

DOMINIKA DUDEK

2. Leczenie epizodu depresyjnego

2.1. EPIZOD DEPRESYJNY W PRZEBIEGU DEPRESJI NAWRACAJĄCEJ

W przebiegu nawracających zaburzeń depresyjnych (choroby afektywnej jednobiegunowej) występują wyłącznie epizody depresyjne, bez faz maniakalnych czy hipomaniakalnych. Nieleczony epizod depresyjny trwa przeciętnie powyżej 6 miesięcy, a choroba charakteryzuje się znaczną nawrotowością. Jak wykazano w licznych badaniach obejmujących duże grupy pacjentów, ryzyko nawrotu waha się w granicach 19–30% w ciągu pierwszych 6 miesięcy, 37–41% w ciągu roku i 25–59% po dwóch latach od momentu osiągnięcia remisji. Skumulowane ryzyko nawrotu po 5 i 15 latach sięga natomiast odpowiednio 74% i 85% (Keller i Boland, 1998; Lin i wsp., 1998; Solomon i wsp., 2000). U około 10–15% pacjentów choroba ma przebieg przewlekły, co oznacza, że objawy depresji utrzymują się przez 2 lata lub dłużej. Niekiedy na tle przewlekłego zespołu depresyjnego lub dystymii pojawiają się okresowe zaostrzenia objawów (tzw. podwójna depresja) (Rybakowski, 1995).

Głównym celem leczenia epizodu depresyjnego jest uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawowej, a następnie zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów (*relapse*), usunięcie rezydualnych objawów depresji i powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego (Bauer i wsp., 2002a; Keller i wsp., 2003). Ogólne zasady postępowania obejmują: prawidłowe rozpoznanie zgodne z kryteriami diagnostycznymi, rozpoznanie i leczenie współistniejących schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych, ocenę ryzyka samobójstwa, budowanie relacji terapeutycznej opartej na współpracy z pacjentem, wybór metody leczenia, monitorowanie wyników terapii, tolerancji i objawów ubocznych oraz odpowiedni czas prowadzenia leczenia ostrej fazy i podtrzymującego (Kennedy i wsp., 2004).

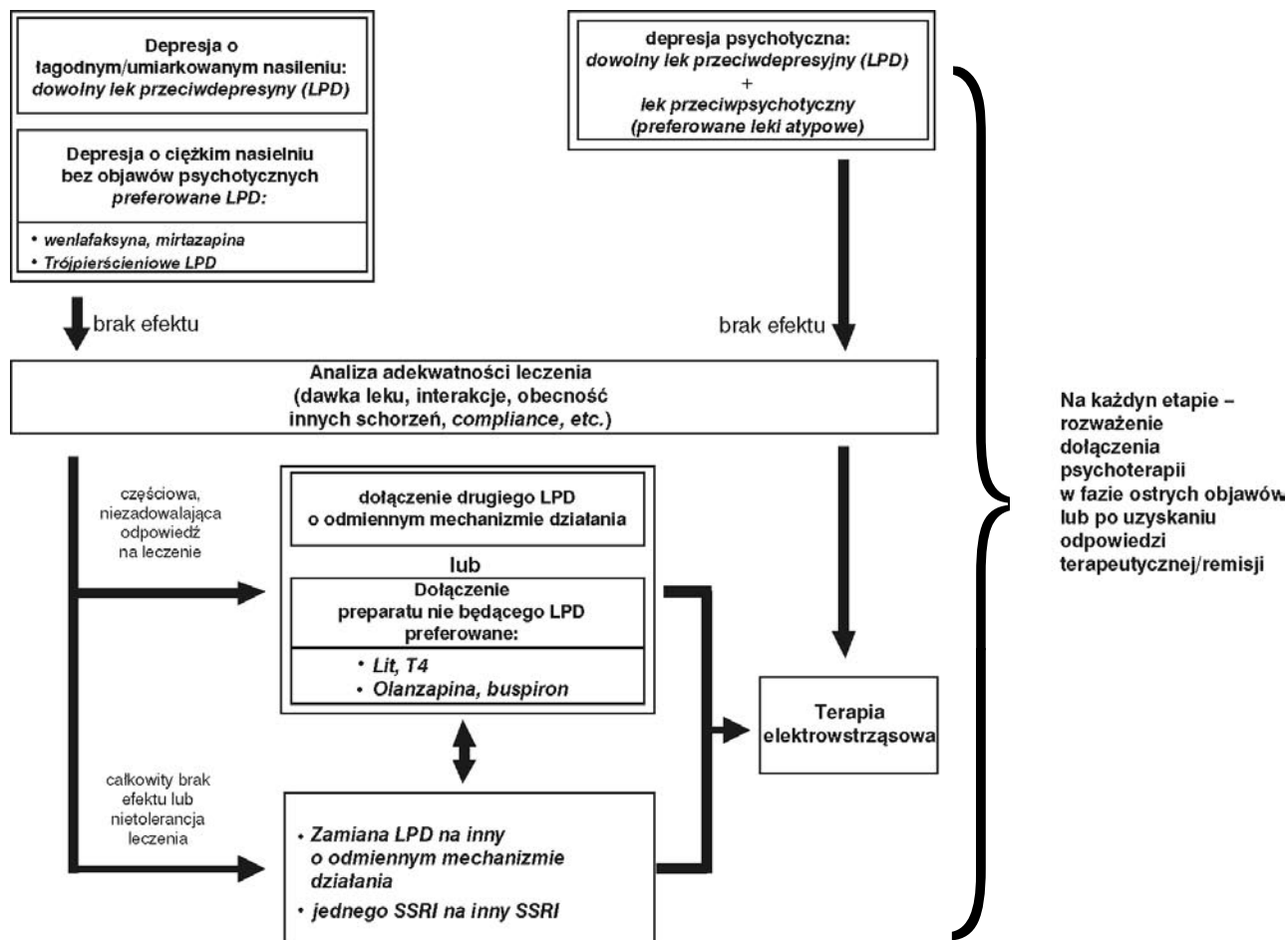
Ostra faza leczenia obejmuje czas od rozpoczęcia terapii do osiągnięcia remisji objawowej. Aby ocenić skuteczność leku, należy go stosować w odpowiedniej dawce przez okres 4–6 tygodni, a niekiedy dopiero po 8–10 tygodniach można spodziewać się istotnej redukcji objawów (Bauer i wsp.,

2002a). Jednak badania dowodzą, że brak poprawy, definiowanej jako 20–30% spadek punktacji w Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) w stosunku do pomiaru wyjściowego (Nierenberg i DeCecco, 2001; Souery i wsp., 1999), po 4 tygodniach od momentu wprowadzenia leku przeciwdepresyjnego, wiąże się z ryzykiem braku remisji po 8–12 tygodniach leczenia (Kennedy i wsp., 2002; Nierenberg i wsp., 2000). Dlatego też brak odpowiedzi lub uzyskanie tylko częściowej odpowiedzi terapeutycznej po 4–6 tygodniach leczenia jest wskazaniem do podjęcia działań, mających na celu optymalizację terapii.

Postępowaniem pierwszego rzutu w epizodzie depresyjnym o umiarkowanym lub głębokim nasileniu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii. W przypadku łagodnego epizodu depresyjnego, alternatywnie, można brać pod uwagę psychoterapię, bez towarzyszącej farmakoterapii.

Jak wynika z bardzo dużej liczby badań kontrolowanych i sporządzonych na ich podstawie metaanaliz, leki przeciwdepresyjne (LPD), bez względu na mechanizm działania, charakteryzują się generowaniem porównywalnych odsetków odpowiedzi na leczenie, wahających się w granicach 50–75% i znacząco większych od placebo, oraz z reguły brakiem istotnej przewagi nad aktywnym lekiem przeciwdepresyjnym użytym w roli komparatora (Keller, 2003; Anderson, 2001; Freemantle i wsp., 2000). Jedynie w przypadku głębokich, wymagających hospitalizacji epizodów depresyjnych, istnieją dane wskazujące na większą skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) (amitriptylina, klomipramina) i wenlafaksyny, w porównaniu z grupą selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz porównywalną skuteczność TLPD, wenlafaksyny i mirtazapiny (Bauer i wsp., 2002a; Anderson, 2000; Thase i wsp., 2001).

Biorąc pod uwagę podobną skuteczność i czas potrzebny do początku działania różnych leków przeciwdepresyjnych, przy wyborze leku należy uwzględnić następujące czynniki: leczenie w poprzednich epizodach (skuteczność, tolerancja, objawy uboczne), współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi, bezpieczeństwo stosowania danego leku w ewentualnych współwystę-



Rycina 1. Leczenie depresji jednobiegowej

pujących chorobach somatycznych, stosowane leki (możliwość interakcji), cechy kliniczne depresji, stosowanie się pacjenta do zaleceń, skuteczność leku u krewnych I stopnia, doświadczenie lekarza z danym lekiem, preferencje pacjenta, dostępność i cena leku (Bauer i wsp., 2002a). Sugestie dotyczące wyboru leku z uwzględnieniem profilu objawów depresji zawarto w tabeli 1. W przypadku depresji psychiatrycznej, postępowaniem z wyboru jest połączenie leku przeciwdepresyjnego z klasycznym lub atypowym neuroleptykiem (Bauer i wsp., 2002a; Spiker i wsp., 1985; Rothschild i wsp., 1993). Leczeniem pierwszego rzutu może też być zastosowanie terapii elektrowstrząsowej (EW). Ponadto EW jako postępowanie I rzutu należy brać pod uwagę w przypadku głębokiej depresji ze znacznym zahamowaniem, odmową przyjmowania pokarmów, tendencjami samobójczymi, u kobiet w ciąży oraz u pacjentów, którzy w poprzednich epizodach uzyskali remisję po EW lub u chorych, którzy preferują tego typu leczenie (Bauer i wsp., 2002a).

W depresji z towarzyszącym lękiem, agitacją lub bezsennością można stosować połączenie LPD z lekami pochodnymi benzodiazepiny (Furukawa i wsp., 2001). Benzodiazepin nie należy zalecać pacjentom, u których istnieje ryzyko wytworzenia zależności (osoby z wywiadem nadużywania/uzależnienia od substancji psychoaktywnych i/lub alkoholu). Czas stosowania benzodiazepin nie powinien przekraczać 4 tygodni.

W dystymii, definiowanej jako przewlekły stan depresyjny (utrzymujący się ponad dwa lata), nieosiągający zazwyczaj dużego nasilenia, postępowaniem z wyboru jest farmakoterapia. Wykazano skuteczność leków przeciwdepresyjnych oraz sulpirydu i amisulpridu. Nie udowodniono istotnych różnic skuteczności poszczególnych klas leków przeciwdepresyjnych (Bazire, 2005). Należy podkreślić wyjątkowo słabą odpowiedź placebo w tej grupie chorych (szacowana na 10–15% w porównaniu do 30–40% w innych zaburzeniach psychicznych) oraz znaczny odsetek nawrotów po odstawieniu leków (do 89%). Postępowaniem wspomagającym

Tabela 1. Wybór leku przeciwdepresyjnego w poszczególnych rodzajach depresji

<i>zahamowanie apatia zaburzenia poznawcze brak motywacji wycofanie społeczne</i>	<i>lęk: napadowy uogólniony społeczny mieszany</i>	<i>niepokój agitacja bezsenność</i>
reboksetyna dezypiramina sertralina wenlafaksyna milnacipram	wszystkie leki z grupy SSRI wenlafaksyna (małe dawki)	mirtazapina mianseryna trazodon amitriptylina klomipramina paroksetyna

oraz drugiego rzutu jest psychoterapia (preferowana jest psychoterapia krótkoterminowa: poznawczo-behawioralna lub interpersonalna) (Rabe-Jabłońska i Rzewuska, 1999).

Brak odpowiedzi terapeutycznej, lub niepełna odpowiedź po 4–6 tygodniach leczenia, jest wskazaniem do podjęcia w kolejnej kuracji działań mających na celu optymalizację leczenia. W pierwszej kolejności należy rozpatrzyć szereg farmakologicznych i nefarmakologicznych aspektów terapii: rewizja diagnozy (podtyp depresji, cechy dwubiegunowości, choroby somatyczne, inne zaburzenia psychiczne, uzależnienia), adekwatność leczenia (właściwy wybór leku, odpowiednia dawka, interakcje), zewnętrzne i behawioralne czynniki podtrzymujące objawy choroby (utrata, stresujące wydarzenia życiowe, problemy w relacjach interpersonalnych, problemy ekonomiczne i zawodowe, wtórne korzyści z choroby), współpraca pacjent–lekarz (Ellison i Harley, 2000; Rybakowski, 1999; Landowski, 2006). Następnym etapem jest zastosowanie jednej z trzech strategii farmakoterapeutycznych: zamiana leku przeciwdepresyjnego na inny lek przeciwdepresyjny z tej samej lub innej grupy (stosowana głównie w przypadku nietolerancji lub całkowitej nieskuteczności terapii pierwszego rzutu), połączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych, różniących się profilem działania, potencjalizacja dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego (najwięcej danych dowodzi skuteczności potencjalizacji litem i trójiodotyroniną). Generalnie, skuteczność powyższych strategii jest podobna i wynosi ok. 50% (Landowski, 2006). Brak efektu powyższych strategii stanowi wskazanie do zastosowania EW. Na każdym etapie leczenia należy rozważyć dołączenie psychoterapii (Ryc.1.).

2.2. EPIZOD DEPRESJI W PRZEBIEGU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

Istotnym problemem tak praktycznym, jak i badawczym, pozostaje rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Jak udowodniono w licznych badaniach, u pacjentów leczonych z powodu depresji można wykazać częstsze niż do tej pory sądzono występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej i cech dwubiegunowości (Allilaire i wsp., 2001; Benazzi, 1997; Kiejna i wsp., 2005; Rybakowski i wsp., 2004; 2005). Jak stwierdzili Rybakowski i wsp. (2004), istnieją ważne klinicznie różnice pomiędzy depresją jedno-, a dwubiegunową. W CHAD epizody depresyjne częściej pojawiają się przed 25 rokiem życia, częściej występuje depresja atypowa, z nadmierną sennością i wzmożonym apetytem, depresja psychotyczna, depresja poporodowa oraz depresja oporna na leczenie farmakologiczne. Analiza tych cech klinicznych może stanowić pomocnicze kryterium w rozpoznawaniu spektrum CHAD, co niesie za sobą istotne implikacje terapeutyczne.

Jakkolwiek w praktyce klinicznej leki przeciwdepresyjne wydają się być skuteczne w leczeniu epizodu depresyjnego w przebiegu CHAD, to ich zastosowanie wiąże się z poważnymi ograniczeniami. Brakuje wiarygodnych danych na temat efektywności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych w tej grupie chorych, gdyż w większości randomizowanych, kontrolowanych badań nad lekami przeciwdepresyjnymi dwubiegunowość stanowi kryterium wykluczające.

Konieczność ostrożnego stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z CHAD wynika z ryzyka zmiany fazy i indukcji manii/hipomanii,

większego w CHAD typu I niż CHAD II (Howland, 1996). W naturalnym przebiegu choroby ryzyko wystąpienia epizodu maniakalnego bezpośrednio po epizodzie depresyjnym jest oceniane na 4–8%, monoterapia lekiem przeciwdepresyjnym może istotnie zwiększyć to ryzyko, zwłaszcza w przypadku stosowania TLPD (Grunze i wsp., 2002). Leki drugiej generacji (przede wszystkim SSRI) wiążą się z ryzykiem zmiany fazy w stopniu porównywalnym do placebo, jednak nawet w tym przypadku rekomenduje się ich stosowanie jedynie w połączeniu z lekiem normotymicznym (Grunze i wsp., 2002), gdyż nie można wykluczyć, że w monoterapii mogą pogarszać przebieg CHAD. Ostatnie badania wskazują, że leczenie wenlafaksyną może wiązać się z większym ryzykiem zmiany fazy niż SSRI (Leverich i wsp., 2006).

W przypadku epizodu depresyjnego o łagodnym/umiarkowanym nasileniu, postępowaniem I rzutu powinno być wprowadzenie (u pacjentów aktualnie bez leczenia) lub optymalizacja (u pacjentów leczonych) leku normotymicznego. Najczęstszą strategią jest stosowanie węglanu litu. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że pełny zakres działania przeciwdepresyjnego osiąga on dopiero po 6–8 tygodniach, czyli po dłuższym czasie niż w przypadku zespołów maniakalnych (Zornberg i Pope, 1993).

Wiele badań wskazuje na skuteczność przeciwdepresyjną lamotriginy. Lek ten może być zatem rekomendowany w monoterapii jako leczenie I rzutu epizodu depresyjnego w CHAD. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych wykazano satysfakcjonującą odpowiedź terapeutyczną u 40–50% pacjentów z epizodem depresji w przebiegu CHAD typu I (Calabrese i wsp., 1999; Frye i wsp., 2000). Szybszą odpowiedź terapeutyczną obserwowano przy dawce 200 mg/d niż 50 mg/d (Calabrese i wsp., 1999). Ze stosowaniem lamotriginy wiąże się podwyższone ryzyko wystąpienia poważnej wysypki skórnej, włączając zespół Stevensa-Johnson'a i toksyczną nekrolizę naskórka. Ryzyko ulega redukcji przy powolnym zwiększaniu dawki leku. Lamotrygina powinna być stosowana w dawce 25 mg/d w ciągu pierwszych 2 tygodni, 50 mg/d w tygodniu 3-cim i 4-tym, następnie można zwiększać dawkę leku o 50 mg tygodniowo (APA, 2002). Stanowi to dodatkowe ograniczenie w jej zastosowaniu w epizodzie depresyjnym, ze względu na wydłużenie czasu do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej (Montgomery i wsp., 2000).

Karbamazepina oraz walproinian są rekomendowane jako monoterapia w epizodzie depresji w CHAD, ze względu na brak wystarczających dowodów na ich działanie przeciwdepresyjne.

W leczeniu epizodu depresyjnego w CHAD coraz większą uwagę zwraca się na możliwość stosowania atypowych neuroleptyków, które mogą stanowić leczenie II rzutu.

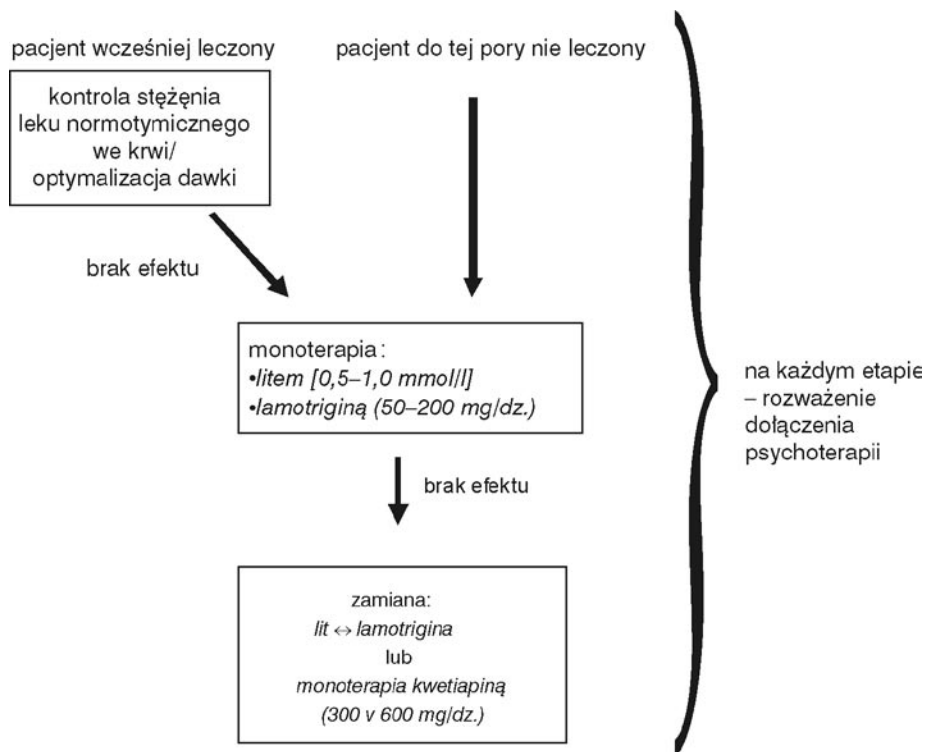
W dwóch dużych, randomizowanych badaniach, obejmujących zarówno pacjentów z rozpoznaniem CHAD typu I, jak i CHAD II, udowodniono skuteczność przeciwdepresyjną monoterapii kwetiapiną w dawce zarówno 300 mg/d, jak i 600 mg/d (Calabrese i wsp., 2005b; Thase i wsp., 2006).

Należy zaznaczyć, iż większość dotychczasowych badań skuteczności monoterapii w depresji dwubiegunowej obejmowała pacjentów z rozpoznaniem CHAD I. W związku z tym wnioskowanie dotyczące algorytmów terapii depresji dwubiegunowej w przebiegu CHAD typu II należy uznać za ograniczone i wymagające dalszych badań (Calabrese i wsp., 2005b; Manning, 2005).

W planowaniu leczenia pacjentów z lekkim/umiarkowanym epizodem depresyjnym w przebiegu CHAD można brać pod uwagę zastosowanie ustrukturuwanej psychoterapii krótkoterminowej (terapia poznawczo-behawioralna, interpersonalna), jednak w połączeniu z farmakoterapią. Celem takiego postępowania jest poprawa współpracy z pacjentem i redukcja czynników stresowych (Grunze i wsp., 2002).

W przypadku epizodu depresyjnego o głębokim nasileniu lub nieskuteczności opisanych powyżej strategii, postępowanie obejmuje optymalizację bądź rozpoczęcie leczenia lekiem normotymicznym (lit, walproinian, lamotrygina lub karbamazepina) w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym (Ryc. 3.). Sugeruje się, że węglan litu powinien być stosowany w dawkach niższych niż w monoterapii (poziom osoczowy 0.5–0.8 mmol/l) (Nemeroff i wsp., 2001). Należy zwrócić uwagę na możliwość zwiększenia metabolizmu niektórych leków przeciwdepresyjnych przez karbamazepinę, co może zmniejszać efektywność terapii. W związku z tym u pacjentów aktualnie nieleczonych lub o słabej odpowiedzi na karbamazepinę, sugeruje się włączenie innego leku normotymicznego. Połączenie karbamazepiny z lekiem przeciwdepresyjnym jest uzasadnione w przypadku wtrąconego epizodu depresyjnego u pacjentów dotychczas leczonych profilaktycznie karbamazepiną (Grunze i wsp., 2002).

Wybór leku przeciwdepresyjnego jest zależny od profilu objawów depresyjnych oraz tolerancji i bezpieczeństwa. W pierwszej kolejności należy zastosować lek z grupy SSRI, w drugiej kolejności moklobemid lub wenlafaksynę, pamiętając o więk-



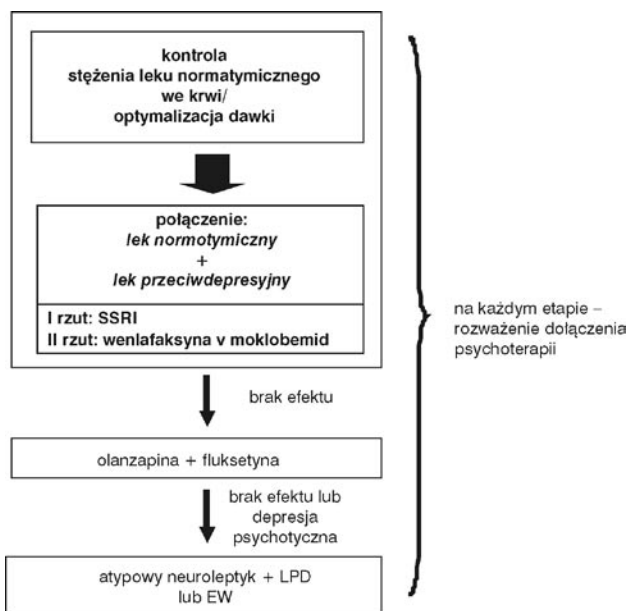
Rycina 2. Strategie postępowania farmakoterapeutycznego w przypadku epizodu depresji dwubiegunowej o mniejszym nasileniu

szym ryzyku zmiany fazy w przypadku tego ostatniego (Leverich i wsp., 2006). Stosowanie TLPD, mimo ich skuteczności, nie jest rekomendowane ze względu na ryzyko zmiany fazy.

Postępowaniem drugiego rzutu może być połączenie atypowego neuroleptyku z lekiem przeciwdepresyjnym. W dwóch randomizowanych wieloosrodkowych badaniach udowodniono skuteczność połączenia olanzapiny i fluoksetyny w leczeniu depresji dwubiegunowej (Brown i wsp., 2006; Tohen i wsp., 2003b).

W leczeniu głębokiego epizodu depresyjnego z objawami psychotycznymi rekomendowane jest połączenie leku przeciwdepresyjnego z atypowym neuroleptykiem lub zastosowanie zabiegów elektrowstrząsowych (EW) (Grunze i wsp., 2002). Zabiegi EW pozostają opcją terapeutyczną również u pacjentów z głęboką depresją dwubiegunową, oporną na inne strategie leczenia.

U pacjentów z depresją w przebiegu CHAD zalecane jest monitorowanie funkcji tarczycy, ze względu na częstą subkliniczną niedoczynność gruczołu tarczowego w tej grupie pacjentów, która istotnie zmniejsza skuteczność terapii lub spowalnia wystąpienie odpowiedzi terapeutycznej (Cole i wsp., 2002).



Rycina 3. Strategie postępowania farmakoterapeutycznego w przypadku:

- epizodu depresji dwubiegunowej o większym nasileniu,
- braku skuteczności monoterapii w epizodzie depresyjnym o mniejszym nasileniu