

STANISŁAW PUZYŃSKI

## 4. Postępowanie w depresji lekoopornej

Nie wszyscy chorzy, u których są stosowane leki przeciwdepresyjne, korzystają z dobrodziejstw farmakoterapii, bowiem nie u wszystkich przynosi ona oczekiwany efekt. Poprawę stanu zdrowia ocenianą za pomocą Skali Depresji Hamiltona w postaci zmniejszenia o 50% wyjściowej liczby punktów można uzyskać u 60–70% leczonych. Pierwsza kuracja w danym epizodzie przynosi w pełni satysfakcjonujący efekt w postaci remisji (czyli dłużej utrzymującego się stanu bezobjawowego z powrotem do przedchorobowego poziomu funkcjonowania) – jedynie u 20–30% leczonych. Jak podają O'Reardon i Amsterdam (2001) oraz Fagliolini i Kupfer (2003), około 30–40% chorych nie reaguje poprawą na pierwszą kurację przeciwdepresyjną (w danym epizodzie), 70–80% nie uzyskuje stanu pełnej poprawy (remisji), 20% nie powraca do zdrowia w okresie 2 lat, u 10% utrzymuje się przewlekły stan depresji mimo licznych interwencji farmakologicznych.

### 4.1. KRYTERIA LEKOOPORNOŚCI

W odniesieniu do osób, u których terapia farmakologiczna nie przynosi efektu stosowane jest określenie „lekooporność” (ang. „treatment-resistance”, „treatment-refractory”, „treatment non-response”). W piśmiennictwie można znaleźć około 15 różnych definicji lekooporności. Najczęściej stosowana jest definicja Helmchena (1991), mianowicie brak efektu terapeutycznego co najmniej dwóch adekwatnych (prawidłowo prowadzonych) kuracji przeciwdepresyjnych za pomocą leków o różnych mechanizmach działania. Niektórzy autorzy do tych kryteriów dołączają nieskuteczność elektrowstrząsów. Nawrót objawów tego samego epizodu (po krótkim okresie istotnej poprawy) traktują jako przejaw braku pożądanego efektu leczniczego. Thase i Rush (1997) wyodrębnili 5 typów (stadiów) lekooporności.

### 4.2. PRZYCZYNY I UWARUNKOWANIA LEKOOPORNOŚCI

Nie każdy stan depresyjny, w którym zawiodły leki przeciwdepresyjne, należy uznać za „lekooporny”. Część wiąże się z „lekoopornością rzekomą”, w której brak efektu terapeutycznego wynika z nieadekwatnej farmakoterapii (rodzaj leku, dawka, długość stosowania, *compliance*), interakcji

z innymi lekami stosowanymi u osoby leczonej, błędów diagnostycznych (mylne rozpoznanie depresji). Wykazano, że około 60% chorych zaliczanych do „lekoopornych” to osoby z lekoopornością rzekomą, przy czym ponad połowa przyjmuje nieadekwatne (zaniżone) dawki leków, często nieregularnie.

Mniejsza skuteczność leków przeciwdepresyjnych i lekooporność są uwarunkowane wieloma czynnikami, do których zalicza się m.in.:

- cechy kliniczne depresji i zaburzeń afektywnych (m.in. depresja atypowa, melancholiczna, psychotyczna),
- współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych (zaburzenia dystymiczne, lękowe, uzależnienia),
- cechy osobowości (neurotyczna, histrioniczna, dysocjalna, borderline),
- metabolizm leku i jego farmakodynamika (szybkie i wolne metabolizowanie leku),
- interakcje leków, które stosuje chory,
- obecność niektórych schorzeń somatycznych i neurologicznych (niedoczynność i nadczynność tarczycy, cukrzyca, choroby narządu krążenia, niedobór kwasu foliowego, wit. B<sub>12</sub> i in.),
- zmiany organiczne o.u.n, zwłaszcza typu zanikowego,
- czynniki podtrzymujące depresję: zła sytuacja socjalna, środowiskowa (osamotnienie, izolacja w środowisku), konflikty w małżeństwie, w miejscu pracy,
- niektóre czynniki demograficzne (m.in. podeszły wiek).

Nieodzownym warunkiem sukcesu terapeutycznego jest właściwy sposób prowadzenia kuracji przeciwdepresyjnej, określane skrótowo jako „adekwatna terapia”, która obejmuje:

- właściwy lek dla danego chorego (rodzaj depresji, typ choroby afektywnej, ograniczenia, przeciwwskazania),
- terapeutyczna dawka (ekwiwalent 250–300 mg imipraminy), przy czym niektórzy autorzy proponują uzyskanie poziomu terapeutycznego leku we krwi,
- 6–8 tygodni stosowania dawek terapeutycznych,
- *compliance*, zwłaszcza pewność, że pacjent przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami (ponad 50% chorych tego nie czyni).

Do najczęstszych błędów popełnianych w toku farmakoterapii depresji i ważniejszych przyczyn nieskuteczności leków przeciwdepresyjnych należą:

- stosowanie niewłaściwych leków przeciwdepresyjnych (ściślej – niewłaściwie dobranych),
- stosowanie niewłaściwych (najczęściej zbyt małych) dawek leków przeciwdepresyjnych,
- stosowanie leku zbyt krótko, przedwczesne zakończenie leczenia przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów depresji,
- pomijanie w procesie terapii depresji oceny stanu somatycznego i występujących schorzeń, stosowanych w związku z tym leków oraz interakcji,
- ograniczanie się wyłącznie do farmakoterapii, pomijanie czynników psychologicznych podtrzymujących depresję i pomocy psychoterapeutycznej.

#### 4.3. POSTĘPOWANIE W DEPRESJACH LEKOOPORNYCH

Bauer i wsp. (2002a; 2002b; 2003) oraz inni autorzy, m.in. Boyer i Bunt (2001), w rozdziale poświęconym terapii depresji lekoopornej wymieniają cztery podstawowe zasady pomocy chorym z depresją, u których zawodzi stosowany lek przeciwdepresyjny. Są to: „wait” (z optymalizacją stosowanego postępowania leczniczego), „change”, „augment” oraz „combine”. Te cztery sposoby postępowania są uwzględniane we wszystkich zasadach i algorytmach terapii depresji lekoopornej opublikowanych w ostatnich latach. Mianowicie są to:

- „optymalizacja” stosowanej kuracji farmakologicznej,
- potencjalizacja działania stosowanego leku,
- terapia kombinowana (leczenie skojarzone) obejmująca:
  - dwa leki przeciwdepresyjne,
  - lek przeciwdepresyjny + neuroleptyk,
- zmiana leku przeciwdepresyjnego na:
  - inny lek przeciwdepresyjny,
  - lek przeciwpsychotyczny, wykazujący działanie przeciwdepresyjne,
  - elektrowstrząsy.

#### 4.4. OPTIMALIZACJA STOSOWANEJ KURACJI LEKIEM PRZECIWDPRESYJNYM

Celem działań określanych skrótowo nazwą „optymalizacja” jest maksymalne wykorzystanie potencjalnych właściwości terapeutycznych stosowanego leku. W tym celu należy:

- ustalić czy chory przyjmuje lek zgodnie z zaleceniem,
- ustalić czy stosowana dawka dobowo mieści się w „oknie terapeutycznym” i ewentualnie okre-

ślić poziom leku we krwi (dotyczy to głównie TLPD),

- wydłużyć czas stosowania dawek terapeutycznych do 6–8 tygodni,
- podwyższyć dawkę leku do maksymalnej (uwzględniając przeciwwskazania i tolerancję leku).

Podwyższenie dawki dobowej jest w pełni uzasadnione, gdy stosowano subterapeutyczne dawki leku (nie mieszczące się w tzw. oknie terapeutycznym) lub, gdy poziom leku we krwi wskazuje na taką możliwość. Stosowanie dawek maksymalnych jako zasady (prawdopodobnie celowe u niektórych chorych) nie znajduje wsparcia w badaniach kontrolowanych (brak takich badań) (Adli i wsp., 2005; Corruble i Guelfi, 2000).

Inne działania zmierzające do „optymalizacji” terapii obejmują:

- określenie typu metabolizmu leku przeciwdepresyjnego (np. test z debrizochiną) i stosowne skorygowanie dawki leku,
- ocenę możliwych interakcji leku przeciwdepresyjnego z innymi lekami stosowanymi u pacjenta,
- ocenę stanu tarczycy (w przypadku niedoczynności suplementacja hormonalna),
- określenie poziomu witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego (w przypadku niedoboru, uzupełnienie witamin).

#### 4.5. POTENCJALIZACJA DZIAŁANIA STOSOWANEGO LEKU PRZECIWDPRESYJNEGO

W piśmiennictwie są opisy ponad 50 różnych prób wzmaganie działania leków przeciwdepresyjnych, określanego za pomocą takich angielskojęzycznych terminów, jak: „augmentation”, „potentiation”, „acceleration”, „sensitisation”. Badania dotyczyły głównie depresji nawracającej oraz pierwszych w życiu epizodów, natomiast mało jest danych na temat zaburzeń dwubiegunowych. Z opublikowanych prac wynika, że w badaniach stosowano różnorodne kryteria lekooporności, zaś najczęściej stosowanym kryterium poprawy (efektu potencjalizacji) jest, coraz częściej oceniana krytycznie, 50% redukcja wyjściowej liczby punktów Skali Hamiltona lub Skali Montgomery-Åsberg, przy czym oceny dotyczą najczęściej efektów krótkoterminowych.

W sposób metodologicznie poprawny zweryfikowano jedynie kilka metod. Zwraca jednocześnie uwagę mała porównywalność badań kontrolowanych dotyczących określonej metody, brak badań porównawczych poszczególnych metod oraz brak wielostronnej analizy uwarunkowań lekooporności,

zarówno biologicznych, jak też psychologicznych i środowiskowych, częste zawężenie pola widzenia do jednej zmiennej, którą jest lek.

W zmodyfikowanej tabeli z opracowania Bauera i wsp. (2002) zestawiono kilkanaście sposobów wzmagania efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych, z uwzględnieniem oceny ich skuteczności opartej o zasady „evidence based medicine” (EBM). Wynika z niej, że jedynie nieliczne zweryfikowano w sposób w pełni wiarygodny. Należy do nich dołączenie węglanu litu do stosowanego leku.

**Tabela 1.** Metody potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego (częściowo, wg Bauer i wsp., 2002a)

I.	leki wywierające wpływ psychotropowy	
	węglan litu	A
	karbamazepina	C
	walproinian	C
	lamotrygina	C
	pindolol	C
	bupiron	C
	amfetamina, metylofenidat	C
	bromokryptyna	C
	pergoli	C
	amantadyna	C
	pramipexol	C
	modafinil	C
	rezerpina	C
	olanzapina, risperidon	C
	leki przeciwpsychotyczne klasyczne	C
II.	środki hormonalne	
	trijodotyronina ( $t_3$ )	B
	L-tyroksyna ( $t_3$ )	C
	estrogeny (u kobiet)	C
	dehydroepiandrosteron (dhea)	C
III.	inne leki	
	ketokonazol, metyrapon	C
	L-tryptofan	C
	kwas foliowy	C
	kobalamina	C
IV.	inne metody	
	elektrowstrząsy	A
	stymulacja magnetyczna przezczaszkowa	C
	stymulacja n. błędnego	D

Znaczenie symboli: A – działanie udowodnione, B – działanie wysoce prawdopodobne,

C – skuteczność metody wymaga potwierdzenia w badaniach kontrolowanych, D – opisy kazuistyczne.

### Węglan litu

Korzystny efekt terapeutyczny można uzyskać u około połowy „chorych lekoopornych”, niekiedy bardzo szybki (1–2 doby) (Pużyński, 2005). Lepsze

wyniki obserwowano u osób w wieku średnim, gorsze – w podeszłym. Pożądaną poziom litu we krwi powinien przekraczać 0,4 (0,4–0,8) mEq/litr, dawki leku przeciwdepresyjnego mieścić się w oknie terapeutycznym, długość stosowania: 2–4 tygodnie. Po uzyskaniu poprawy (remisji) – część autorów zaleca kontynuowanie takiej złożonej kuracji do 1 roku. Omawiany sposób wzmagania efektu przeciwdepresyjnego uchodzi za metodę w pełni bezpieczną. Tolerancja w wieku średnim jest dobra lub bardzo dobra, w wieku podeszłym – gorsza. Przy łączeniu litu z SSRI może wystąpić zespół serotoninowy, o czym świadczą opisy kazuistyczne.

### Trójiodotyronina ( $T_3$ )

Potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą trójiodotyroniny jest uwzględniana w części standardów i algorytmów leczenia depresji (Pużyński, 2005b). Zakres stosowanych dawek trójiodotyroniny mieści się w przedziale 25–50  $\mu\text{g}$ /dziennie, długość stosowania: kilka (2–4) tygodni. W porównaniu z potencjalizacją za pomocą węglanu litu, metoda z  $T_3$  wiąże się ze znaczną częstością występowania objawów niepożądanych. Są to m.in. lęk, niepokój, bezsenność, tachykardia, są też opisy zaburzeń rytmu serca, u osoby w wieku podeszłym opisano tyreotoksykozę.

### Pindolol

Badania dotyczą głównie potencjalizacji działania terapeutycznego SSRI (Pużyński, 2005b). Przy ocenie krótkoterminowej (2 tygodnie) wyniki są zachęcające, po 6 tygodniach – dane sprzeczne (jedynie w połowie przeprowadzonych badań potwierdzono efekt potencjalizujący). Metodę należy uznać za niezawierzoną, która wymaga dalszych badań. Stosowane dawki pindololu – trzy razy dziennie po 2,5 mg, są zdaniem części autorów zbyt małe do uzyskania optymalnego efektu, jednak przy dawkach większych pojawia się problem niekorzystnego wpływu na narząd krążenia. Mechanizm działania pindololu jest wiązany ze zwiększaniem neuroprzebieżności serotonergicznego (lek oprócz działania podstawowego, którym jest blokowanie receptora adrenergicznego-beta, jest agonistą autoreceptorów somatodendrycznych 5HT<sub>1A</sub>).

### Buspiron

Zapoczątkowane przez Jacobsena (1991) badania potencjalizacji działania terapeutycznego SSRI za pomocą buspironu są kontynuowane w małych grupach chorych. Wyniki nie są jednoznaczne, wymagają potwierdzenia (Appelberg i wsp., 2001;

Omdler i Tural, 2003). Stosowane dawki buspironu mieszczą się w przedziale 20–50 mg/dziennie, optymalna długość stosowania ma wynosić 3 tygodnie.

### **Leki przeciwpadaczkowe**

Badane są głównie leki stosowane (lub potencjalnie przydatne) w profilaktyce zaburzeń dwubiegowych: karbamazepina, walproinian, lamotrygina, a również tiagabina, gabapentyna, levetiracetam, topiramet, zonisamid. Dotychczas brak jest szerszych badań kontrolowanych, które uprawniałyby do rekomendowania określonego leku jako przydatnego w potencjalizacji efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych, jednak wydaje się, że najwięcej danych wskazuje na przydatność lamotryginy w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji (badania prowadzone w małych grupach chorych wymagają potwierdzenia).

### **Kwas foliowy i kobalamina (witamina B<sub>12</sub>)**

Próby potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych za pomocą tych witamin wynikają z obserwacji klinicznych, które wskazują, że stany niedoboru kwasu foliowego i kobalaminy często wiążą się z gorszymi wynikami farmakoterapii depresji, zaś wyrównanie niedoboru może wyraźnie poprawiać wyniki leczenia (dotyczy to ma również chorych lekoopornych z prawidłowym poziomem obu substancji we krwi). Markerem stanów niedoborowych jest podwyższony poziom homocysteiny w osoczu. Omawiana metoda wzmaganie efektu terapeutycznego wymaga dalszych badań, dotyczy to również sugerowanego przeciwdepresyjnego działania kwasu foliowego (Coppen i Bolland-Guaille, 2005; Papakostas i wsp., 2004; Paul i wsp., 2004; Taylor i wsp., 2004).

### **Leki psychostymulujące, dopaminergiczne**

Łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych i psychostymulujących typu amfetaminowego należy historycznie do najstarszych prób potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego, brak jest jednak badań kontrolowanych (Carlson i wsp., 2004; Price i wsp., 2001). W badaniach otwartych w małych grupach chorych oceniano m.in. takie połączenia, jak dekstroamfetamina + TLPD, metylfenidat + TLPD lub SSRI lub wenlafaksyna. Działanie takich połączeń jest raczej doraźne: w postaci zmniejszenia zahamowania psychoruchowego, ogólnegożywienia, lepszego kontaktu. Obserwowane objawy niepożądane obejmują: lęk, niepokój, bezsenność, pobudzenie ruchowe, zaostrenie objawów psychotycznych.

Z nowszych badań wymienić należy próby wykorzystania modafinilu, leku stosowanego w zespołach nadmiernej senności, który wykazuje cechy wpływu psychostymulującego. Zachęcające próby potencjalizacji działania SSRI u chorych lekoopornych wymagają potwierdzenia (Pużyński, 2005). Stosowane dawki modafinilu wynoszą do 200 mg na dobę. Obserwowane objawy niepożądane: nudności, zawroty i bóle głowy, wysychanie jamy ustnej.

Śród leków wykazujących wpływ dopaminergiczny obecnie prowadzone badania w małych grupach chorych dotyczą m.in.: amantadyny oraz pramipeksolu (agonisty receptorów D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) w połączeniu z różnymi lekami przeciwdepresyjnymi. Mają one charakter pilotażowy, zachęcające wyniki wymagają potwierdzenia (Pużyński, 2005).

## **4.6. ZMIANA LEKU PRZECIWDEPRESYJNEGO NA INNY LEK PRZECIWDEPRESYJNY**

Jest prawdopodobnie najczęściej stosowanym podejściem terapeutycznym, niekiedy przedwczesnym (przed wykorzystaniem innych możliwości). Większość autorów jest zgodna, że należy zamieniać lek nieskuteczny na lek przeciwdepresyjny o innym mechanizmie działania ( $\uparrow 5HT \rightarrow \uparrow NA$  i odwrotnie) lub na lek o szerokim profilu działania farmakologicznego (tzw. dual action:  $\uparrow NA$  i jednocześnie  $\uparrow 5HT$ ). Przy podejmowaniu decyzji należy jednak uwzględnić, że nieskuteczność jednego leku nie musi oznaczać zawsze braku skuteczności innego z tej samej grupy farmakologicznej (Bauer i wsp., 2002a, Pużyński, 2005).

## **4.7. STOSOWANIE JEDNOCZESNE DWÓCH LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH**

Opisano kilkanaście różnorodnych kombinacji leków przeciwdepresyjnych, stosowanych w depresjach lekoopornych. Najczęściej są to połączenia dwóch leków o różnych mechanizmach działania, rzadziej o mechanizmie zbliżonym (Bauer i wsp., 2002a; 2002b; Pużyński, 2005). Do wymienianych w piśmiennictwie kuracji złożonych należą następujące połączenia dwóch leków przeciwdepresyjnych: SSRI + TLPD (najczęściej dezipramina), SSRI + bupropion, SSRI + reboksetyna, SSRI + mirtazapina lub mianseryna, SSRI + wenlafaksyna\*, SSRI + nefazodon\* lub trazodon\*, SSRI + SSRI\*, TLPD + trazodon, TLPD + mianseryna, TLPD (amitriptylina) + IMAO nieselektywne. Przeważają doniesienia o wynikach dobrych lub zachęcających, jednak wszystkie wymagają potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach kontrolowanych.

#### 4.8. LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE W TERAPII DEPRESJI

Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji są często stosowane w leczeniu depresji (w tym depresji lekoopornej), przy czym postępowanie takie wynika bardziej z doświadczeń, których dostarcza praktyka kliniczna, niż kontrolowane badania naukowe przydatności tej grupy leków w terapii zaburzeń depresyjnych. Leki przeciwpsychotyczne są stosowane w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi lub w monoterapii (Pużyński, 2005). W tym pierwszym przypadku celem terapii kombinowanej jest:

- poszerzenie zbyt wąskiego profilu działania psychotropowego leków przeciwdepresyjnych (najczęściej TLPD), taka terapia jest stosowana głównie w depresjach psychotycznych, z dużym lękiem, niepokojem;
- wzmocnienie działania przeciwdepresyjnego TLPD poprzez:
  - mechanizmy farmakodynamiczne,
  - mechanizmy farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu TLPD).

Spośród leków przeciwpsychotycznych I generacji (klasycznych neuroleptyków) w monoterapii depresji znajdują zastosowanie: chlorprotiksen, sulpiryd, perazyna, lewomepromazyna, niekiedy małe dawki (0,5–1,5 mg) fluanksolu. Znaczenie tioridazyny, dawniej szeroko stosowanej, wyraźnie zmalało, głównie ze względu na niekorzystny wpływ na narząd krążenia (zwłaszcza na przewodnictwo w mięśniu sercowym).

W terapii skojarzonej depresji psychotycznych oraz stanów depresyjnych z dużym lękiem i niepokojem wciąż są stosowane takie połączenia, jak: amitriptylina + perazyna, amitriptylina + perfenazyna (preparat Limbitrol), imipramina + perazyna. W leczeniu depresji lekoopornych znaczenie tych połączeń jest mniejsze, ze względu na ryzyko późnych dyskinez u chorych dwubiegunowych, możliwość potencjalizacji działania cholinolitycznego, kardiotoksycznego.

Systematycznie wzrasta pozycja leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w terapii depresji (Corya i wsp., 2003; Kennedy i Lam, 2003; Möller, 2005; Shelton i wsp., 2001; Worthington i wsp., 2005; Vieta i wsp., 2001), chociaż liczba badań kontrolowanych jest wciąż zbyt mała do wiążących opinii i uogólnień. Zachęcające wyniki dotyczą m.in. kłozapiny, olanzapiny i kwetiapiny, które u części leczonych mogą wykazywać wpływ przeciwdepresyjny. Cecha ta może okazać się wysoce przydatna w terapii depresji lekoopornych, m.in. u chorych dwubiegunowych, czy u osób z przebiegiem *rapid cycling*.

Wciąż nieliczne badania kontrolowane wskazują na możliwość potencjalizacji efektu terapeutycznego niektórych leków przeciwdepresyjnych II generacji, przydatne w depresjach lekoopornych. Do takich użytecznych połączeń, ale wymagających dalszych badań weryfikacyjnych należą: fluoksetyna + olanzapina, fluwoksamina + risperidon (przyspieszanie efektu terapeutycznego), citalopram + kwetiapina, citalopram + risperidon, sertralina + ziprasidon, SSRI (różne) + aripiprazol.

#### 4.9. ELEKTROWSTRZĄSY (EW)

Pozycja elektrowstrząsów w terapii lekoopornych stanów depresyjnych jest od wielu lat ustalona. Jak stwierdza wybitny znawca tej terapii Max Fink (2001) – dużą skuteczność EW można uznać za udowodnioną (dobry rezultat u 50–70% wcześniej leczonych dotychczas nieskutecznie TLPD lub lekami przeciwdepresyjnymi II generacji). Do szczególnych wskazań EW należą: depresja psychotyczna, depresja z cechami melancholicznymi, depresja z tendencjami samobójczymi, depresja z dużym zahamowaniem ruchowym.

Elektrowstrząsy mogą być stosowane na każdym etapie terapii depresji lekoopornej (w zależności od wskazań) (Bauer i wsp., 2002a; 2002b; Grunze i wsp., 2002; Pużyński i wsp., 2004; Pużyński, 2005). Preferowane są zabiegi dwustronne, w ramach monoterapii. Po zakończeniu kuracji celowe jest kontynuowanie terapii za pomocą leku przeciwdepresyjnego.

#### 4.10. DEPRESJA LEKOOPORNA W PRZEBIEGU ZABURZEŃ DWUBIEGUNOWYCH

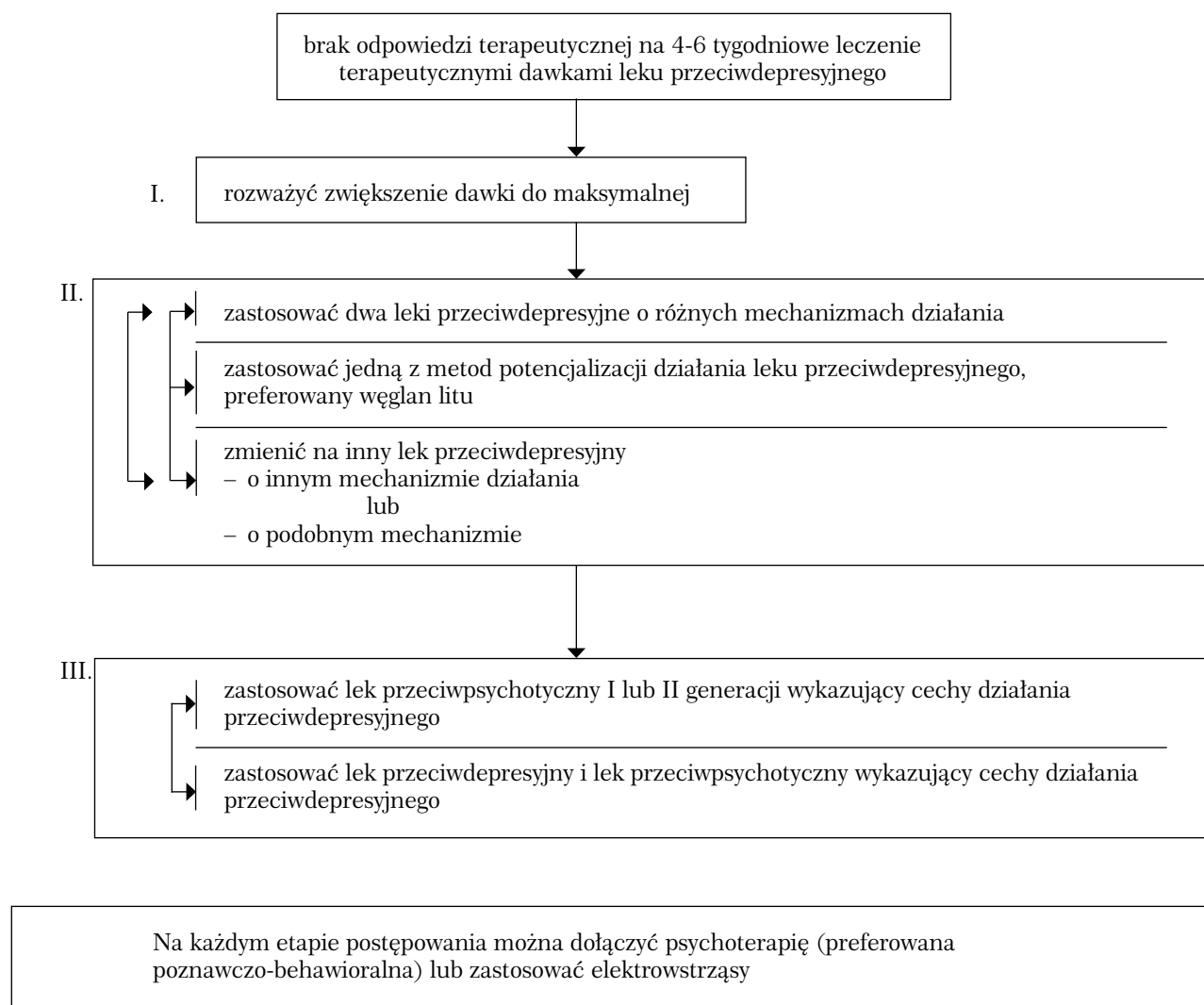
Omówione dotychczas metody farmakologicznej pomocy chorym (te sprawdzone, jak również eksperymentalne) dotyczą głównie stanów depresyjnych występujących w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub pierwszego w życiu epizodu chorobowego. Liczba i zakres badań dotyczących takiego postępowania w „depresjach dwubiegunowych” są nieporównywalnie mniejsze. Nie opracowano dotychczas sprawdzonych i szerzej akceptowanych zasad postępowania w takich sytuacjach. Wszyscy autorzy zajmujący się tym problemem kończą swoje opracowania wnioskiem, iż sprawa wymaga dalszych badań.

W obecnym stanie wiedzy jest trudno formułować jednoznaczne zalecenia, można jedynie przedstawiać propozycje postępowania, które wymagają krytycznej oceny oraz weryfikacji. Oto niektóre z nich (wg Gao i wsp., 2005; Gitlin, 2006; Goldberg

i Ghaemi, 2005; Grunze i wsp., 2002; Pużyński, 2005b):

1. Należy co prawda zachować ostrożność w stosowaniu leków przeciwdepresyjnych (zwłaszcza trójpierścieniowych) ze względu na możliwość zmiany fazy depresyjnej w maniakalną i pogorszenie naturalnego przebiegu choroby, jednak postępowanie w tym zakresie należy indywidualizować, są bowiem chorzy, u których omawiana grupa leków może przynieść efekt terapeutyczny bez ryzyka pogorszenia stanu klinicznego (Möller, 2000; Ostacher, 2006). Większość autorów jest zgodna co do tego, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy łączyć z lekami normotymicznymi, zwłaszcza z węglanem litu, co może nie tylko zmniejszać ryzyko zmiany fazy ale również wzmacniać efekt terapeutyczny tych pierwszych (Gitlin, 2006; Goldberg i Ghaemi, 2005; Grunze i wsp., 2002).
2. Druga opcja to stosowanie niektórych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, w monoterapii lub w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji (Gao i wsp., 2005; Keck, 2005, Nierenber i wsp., 2006, Pużyński, 2006). Do tego celu są przydatne m.in. olanzapina, kwetiapina, kłozapina.
3. Trzecia grupa propozycji obejmuje stosowanie leków normotymicznych w monoterapii: węglanu litu lub leków przeciwpadaczkowych. Jak wspomniano – leki normotymiczne można łączyć z lekami przeciwdepresyjnymi. Niektórzy autorzy wskazują na szczególną przydatność lamotriginy (Nierenber i wsp., 2006).
4. Czwarty sposób to elektrowstrząsy, które mogą być zastosowane na każdym etapie utrzymywania się stanu depresyjnego (Fink, 2001; Grunze i wsp., 2002).

**Tabela 2.** Algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku nieskutecznego leczenia epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub pierwszego w życiu epizodu depresji (częściowo wg Bauer i wsp., 2007)



**Tabela 3.** Algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku nieskuteczności leczenia epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych