterdam, M. Horing, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 223–238.
49. Frances A., D. Kahn, D. Carpenter, C. Frances, J.P. Docherty: The expert consensus guideline series: an overview, w: J. Fawcett, D.J. Stein, K.O. Jobson (ed.): *Textbook of Treatment Algorithms in Psychopharmacology*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1999, str. 7–13.
50. Geddes J.R., S.M. Carney, Ch. Davies, T.A. Furukawa, D.J. Kupfer, E. Frank, G.M. Goodwin: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review, *The Lancet*, 2003, 361, 653–661.
51. Galick I.D., T. Suppes, C. De Battista, R.J. Hu, S. Marder: Sposoby farmakologicznego leczenia depresji, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz schizofrenii, *Medycyna Praktyczna*, 2002, 11, 165–185.
52. Gnanadesikan M., M.P. Freeman, A.J. Gelenberg: Alternatives to lithium and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder, *Bipolar Disorder*, 2003, 5, 203–216.
53. Goodwin F.K.: Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, suppl. 10, 5–12.
54. Goodwin G.M., for the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *J. of Psychopharmacology*, 17(2), 2003, 149–173.
55. Greil W., N. Kleindienst, N. Erazo, B. Müller-Oerlinghausen: Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 18, 455–460.
56. Greenberg P.E., R.C. Kessler, H.G. Birnbaum, S.A. Leong, S.W. Lowe, P.A. Berglund, P.K. Corey-Lisle: The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 1465–1475.
57. Grunze H., S. Kasper, G. Goodwin, Ch. Bowden, D. Baldwin, R. Licht, E. Vieta, H.J. Möller: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders: part. I: Treatment of Bipolar Depression, *World J. Biol. Psychiatry*, 2002, 3, 115–124.
58. Grunze H., S. Kasper, G. Goodwin, Ch. Bowden, D. Baldwin, R. Licht, E. Vieta, H.J. Möller: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders: part. II: Treatment of Mania, *World J. Biol. Psychiatry*, 2003, 4, 5–13.
59. Grunze H., S. Kasper, G. Goodwin, Ch. Bowden, H.J. Möller: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders: part. III: Maintenance Treatment, *World J. Biol. Psychiatry*, 2004, 5 (in press).
60. Gupta R.D., J.F. Guest: Annual cost of bipolar disorder to UK society, *Brit. J. Psychiatry*, 2002, 180, 227–233.
61. Hartong E.G.Th., P. Moleman, C.A.L. Hoogduin, T.G. Broekman, W.A. Nolen: Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 114–151.
62. Hirschfeld R.M.A., Ch.L. Bowden, M.J. Gitlin, R.H. Perlis, T. Suppes, M.E. Thase: Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (revision), *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159, suppl. 1–50.

63. Hirschfeld R.M.A., S.A. Montgomery, E. Aguglia i wsp.: Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 826–837.
64. Humble M.: Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000, 101, suppl. 402, 28–36.
65. Jacobs D.G., R.J. Baldessarini, Y. Conwell, J.A. Fava, L. Horton, H. Meltzer, G.R. Pfeffer, R.J. Simon: Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients with Suicidal Behaviors, *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, Suppl. 1–60.
66. Joffe R.T., G.M. MacQueen, M. Marriott, J. Robb, H. Begin, L.T. Young: Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2002, 105, 427–430.
67. Joffe R.T.: Thyroid augmentation, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red. J.D. Amsterdam, M. Horing, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 239–251.
68. Kanadyjskie Towarzystwo Psychiatryczne (CPA) oraz Kanadyjski Ośrodek Leczenia Zaburzeń Nastroju i Stanów Lękowych (CANMAT): *Zasady Leczenia Zaburzeń Depresyjnych* (tłum. z ang. M. Rzewuska), *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2003/2.
69. Karasu T.B., A. Goldberg, A. Merriam, P. Wang: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (revision), *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, suppl. 1–45.
70. Kennedy N., R. Abbott, E.S. Paykel: Remission and recurrence of depression in maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort, *Psychol. Medicine*, 2003, 33, 827–838.
71. Kennedy S.H., R.W. Lam: Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, Suppl. 2, 36–47.
72. Keck P.E., S.L. McElroy: Carbamazepine and valproate in the maintenance treatment of bipolar disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, suppl. 10, 13–17.
73. Kelsey J.W.: Clinician perspective on achieving and maintaining remission in depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, suppl. 26, 16–20.
74. Kelsey J.E.: Treatment strategies in achieving remission in major depressive disorder, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2002, 106 (suppl. 413), 18–25.
75. *Klasyfikacja Zaburzeń Psychicznych I Zaburzeń Zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*, Uniwersytecie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków–Warszawa, 2000.
76. Kupfer D.J.: Long-term treatment of depression, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 5 (suppl.), 28–34.
77. Kupka R.W., D.L. Luckenbaugh, R.M. Post, G.S. Leverich, W.A. Nolen: Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 1483–1494.
78. Lam R.W., D.D.C. Wan, N.L. Nolen, S.H. Kennedy: Combining antidepressant for treatment-resistant depression: a review, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 685–693.
79. Lecrubier Y.: How do you define remission? *Acta Psychiatr. Scand.*, 2002, 106, suppl. 415, 7–11.
80. Licht R.W. (ed.): Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark, *Acta Psychiatrica Scand.*, 2003, vol. 108, N. 419 (suppl.).
81. Maj M.: The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence, *Bipolar Disorder*, 2003, 5, 180–188.
82. Mahli G.S., M. Berk: Pharmacotherapy in bipolar disorder: the role of atypical antipsychotics and experimental strategies, *Human Psychopharmacol.*, 2002, 17, 407–412.
83. Marangell L.B.: Switching antidepressants for treatment-resistant major depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, suppl. 18, 12–17.
84. McIntyre J.S.: Usefulness and limitations of treatment guidelines in psychiatry, *World Psychiatry*, 2002, 1:3, 186–189.
85. McIntyre R., M. Katzman: The role of atypical antipsychotics in bipolar depression and anxiety disorders, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, suppl. 2, 20–35.

86. Mitchell P.B., G.S. Malhi, B.L. Redwood, J. Ball: RANZCP Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder: Summary of Guideline for the treatment of bipolar disorder, *Australian Psychiatry*, 2003, 11, 39–53.
87. Möller H.J.: Is lithium still the gold standard in the treatment of bipolar disorders? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc.*, 2003, 253, 113–114.
88. Möller H.J., H.A. Nasrallah: Treatment of bipolar disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 64, Suppl. 6, 9–17.
89. Montgomery S.A., A.F. Schatzberg, J.D. Guelfi, S. Kasper, Ch. Nemeroff, A. Swann, J. Zajecka: Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder, *J. Affect. Disorders*, 2000, 59, S39–S56.
90. Nelson J.C.: Managing treatment-resistant major depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, Suppl. 1, 5–12.
91. Newhouse P.A., J. Singh: Treatment-resistant depression in the elderly, w: D.J. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg (red.): *Treatment-resistant Depression*, Cambridge University Press, 2002, str. 288–320.
92. Nierenberg A.A., E.C. Wright: Evolution of as the new standard in the treatment of depression, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, suppl. 22, 7–11.
93. Önder E., Ü. Tural: Faster response in depressive patients treated with fluoxetine alone than in combination with buspirone, *J. Affect., Disorders*, 2003, 76, 223–227.
94. O'Reardon J.P., J.D. Amsterdam: Overview of treatment-resistant depression and its management, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red. J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 30–45.
95. Perry P.J.: Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, *J. Affect. Disorders*, 1996, 39, 1–6.
96. Post R.M., L.L. Altshuler, M.A. Frye et al.: Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers, *Bipolar Disorders*, 2001, 3, 259–265.
97. Post R.M., M.A. Frye, K.D. Denicoff, A.M. Speer, S.R.B. Weiss, G.S. Leverich: Preliminary algorithms for treatment-resistant bipolar depression, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*: red. J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 350–404.
98. Posternak M.A., M. Zimmerman: Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 135–142.
99. Price L.H., L.L. Carpenter, S.A. Rasmusen: Drug combination strategies, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red. J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 194–222.
100. Pużyński S., A. Kalinowski, A. Kiejna, I. Koszewska, J. Landowski, M. Masiak, J. Rybakowski, M. Rzewuska, J. Wciórka: Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1998, 2, 15–27.
101. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. III, Urban i Partner, 2003, str. 59–103.
102. Pużyński S.: Zaburzenia afektywne nawracające, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. II, Urban i Partner, 2002, str. 343–415.
103. Roose S.P., A.H. Glassman, E. Attia, S. Woodring: Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia, *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 1735–1739.
104. Rothschild A.J.: Challenges in the treatment of depression with psychotic features, *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 680–690.
105. Rudolph R.L.: Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors, *Acta Psychiatr. Scand*, 2002, 106, suppl. 415, 24–30.

106. Rybakowski J.: Leki normotymiczne, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. III, Urban i Partner, 2003, str. 103–118.
107. Rzewuska M. (red.): *Leczenie zaburzeń psychicznych*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2003.
108. Rzewuska M.: Leki przeciwpsychotyczne, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. III, Urban i Partner, 2003, str. 2–59.
109. Sachs G.S., A.J. Rush: Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals? *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, suppl. 6, 18–22.
110. Sachs G.S., M.E. Thase, M.W. Otto et. al.: Rationale, design and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD), *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 1028–1042.
111. Shelton R.C., G.D. Tollefson, M. Tohen i wsp.: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression, *Am. J. Psychiatry*, 2001, 157, 131–134.
112. Simon G.: Choosing a first-line antidepressant equal on average does not mean equal for everyone, *JAMA*, 2002, 286, 3003.
113. Song F., N. Freemantle, T.A. Sheldon, A. House, P. Watson, A. Long, J. Mason: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability, *Brit. Med. J.*, 1993, 306, 683–687.
114. Souery D., O. Lipp, I. Massat, J. Mendlewicz: The Characterization and definition of treatment-resistant mood disorders, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red: J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 3–29.
115. Souza F.G.M., G.M. Goodwin: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis, *Br. J. Psychiatry*, 1991, 158, 66–675.
116. Stahl S.M., R. Entsuah, R.L. Rudolph: Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression, *Biol. Psychiatry*, 2002, 52, 1166–1174.
117. Steffens D.C., K.R.R. Krishan, M.J. Helms: Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis, *Depression a. Anxiety*, 1997, 6, 10–18.
118. Suppes T., E. Habermacher, W. Potter: *Bipolar Disorder*, w: J. Fawcett, D.J. Stein, K.O. Jobson (red.): *Textbook of Treatment Algorithms in Psychopharmacology*, Wiley a. Sons, Chichester, 1999, str. 59–66.
119. Suppes T., A.C. Swann, E.B. Dennehy i wsp.: Texas medication algorithm project: development and feasibility testing of a treatment algorithm for patients with bipolar disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 439–447.
120. Swann A.C.: Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, suppl. 3, 3–10.
121. Świącicki Ł.: Znaczenie pindololu w leczeniu skojarzonym depresji, *Przegląd piśmiennictwa, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2000, 1, 49–57.
122. Świącicki Ł.: Algorytmy w leczeniu depresji – przegląd piśmiennictwa, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1998, 2, 5–14.
123. Thase M.E.: Defining remission in patients treated with antidepressants, Introduction, Summary, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, suppl. 22, 3–6 i 35–36.
124. Thase M.E., E.S. Fredman, R.H. Howland: Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, Suppl., 18, 18–24.
125. Thase M.E.: Achieving remission and managing relapse in depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, suppl. 18, 3–7.
126. Thase M.E.: Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, suppl. 2, 3–15.
127. Thase M.E.: Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, suppl. 13, 18–25.
128. Tohen M., Chengappa K., Suppes T.: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium for relapse prevention of bipolar disorder: an 18-month study. Presented at the American Psychotic Association Annual Meeting, 18–23 May 2002 Philadelphia PA.

129. Tohen M., Marneros A., Bowden C., Calabrese J., Greil W., Koukopoulos A., Belmaker R., Jacobs T.G., Robert M.A.S., Baker R.W., Williamson D., Evans A.R., Cassano G.B.: Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial, *Bipolar Disorder*, 2002, 4, Suppl. 1, 135.
130. Tohen M., R. Chengappa, T. Suppes et. al.: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002, 59, 62–69.
131. Tohen M., J.F. Goldberg, A.M. Gonzales-Pinto Arrillaga et al.: A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60, 1218–1226.
132. Tohen M., E. Vieta, J. Calabrese et al.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60, 1079–1087.
133. Tohen M., T.A. Ketter, C.A. Zarate et al.: Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study, *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, 1263–1271.
134. Tondo L., J. Hennen, R.J. Baldessarini: Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatment, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2003, 108, 4–14.
135. Tran P.V., F.P. Bymaster, R.K. Mc Namara, W.W. Potter: Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder, *J. Clin. Psychopharmacology*, 2003, 23, 78–86.
136. Trivedi M.H., B.A. Kleiber: Using treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, suppl. 18, 25–29.
137. Trivedi M.H.: Using treatment algorithms to bring patients to remission, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, suppl. 2, 8–13.
138. Wheeler Vega J.A., A.M. Mortimer, P.J. Tyson: Somatic treatment of psychotic depression: review and recommendation for practice, *J. Clin. Psychopharmacology*, 2000, 20, 504–519.
139. Wolkowitz O.M., V.I. Reus: Psychoneuroendocrine aspects of treatment-resistant mood disorders, w: *Treatment-resistant Mood Disorders*, red. J.D. Amsterdam, M. Hornig, A.A. Nierenberg, Cambridge University Press, 2002, str. 49–79.
140. Vieta E., M. Reinares, B. Corbella et. al: Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2001, 21, 464–473.
141. Vieta E., G. Parramon, E. Padrell et al.: Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder, *Bipolar Disorders*, 2002, 4, 335–340.
142. Yatham L.N., V. Kusumakar, J.R. Calabrese, R. Rao, G. Scarrow, G. Kroeker: Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 275–282.
143. Yatham L.N.: Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics, *Bipolar Disorder*, 2003, 5, suppl. 2, 7–19.
144. Yatham L.N., J.R. Calabrese, V. Kusumakar: Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 85–97.
145. Yildiz A., G.S. Sachs: Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, 814–818.
146. Zajecka J.M.: Treating depression to remission, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, suppl. 15, 7–12.
147. Zarate C.A., J.A. Quiroz: Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials, *Bipolar Disorder*, 2003, 5, 217–225.
148. Zullino D., P. Baumann: Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors, *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34, 119–127.

PIŚMIENNICTWO – UZUPEŁNIENIE

149. Bazire S.: Psychotropic Drug Directory 2003/04 Fivepin Publishing, Salisbury, 2003.
150. Lehman A.F., D.M. Steinwaechs: At issue: translating research into practice: the schizophrenia patients outcomes research team (PORT) treatment recommendations, *Schizophrenia Bull.*, 1998, 24, 1–10.
151. Shekelle P.G., S.H. Woolf, M. Eccles, J. Grimshaw: Developim Guidelines, *Brit. Med. J.*, 1999, 318, 593–596.
152. Amsterdam J.D., D.J. Brunswick: Antidepressant monotherapy for bipolar typ II major depression, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 388–395.
153. Ghaemi S.N., D.J. Hsu, F. Soldani, F.K. Goodwin: Antidepressant in bipolar disorder: the case for caution, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 421–433.
154. Ghaemi S.N.: Introduction to special issue on antidepressant use in bipolar disorder, *Bipolar Disorder*, 2003, 5, 385–387.
155. Goldberg J.E., Ch.J. Truman: Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 407–420.
156. Post R.M., G.S. Leverich, W.A. Nolen et al.: A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 396–406.
157. Vieta E.: Case for caution, case for action, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 434–435.