

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

STANISŁAW PUZYŃSKI

Leki przeciwdepresyjne – fakty i kontrowersje (refleksje w związku z półwieczem nowoczesnej farmakoterapii depresji)*

Antidepressants – facts and controversy

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Klasyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), wciąż zaliczane do podstawowych w terapii depresji – są nazywane przez farmakologów „brudnymi” ze względu na ich złożony („nieczysty”) mechanizm działania, związany z wpływem na kilka typów neuroprzekaźnictwa. Liczne objawy niepożądane wiążą się z takim złożonym działaniem. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że podstawowe TLPD wykazują dużą skuteczność działania, imipramina jest wciąż punktem odniesienia („złoty standard”) przy ocenie nowych leków. Jednym z podstawowych kierunków rozwoju współczesnej psychofarmakologii depresji jest dążenie do uzyskania leków wykazujących selektywne działanie na neuroprzekaźnictwo, a ściślej – wywierających wpływ na jeden, określony układ (NA lub 5HT). Wdrożenie do praktyki klinicznej takich leków wiąże się z pytaniem o podstawowe mechanizmy działania przeciwdepresyjnego, patogenezę depresji (który układ neuroprzekaźnikowy jest zaburzony: NA czy 5HT) oraz skuteczność środków wzmagających selektywnie określony typ neuroprzekaźnictwa. Jak dotychczas problemy te nie zostały wyjaśnione, zaś dane z piśmiennictwa są sprzeczne. Nie ulega też wątpliwości, że leki przeciwdepresyjne o działaniu selektywnym są bezpieczniejsze niż TLPD, nie jest jednak jasne czy równie skuteczne. Pewne nadzieje na rozstrzygnięcie spornych problemów wiąże się z wdrażaniem do praktyki klinicznej leków przeciwdepresyjnych wywierających działanie zarówno na układ NA jak też 5HT, lecz wolnych od wpływu na inne rodzaje neuroprzekaźnictwa (DA, ACh, receptory H_1 i H_2).

Autor wskazuje na potrzebę rzetelnej oceny wpływu leków przeciwdepresyjnych (krótkoterminowego i długoterminowego) na przebieg zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (indukowanie zmiany i przebiegu rapid cycling), ryzyka samobójstwa w pierwszej fazie leczenia.

W pracy omówiono aktualne, często sporne problemy związane z badaniem klinicznym leków przeciwdepresyjnych. Do takich problemów należą m.in. kryteria oceny efektu terapii (50% redukcja liczby punktów Skali Depresji Hamiltona nie oznacza satysfakcjonującego efektu terapeutycznego, powinien to być stan remisji) oraz długość farmakoterapii (okres 4-6 tygodni jest zbyt krótki dla rzetelnej oceny). Autor krytycznie odnosi się do niektórych zagadnień związanych z farmakoekonomią terapii przeciwdepresyjnej, zwraca uwagę, że bywa ona nadużywana przez przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego.

SUMMARY

In the 50th anniversary of implementation to the clinical practice imipramine – first TCA antidepressant – author analyzed positive and controversial problems related to first and second generation of antidepressants.

Classical tricyclic antidepressants (TCA), still regarded as essential in the treatment of depression, are called by pharmacologists “dirty” due to the complex (not “clean”) mechanism underlying action of these drugs, involving several types of neurotransmission. Numerous side effects are connected with such a complex action. It should be noted that basic TCAs are characterized by a considerable effectiveness, so that imipramine is still used as a reference drug (a “golden standard”) in the evaluation of new drugs efficacy. One of major directions in the development of contemporary psychopharmacology of depression is to synthesize drugs showing a selective effect on neurotransmis-

* w opracowaniu wykorzystano fragmenty innych prac autora, poz. piśmiennictwa: 29-33

sion, affecting a single, specific system (NA or 5HT). Implementation of such drugs in the clinical practice involves a number of questions, concerning: mechanisms underlying their antidepressant action, pathogenesis of depression (i.e. which of the two neurotransmission systems is changed: NA or 5HT), and effectiveness of drugs selectively enhancing a specific type of neurotransmission. These problems have not been elucidated so far, and research findings reported in the literature are inconsistent. Undoubtedly, antidepressants with selective action are safer than TCAs – however, it is not clear yet whether they are equally effective. It can be hoped that these controversial problems may be settled due to the implementation in clinical practice of antidepressants affecting both the NA and 5HT systems, but having no influence on other types of neurotransmission (DA, ACh, H₁ and H₂ receptors).

Among controversial problems need further investigation author indicates: short and long term influence of antidepressants on the course of bipolar disorder (f.ex. induce switching depression of mania, rapid cycling course), increase the risk of suicide during the first days of treatment.

This paper discusses actual, often controversial, problems related to clinical investigations of antidepressants. Such problems include criteria of results evaluations (50% reduction of pretreatment number of point in the Hamilton Depression Rating Scale is not satisfactory from clinical point of view, this criterion could be replaced by remission), duration of treatment (4-6 weeks observation period is too short for adequate evaluation of treatment effects). Author critically evaluate some aspects pharmacoeconomy and abuse of pharmacoeconomy by pharmaceutical industry.

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne I i II generacji, pozycja w terapii depresji, mechanizmy działania, ryzyko zmiany fazy, ryzyko samobójstwa, kryteria oceny efektu przeciwdepresyjnego, problemy farmakoekonomii leków przeciwdepresyjnych.

Key words: antidepressants I and II generation, position in pharmacotherapy of depression, mechanisms of action, risk of switch depression to mania, risk of suicide, evaluation of antidepressant effect, problems of pharmacoeconomy of antidepressants.

W 2007 roku minie 50 lat od publikowania pracy R. Kuhna (22) na temat przeciwdepresyjnego działania imipraminy (preparat G 22355), pierwszego trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego, którego wprowadzenie do leczenia psychiatrycznego zapoczątkowało nową erę w terapii depresji. W najbliższym czasie minie również pół wieku od ukazania się pierwszych prac dotyczących przeciwdepresyjnego działania iproniazylu (1, 21) – pierwszego przedstawiciela grupy inhibitorów MAO. Właściwości farmakologiczne tych leków (45) stały się podstawą monoaminergicznych hipotez patogenezy depresji (8, 23, 35).

Wprowadzenie do leczenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz dynamiczny rozwój psychofarmakologii i psychofarmakoterapii depresji w sposób istotny zmieniły możliwości pomocy chorym depresyjnym (por. 33). Do najważniejszych wydarzeń należy zaliczyć:

- wydatne skrócenie okresu utrzymywania się ciężkich zaburzeń depresyjnych,
- możliwość leczenia większości chorych z depresją w warunkach ambulatoryjnych,
- możliwość zapobiegania pojawiania się nowych epizodów zaburzeń depresyjnych nawracających,
- wydatne ograniczenie wskazań do stosowania elektrowstrząsów.

Wiele problemów dotyczących depresji jednak pozostało nierozwiązanych, pojawiły się też nowe:

- rozpowszechnienie samobójstwa w populacji chorych z depresją jest wciąż wysokie (15-25% chorych z depresją podejmuje próby samobójcze kończące się zgonem),
- 25-40% chorych nie reaguje w sposób zadowalający na leki przeciwdepresyjne, przy czym szereg danych wskazuje, że liczba chorych „lekoopornych” zwiększa się, klinicyści nie są w stanie udzielić w pełni efektywnej pomocy ok. 1/3 chorym z rozpoznaniem depresji,
- wciąż pozostaje niejasny wpływ leków przeciwdepresyjnych na przebieg zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (możliwość akceleracji nawrotów, zmiany fazy depresyjnej w maniakałną, pojawianie się przebiegu „rapid cycling”?),
- sprawą do końca niewyjaśnioną pozostaje możliwość prowokowania (wyzwalania?) działań samobójczych w toku farmakoterapii depresji.

W okresie mijającego 50-lecia zarejestrowano blisko 60 leków przeciwdepresyjnych, w tym:

- 23 nieselektywne inhibitory monoamin (leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe i inne o działaniu pokrewnym),
- 10 leków o ukierunkowanym działaniu na wychwyty monoamin (w tym selektywne inhibitory wychwyty 5HT),
- 12 inhibitorów MAO (w tym jeden selektywny IMAO-A),
- 8 leków o innych mechanizmach działania.

Niemal połowa zarejestrowanych leków nie spełniła oczekiwań z powodu niskiej skuteczności i/lub objawów niepożądanych i została wycofana z lecznictwa. Obecnie są zarejestrowane 33 leki przeciwdepresyjne (por. tab. 1), których miejsce w terapii depresji jest zróżnicowane i stanowi wypadkową szeregu złożonych czynników i procesów, są to mianowicie:

- wyniki badań przedrejestracyjnych i okołorejestracyjnych,
- wyniki długoterminowych obserwacji klinicznych po zarejestrowaniu leku,
- wiedza klinicystów o właściwościach terapeutycznych leku (źródła: podręczniki, publikacje w czasopismach, sympozja i konferencje) oraz tradycji terapeutycznej w danym kraju, regionie lub ośrodku,
- aktywność promocyjna producentów,
- zaangażowanie autorytetów klinicznych w promocję leku oraz opracowywane przez nich standardy terapii depresji,

- dostępność leku na rynku, zwłaszcza jego cena (istotne znaczenie przypada tu tzw. listom leków refundowanych).

Jak już wspomniałem, wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych miało nie tylko nader ważny wymiar praktyczny ale również istotne znaczenie teoretyczne. Koncepcje mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych zapoczątkowały dynamiczny rozwój badań patogenezy depresji, zachodzi przy tym sprzężenie zwrotne pomiędzy rozwojem obu działów wiedzy.

Mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych wciąż nie są w pełni poznane, podstawą ich klasyfikacji są opracowane przed wielu już laty koncepcje monoaminergiczne, zakładające, że patogeneza depresji wiąże się z deficytem neuroprzekaznictwa noradrenergicznego (NA) i/lub serotonergicznego (5HT) (8, 23, 35). W tabeli 1. zamieszczono klasyfikację leków przeciwdepresyjnych, której punktem wyjścia są wspomniane hipotezy.

Tabela 1. Klasyfikacja leków przeciwdepresyjnych – hipotetyczne mechanizmy działania*

<p>A. Inhibitory wychwytu monoamin (NA, 5HT, DA) Leki przeciwdepresyjne, których mechanizm działania jest wiązany głównie z hamowaniem wychwytu zwrotnego monoamin, pełniących rolę substancji neuroprzekaznikowych w o.u.n., głównie noradrenaliny (NA) i serotoniny (5HT). W grupie tej można wyodrębnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory wychwytu NA i 5HT nieselektywne (wywierające również wpływ na inne rodzaje neuroprzekaznictwa): amitriptylina amoksapina dezipramina dibenzepina doksepina dotiepina imipramina klomipramina lofepramina nortriptylina trimipramina • inhibitory wychwytu NA i 5HT (SNRI) niewywierające znaczącego wpływu na inne rodzaje neuroprzekaznictwa (względnie selektywne): milnacipran wenlafaksyna duloksetyna • inhibitory wychwytu NA (NRI): maprotylina reboksetyna • inhibitory wychwytu 5HT (SSRI): citalopram s-citalopram fluoksetyna fluwoksamina paroksetyna sertralina • inhibitory wychwytu NA i DA (NDRI): bupropion

<p>B. Leki głównie o receptorowych mechanizmach działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści receptora alfa₂: mianseryna • inhibitory wychwytu 5HT, blokujące receptor 5HT₂ (SARI): nefazodon trazodon • antagoniści receptorów adrenergicznych alfa₂, 5HT₂, 5HT₃: mirtazapina
<p>C. Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieselektywne, nieodwracalne: fenelzyna izokarboksazyd tranylcypromina • selektywne odwracalne (IMAO-A, RIMA): moklobemid
<p>D. Leki o innych mechanizmach działania: tianeptyna</p>

*Wg: Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. Instytut Psychiatrii i Neurologii, 2005

MIEJSCE STARYCH I NOWYCH LEKÓW W TERAPII DEPRESJI

Klasyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), są niekiedy nazywane przez farmakologów „brudnymi” ze względu na złożony mechanizm działania. Ta niehomogenna grupa leków wywiera wpływ na kilka układów neuroprzekaznikowych, mianowicie na układ NA, 5HT, ACh, DA, wykazuje też działanie przeciwhistaminowe (receptor H₁ i H₂). Warto jednocześnie podkreślić, że do końca nie jest jasne, jakie jest znaczenie tych złożonych mechanizmów działania dla efektu przeciwdepresyjnego. Nie jest wykluczone a nawet prawdopodobne, że wpływ cholinolityczny, który jest przyczyną niekiedy przykrych dolegliwości (wysychanie w jamie ustnej, nieostre widzenie) lub powikłań (napad jaskry, zatrzymanie moczu), może wzmacniać efekt przeciwdepresyjny, działanie na receptory histaminowe może być przyczyną przykrych, nadmiernej sedacji, jednak u chorych z lękiem i niepokojem – może wywierać wpływ uspokajający i pozwalać na uniknięcie stosowania leków anksjolitycznych.

Podstawowe TLPD wykazują dużą skuteczność terapeutyczną, są wciąż stosowane jako leki I rzutu w ciężkich zespołach depresyjnych (31, 54), zalecane w tzw. depresjach lekoopornych zwłaszcza w przypadku nieskuteczności leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji (15), imipramina jest punktem odniesienia („złoty standard”) przy ocenie nowych leków przeciwdepresyjnych.

Jednym z podstawowych kierunków rozwoju współczesnej psychofarmakologii depresji jest dążenie do uzyskania leków wykazujących selektywne działanie na neuroprzekaznictwo, a ściślej – wywierających wpływ na jeden, określony układ (NA lub 5HT). Wdrożenie do praktyki klinicznej takich leków (SSRI, NRI) wiąże się z pojawieniem podstawowych pytań i wątpliwości, mianowicie (10, 30, 41):

- co jest istotą działania przeciwdepresyjnego?
- który układ neurotransmisyjny jest włączony w mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych?
- czy jest to wyłącznie wpływ na układ serotoniner-giczny czy też noradrenergiczny?
- czy leki o selektywnym działaniu są równie lub bardziej skuteczne niż TLPD?
- czy jedna z wymienionych grup leków wykazuje istotną przewagę nad drugą?

Jak dotychczas problemy te nie zostały w pełni wyjaśnione, dane z piśmiennictwa zaś sprzeczne. Nie ulega też wątpliwości, że leki przeciwdepresyjne o działaniu selektywnym są bezpieczniejsze niż TLPD, nie jest jednak jasne – czy równie skuteczne. Pewne nadzieje na rozstrzygnięcie spornych problemów wiążą się z wdrażaniem do praktyki klinicznej leków przeciwdepresyjnych wywierających działanie zarówno na układ NA jak też 5HT (SNRI), lecz wolnych od wpływu na inne rodzaje neuroprzekaznictwa (DA, ACh, receptory H₁ i H₂). Ta grupa leków spełniałaby oczekiwania klinycystów, a jednocześnie i zastrzeżenia – zgłaszane pod

adresem TLPD (zbyt szeroki zakres działania, który jest przyczyną objawów niepożądanych, powikłań i przeciwwskazań) oraz wobec SSRI i NRI (zbyt wąski zakres wpływu na neuroprzeżywalność, który u części chorych prawdopodobnie jest przyczyną ograniczonej skuteczności). W przenośni – byłyby to trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wolne od tych cech ujemnych, które są przyczyną działań niepożądanych i ograniczeń w ich stosowaniu.

Dla praktyków podstawowe znaczenie ma odpowiedź na pytania:

- jakie są wskazania do stosowania SSRI oraz NRI i jakie są kryteria doboru chorych do stosowania obu grup leków?
- czy w przypadku niepełnej skuteczności lub nieskuteczności SSRI jest celowe stosowanie NRI i odwrotnie?
- czy jest celowe łączenie przedstawicieli obu grup leków przeciwdepresyjnych w celu uzyskania lepszego efektu terapeutycznego?

Na te podstawowe, z punktu widzenia teoretycznego oraz praktycznego, pytania wciąż nie ma wyczerpujących i w pełni satysfakcjonujących odpowiedzi.

METODOLOGIA BADANIA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH

Badania kliniczne leków przeciwdepresyjnych wiążą się ze złożonymi i trudnymi problemami metodologicznymi (por. 32, 39), które wynikają, głównie ze specyfiki zaburzeń depresyjnych:

- złożonej ich etiopatogenezy, w której czynniki ściśle biologiczne, psychologiczne oraz środowiskowe odgrywają znaczącą rolę i często współwystępują,
- dużego wpływu czynników psychologicznych na aktualny stan kliniczny, zwłaszcza wydarzeń życiowych w „podtrzymywaniu” objawów depresyjnych,
- znaczącego wpływu efektu placebo w toku terapii,
- występowania spontanicznych remisji u części chorych (głównie z zaburzeniami dwubiegunowymi).

Obowiązujące od kilkunastu lat nowe kryteria diagnostyczne depresji, zamieszczone w ICD-10 oraz DSM-IV, wywarły istotny wpływ na kliniczne badania leków przeciwdepresyjnych. Pojęcie diagnostyczne „depresja endogenna” (stosowane „prywatnie” przez licznych psychiatrów do dnia dzisiejszego) zostało zastąpione przez termin „epi-

zod depresyjny”, którego zakres znaczeniowy jest znacznie szerszy i obejmuje liczne inne (niż „endogenne”) stany depresji. Dla ocen klinicznych leków przeciwdepresyjnych ta nowa sytuacja ma znaczenie podstawowe, oznacza bowiem, że współczesne badania są prowadzone w niehomogennych grupach chorych, a zespół depresyjny typu endogenego przestał być punktem odniesienia przy ocenie działania przeciwdepresyjnego.

Od dawna utrzymuje się wyraźna dysproporcja w liczbie kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzanych w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych oraz zaburzeniach depresyjnych nawracających, na korzyść tych ostatnich. Dotyczy to zarówno skuteczności poszczególnych leków przeciwdepresyjnych (przeważa opinia, że jest gorsza w zaburzeniach dwubiegunowych), celowości oraz długości tzw. 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 chorych do badań, które z reguły wykluczają osoby z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych (głównie ze względu na możliwość spontanicznych remisji). Oznacza to, że współczesna wiedza kliniczna o lekach przeciwdepresyjnych dotyczy w znacznej mierze przydatności w depresjach nawracających oraz u chorych z pierwszymi w życiu epizodami depresyjnymi.

KRYTERIA OCENY EFEKTU PRZECIWDEPRESYJNEGO

Pierwszorzędne znaczenie dla oceny wartości terapeutycznej nowego leku przeciwdepresyjnego mają kryteria ewaluacji efektu leczniczego (39). Powszechnie stosowanym kryterium jest stopień redukcji wyjściowej liczby punktów w skalach oceny nasilenia depresji (najczęściej używane: Skala Depresji M. Hamiltona oraz Skala Montgomery-Åsberg). Umownie przyjęto, że zmniejszenie w toku leczenia co najmniej o połowę (50%) wyjściowej liczby punktów oznacza poprawę kliniczną, która uprawnia do zaliczenia osoby leczonej do grupy chorych, u których uzyskano pomyślny efekt terapeutyczny (grupa tzw. „responders”). Odsetek osób, które po upływie 6-tygodniowej (rzadziej po 8 tygodniach) kuracji zaliczono do takiej grupy, ma podstawowe znaczenie dla oceny wartości terapeutycznej badanego środka. Przy lekach uznanych za

wartościowe pod względem terapeutycznym odsetek ten zwykle przekracza 50% i jest zbliżony do uzyskanego przy leku porównawczym (standardowym). Przy ocenie rezultatów terapii jest również uwzględniony wynik w skali CGI (Clinical Global Impression), jednak zdaniem niektórych autorów (5) narzędzie to jest zbyt mało precyzyjne; jego stosowanie wiąże się z dużą dowolnością i subiektywizmem oceny. Na podkreślenie zasługuje fakt, że odsetek pełnych remisji stwierdzany w toku 6-tygodniowego stosowania leków przeciwdepresyjnych jest istotnie mniejszy i wyraźnie kontrastuje z wysokimi wskaźnikami „50% popraw”, mianowicie mieści się w przedziale 20-40% (9, 38).

Coraz więcej psychiatrów zajmujących się badaniem klinicznym leków zwraca uwagę na niską rzetelność dotychczas stosowanych kryteriów poprawy. Redukcja nasilenia objawów zespołu depresyjnego o połowę nie oznacza, że problemy zdrowotne związane z depresją przeminęły – często utrzymują się poronne zaburzenia nastroju, które są przyczyną cierpienia, oraz obniżenie spontanicznej aktywności, zdarza się też, że chory w stanie takiej „poprawy” popełnia samobójstwo.

Niemal wszystkie dostępne obecnie na rynku farmaceutycznym leki przeciwdepresyjne zapewniają wspomnianą poprawę stanu klinicznego u 50-70% leczonych. Informacja ta jest często wykorzystywana przez producentów do celów promocyjnych, mianowicie dowodzą, że ich produkt pod względem skuteczności w pełni dorównuje pozostałym, w tym lekom uznawanym za „złoty standard” (komparator) przy badaniu nowych środków o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym. Powołują się przy tym na różnorodne „metaanalizy”, których podstawą są wyniki badań uzyskane z zastosowaniem wspomnianych, dyskusyjnych kryteriów oceny efektu przeciwdepresyjnego.

W ostatnich latach opublikowano prace, których autorzy oceniają krytycznie dotychczas stosowaną metodę badań (37, 38, 39). Zwracają uwagę, że utrzymywanie się poronnych objawów zespołu depresyjnego jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, ryzyko pojawienia się zaburzeń depresyjnych o pełnym nasileniu klinicznym jest duże (9), celem leczenia depresji (podobnie jak innych schorzeń) powinno być zaś przywrócenie stanu zdrowia. W odniesieniu do zaburzeń psychicznych, w tym depresji, jest to stan remisji, tzn. okres w pełni wolny od objawów chorobowych (2, 4, 14, 18, 19, 20, 34, 40). Remisja bywa określana „nowym standardem” efektywności farmakoterapii depresji (2, 19, 28), który powinien zastąpić dotychczasową „50% popra-

wę” stanu zdrowia. Wydaje się, że takie stanowisko jest zgodne z oczekiwaniami licznych psychiatrów-praktyków, rozczarowanych wynikami stosowania niektórych nowych leków przeciwdepresyjnych promowanych jako leki bardzo skuteczne.

Wątpliwości budzi czas trwania próby klinicznej, zwykle ograniczony do 6 tygodni (głównie ze względów ekonomicznych). U części leczonych okres ten jest zbyt krótki do rzetelnej oceny efektu terapeutycznego; dotyczy to częstości i jakości poprawy, jak też jej trwałości, co może być przyczyną wyeliminowania leków potencjalnie przydatnych w terapii (3). W wytycznych Europejskiej Agencji Ewaluacji Produktów Medycznych (EMA) (2002) przedstawiono propozycję 8-12-tygodniowych badań, przynajmniej w odniesieniu do części chorych. Od wielu lat podnoszona też jest potrzeba długoterminowych badań kontrolowanych leków przeciwdepresyjnych (37).

ZABURZENIA AFEKTYWNE DWUBIEGUNOWE – INDUKOWANIE ZMIANY DEPRESJI W MANIĘ

Jak wspomniano, od dawna utrzymuje się wyraźna dysproporcja w liczbie kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzanych w stanach depresyjnych, w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych oraz zaburzeniach depresyjnych nawracających, na korzyść tych ostatnich. Dotyczy to zarówno skuteczności poszczególnych leków (przeważa opinia, że jest gorsza w zaburzeniach dwubiegunowych), oraz celowości i długości tzw. leczenia utrwalającego poprawę.

Celowość stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii nawrotów depresji występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych budzi wątpliwości ze względu na sugerowany (ale wciąż nie w pełni dowiedziony) ujemny wpływ tej grupy leków na przebieg choroby (zmiana fazy depresyjnej na maniakałną, zwiększenie liczby nawrotów). Poglądy takie znajdują odbicie we współczesnych zasadach leczenia zaburzeń afektywnych, których autorzy na ogół zgodnie zalecają: ograniczanie stosowania leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach dwubiegunowych do niezbędnego minimum, unikanie stosowania leków trójpierścieniowych, łączenie leków przeciwdepresyjnych z normotymicznymi, co ma chronić przed zmianą fazy depresyjnej w maniakałną (26, 31, 33, 42).

Autorzy amerykańskich standardów terapii zaburzeń dwubiegunowych zalecają maksymalne

ograniczenie stosowania omawianej grupy leków, szerokie wykorzystywanie właściwości terapeutycznych soli litu i innych leków normotymicznych. Autorzy standardów europejskich (w tym opracowanych w Polsce), są mniej rygorystyczni, uznają niezbędność stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii „depresji dwubiegunowej”, preferują przy tym leki drugiej generacji, przy których stosowaniu ryzyko zmiany fazy depresyjnej w maniakalną jest znacznie mniejsze niż przy lekach klasycznych (trójpierścieniowych).

Należy podkreślić, że wyniki badań tych zagadnień nie są jednoznaczne, a niekiedy wyraźnie sprzeczne. Dlatego też na uwagę zasługuje przegląd piśmiennictwa (42) obejmujący okres ponad 60 lat (1940-2004), którego autorzy dochodzą do wniosku, że dowody wskazujące na niebezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych u osób z zaburzeniami dwubiegunowymi nie są zbyt mocne i problem ten ze względu na jego wagę kliniczną, wymaga pilnie przeprowadzenia badań z grupą kontrolną. Opracowana przez Gijmsana i wsp. (14) metaanaliza 12 badań z randomizacją obejmująca łącznie 1 088 chorych, wykazała, że krótkoterminowe (leczenie epizodu) stosowanie leków przeciwdepresyjnych u osób z zaburzeniami dwubiegunowymi nie wiąże się z dużym ryzykiem zmiany fazy (10% – w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, 3,2% – w przypadku innych). Zdaniem autorów tej metaanalizy lekami pierwszego wyboru w terapii depresji występujących w chorobie dwubiegunowej powinny być SSRI lub inhibitory MAO. Należy jednocześnie podkreślić, że 75% chorych w badaniach objętych tą metaanalizą otrzymywało jednocześnie leki normotymiczne.

Dane z piśmiennictwa sugerują, że w szacowaniu ryzyka indukcji fazy maniakalnej przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi należy uwzględnić m.in.: nadużywanie substancji uzależniających lub uzależnienie od nich, wielokrotne stosowanie leków przeciwdepresyjnych w przeszłości, przebieg typu *rapid cycling*, objawy psychotyczne w obrazie klinicznym depresji, małą liczbą epizodów maniakalnych w przeszłości, typ depresyjny pierwszych epizodów w życiu. Przy obecnym stanie wiedzy żadnemu z analizowanych czynników nie można przypisać znaczenia predykcyjnego w ocenie ryzyka zmiany fazy w toku farmakoterapii depresji. Konieczne jest więc indywidualne podejście wobec każdej osoby leczonej, a szczególne znaczenie ma dokładna analiza dotychczasowego przebiegu choroby i okoliczności towarzyszących nawrotom.

ZABURZENIA AFEKTYWNE JEDNOBIEGUNOWE (DEPRESJA NAWRACAJĄCA)

Ugruntowaniu podlega celowość długoterminowego stosowania leków przeciwdepresyjnych, aby zapobiec nowym epizodom zaburzeń depresyjnych nawracających (por. 31, 33, 43). Decyzję o długoterminowym stosowaniu leków przeciwdepresyjnych należy zawsze rozważyć u osób, które przebyły trzy epizody depresji lub dwa w ciągu ostatnich 5 lat, albowiem prawdopodobieństwo pojawienia się u nich kolejnej depresji jest znaczne. Za celowością wdrożenia takiego postępowania przemawia współwystępowanie zaburzeń dystymicznych, utrzymywanie się poronnych zaburzeń afektywnych (subdepresji) po przeminięciu epizodu, początek choroby przed 30 rokiem życia, duże nasilenie przebytych epizodów, myśli i zamiary samobójcze, nadużywanie leków przeciwlękowych, nasennych i alkoholu, występowanie zaburzeń depresyjnych u krewnych pierwszego stopnia.

Nie ma wiarygodnych danych, które wskazywałyby, że jakikolwiek z zarejestrowanych leków przeciwdepresyjnych wykazuje istotną przewagę nad innymi w zakresie działania profilaktycznego, chociaż liczba tzw. badań kontrolowanych jest wciąż zbyt mała do oceny wartości poszczególnych leków. Większość autorów jest zgodna co do tego, że najlepiej stosować ten lek przeciwdepresyjny, który przyniósł efekt terapeutyczny w czasie ostatniego epizodu, jednak w praktyce nie zawsze jest to możliwe ze względu na tolerancję leku, objawy niepożądane (niekiedy uciążliwe dla chorego) oraz ryzyko interakcji z innymi lekami, niezbędnymi dla osoby leczonej. Nie ma szerszych badań dotyczących długości takiego postępowania profilaktycznego, chociaż doświadczenie kliniczne uczy, że nagłe jego przerwanie może się wiązać z nawrotem depresji.

Długoterminowe stosowanie leków przeciwdepresyjnych w celach profilaktycznych, chociaż jest dobrodziejstwem dla licznych chorych z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi, niekiedy może się wiązać z pogorszeniem przebiegu choroby – zwiększeniem liczby nawrotów, pojawieniem się przewlekłej subdepresji lub epizodów maniakalnych (11). Zdarza się też, że po kilku latach stosowania leków przeciwdepresyjnych ich wpływ chroniący przed nawrotami ulega wyczerpaniu.

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE I SAMOBÓJSTWA

Powraca wciąż problem ryzyka samobójstwa w toku stosowania leków przeciwdepresyjnych (36). Należy zauważyć, że problem samobójstw

w czasie stosowania tej grupy leków nie jest nowy. Na początku lat 90. minionego wieku opublikowano doniesienia wskazujące na możliwość pojawiania się intensywnych zamiarów samobójczych (niekiedy realizowanych) na początku leczenia fluoksetyną. Stany takie szły w parze z dużym niepokojem psychoruchowym związanym z akatyzią. Analiza danych dotyczących fluoksetyny będących w posiadaniu producenta (preparatu Prozac) oraz samobójstw podczas przyjmowania innych leków przeciwdepresyjnych nie potwierdziła, aby częstość skutecznych zamachów samobójczych była istotnie większa.

Opublikowane w 2005 roku metaanalizy badań dotyczących dużych populacji potwierdzają zwiększoną częstość samobójstw w populacji chorych leczonych niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (m.in. selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI), w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (12, 16, 25). Dotyczy to zwłaszcza młodzieży. Na uwagę zasługuje jednocześnie zbliżona częstość samobójstw wśród chorych otrzymujących różne leki przeciwdepresyjne, w tym trójpierścieniowe. Zatrucia lekami przeciwdepresyjnymi jako sposób samobójstwa stanowią jedynie 3% zgonów samobójczych osób z rozpoznanymi zaburzeniami afektywnymi (6). Organizacje międzynarodowe zajmujące się rejestracją leków (także w Europie) zalecają umieszczenie w materiałach informacyjnych dotyczących fluoksetyny, fluwoksaminy, sertraliny, paroksetyny, citalopramu, escitalopramu, wenlafaksyny, mianseryny, milnacipranu, reboksetyny i mirtazapiny informacji, że dany lek nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat (z wyjątkiem zatwierdzonych wskazań). Chorzy, którzy nie ukończyli 18 r.ż. są narażeni na większe ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, takich jak próby samobójcze, myśli samobójcze i wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu). Dotyczyć to ma również osób w wieku podeszłym (13, 17).

Obserwacje te skłoniły władze Wielkiej Brytanii do ograniczenia stosowania citalopramu, escitalopramu, fluwoksaminy, paroksetyny, sertraliny i wenlafaksyny w leczeniu depresji przed 18 rokiem życia. W Stanach Zjednoczonych FDA zaleciła producentom leków przeciwdepresyjnych zamieszczenie odpowiedniego ostrzeżenia w materiałach informacyjnych (tzw. ulotka i monografia leku) (45).

W tej ważnej dla praktyki klinicznej kwestii zabrał głos znany niemiecki psychiatra i psychofarmakolog HJ Moller (27), który zwrócił uwagę, że w toku prowadzonej dyskusji i podejmowanych

działań administracyjnych często pomija się istotny fakt, mianowicie – stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka samobójstwa związanego z depresją, które jest wielokrotnie większe u chorych nieleczonych. Yerevanian i wsp. (49) zwracają uwagę, że ryzyko to wydatnie wzrasta po przerwaniu leczenia przeciwdepresyjnego. Również psychiatra amerykański DA Brent (7) podkreśla, że ryzyko samobójstwa u dzieci i młodzieży otrzymujących SSRI i inne leki przeciwdepresyjne jest istotnie mniejsze niż w populacji nieleczonej.

W czasie dyskusji dotyczącej ryzyka samobójstwa związanego ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych na światło dzienne wypłynęła sprawa rzetelności danych udostępnianych przez producentów. Zdarza się, że niektórzy udostępniają informacje wybiórczo; czynią to chętnie w odniesieniu do informacji korzystnych dla leku, a pomijają lub ograniczają dane mniej korzystne lub niekorzystne, które mogą szkodzić promocji leku. Dotyczy to m.in. wyników badań okołorejestracyjnych. W sytuacji tej zaproponowano zobowiązanie wszystkich producentów leków do publikowania i uaktualniania wykazu prowadzonych badań klinicznych oraz pełnego informowania (nieocenzurowanego) o wynikach badań (również negatywnych). Sądzę, że ten ważny problem może dotyczyć również badań klinicznych w naszym kraju. Zdarza się, że umowy dotyczące badań leków zawierają klauzule ograniczające prawa badacza do niezależnego od sponsora publikowania wyników badań (np. zobowiązujące go do udostępniania tekstu pracy sponsorowi, uzyskiwania zgody na publikację itp.).

„FARMAKOEKONOMIA DEPRESJI”

Duże rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych, mała wykrywalność i ujemne następstwa zdrowotne pociągają za sobą określone skutki ekonomiczne.

Jak wynika z analiz ekonomicznych – koszty bezpośrednie, tzn. związane bezpośrednio z udzielanymi świadczeniami zdrowotnymi (lekarskimi, psychologicznymi) mieszczą się w przedziale 25-30%. Leki stanowią jedynie część tych kosztów, szacowaną w przedziale kilku – kilkunastu procent, w zależności od rodzaju metody terapii i czasu jej stosowania. Tak więc z perspektywy długoterminowych szacunków skutków ekonomicznych – leki nie „ważą” w sposób istotny na globalnych kosztach jakie pociąga za sobą depresja, często

jest wręcz odwrotnie: wczesne zastosowanie efektywnego leczenia przeciwdepresyjnego, chociaż bardziej kosztownego niż inne, lecz zapewniającego lepsze wyniki, w tym wyższy komfort leczenia, lepszą współpracę lekarz – pacjent (*compliance*), mniejszą liczbę przerwanych kuracji z powodu złej tolerancji leku – może okazać się bardziej opłacalne i przyczynić się do zmniejszenia kosztów bezpośrednich, a z dłuższej perspektywy – pośrednich, niż metody istotnie tańsze, lecz mniej skuteczne. Opłaca się więc leczyć zaburzenia depresyjne nawet bardzo drogimi środkami, o ile zapewniają one sukces terapeutyczny, bowiem bilans zysków i strat może być dodatni, tzn. że w końcowym efekcie są one tańsze.

Te ważne i zapewne słuszne argumenty oraz wnioski wynikające z racjonalnego rachunku ekonomicznego mogą jednak okazać się trudne do implementacji w niektórych krajach, zwłaszcza ubogich i rozwijających się, w których z powodu niskich nakładów na opiekę zdrowotną – koszty bezpośrednio rozstrzygają o zakresie udzielanej pomocy zdrowotnej, w tym o dostępnych lekach refundowanych z budżetu państwa. Konsekwencje choroby stają się sprawą drugoplanową, zaś rozwiązywanie problemu odkładane bywa do „lepszych czasów”, które kiedyś mają nadejść. Liczne, nawet średniozamożne kraje nie są w stanie finansować wszystkich dostępnych drogiej metod terapii, zwłaszcza jeżeli są do dyspozycji, może mniej komfortowe lecz równie skuteczne sposoby niesienia pomocy.

Przedstawiona na wstępie trafna z punktu widzenia ekonomicznego i interesów chorych, argumentacja („lek, co prawda drogi, – lecz w istocie opłaca się, tzn. tani”), jest często i chętnie podnoszona przez producentów nowych leków przeciwdepresyjnych, których ceny są zwykle wielokrotnie wyższe, niż dotychczas stosowanych (zwłaszcza trójpierścieniowych). Warto zauważyć, że większość opublikowanych w minionym 10-leciu prac z zakresu „ekonomii depresji” w istocie dotyczy „farmakoekonomiki”, nasuwa się przy tym nieodparte wrażenie, że intencją większości autorów tych publikacji jest dążenie do wykazania, że opłaca się stosować drogie leki przeciwdepresyjne.

Nie jest moim zamiarem globalne podważanie takiego stanowiska, bowiem nie ulega wątpliwości, że są sytuacje kliniczne (i nie należą one wcale do rzadkości), w których stosowanie drogiej terapii przeciwdepresyjnej jest „opłacalne” nie tylko z punktu widzenia rachunku ekonomicznego, ale i niezbędne z punktu widzenia dobra chorego. Sądzę przy tym, że prawem każdego chorego jest

korzystanie z najlepszej dostępnej metody terapeutycznej, tzn. takiej, która zapewnia optymalny wynik w sposób jak najmniej dolegliwy. Stanowisko w tej sprawie wielokrotnie przekazywałem decydom, którzy sporządzają i zatwierdzają listy leków refundowanych („nie należy karać chorych, u których ze względu na stan somatyczny lub podeszły wiek są przeciwwskazania do stosowania leków trójpierścieniowych”).

Z drugiej jednak strony nie ulega wątpliwości, że przesłanki natury „farmakoekonomicznej” są nadużywane, zaś „rachunek farmakoekonomiczny” staje się narzędziem w walce o rynek leków. Obserwuje się wyraźną tendencję do dezawuowania leków przeciwdepresyjnych pierwszej generacji, wyolbrzymiając ich szkodliwość, złą tolerancję, niską *compliance* osób leczonych, niską jakość życia w toku leczenia, a jednocześnie pomija ich skuteczność oraz fakt, że bezpieczeństwo tych leków sprawdzone zostało w toku kilkudziesięciu lat stosowania. Nowe leki są promowane jako środki w pełni skuteczne i bezpieczne, a więc istotnie lepsze od starych, pomija się przy tym okoliczność, że przy stosowaniu niektórych, efekt przeciwdepresyjny pojawia się dopiero po 6-8 tygodniach terapii (co przecież nie jest bez znaczenia dla chorego depresyjnego), że stosowanie niektórych może znacznie ograniczać możliwość podawania leków innych, niezbędnych w towarzyszących chorobach somatycznych, że odległe skutki ich stosowania nie są poznane, działania niepożądane występujące rzadko (choć mogą być dolegliwe, niekiedy niebezpieczne) – są skrzętnie pomijane. Na podstawie niekontrolowanych badań propaguje się stosowanie nowych leków w populacjach zwiększonego ryzyka (osoby w podeszłym wieku, dzieci, młodzież).

Te krytyczne uwagi na marginesie coraz szerszego wykorzystywania analiz farmakoekonomicznych we współczesnej medycynie i systemach opieki zdrowotnej, nie są zarzutami pod adresem „ekonomii” zdrowia i choroby lub „farmakoekonomiki”, które dostarczają cennych metod i narzędzi służących optymalizacji leczenia i wytyczania kierunków rozwoju opieki zdrowotnej. Dzięki analizom ekonomicznym po latach dostrzeżono rangę społeczną zaburzeń depresyjnych. Celem tych rozważań, było zwrócenie uwagi na fakt, że analiza ekonomiczna jest istotną składową procesów decyzyjnych w medycynie, nie może jednak być czynnikiem rozstrzygającym. O wartości metody terapeutycznej, jej przydatności u poszczególnych chorych decyduje rzetelna i długoterminowa ocena przeprowadzona przez niezależnych ekspertów (badaczy) w warunkach kontrolowanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ayd FJ (Jr). A preliminary report on Marsilid. *Am J Psychiatry* 1957; 114: 459-465.
2. Bakish D. New standard of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (supl.) 26: 5-9.
3. Blier P. How many good antidepressant medications have we missed? *Rev Psychiatr Neurosci* 2004; 29: 248-249.
4. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, supl. 22: 29-34.
5. Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (EC-DEU). Some critical comments. *Pharmacopsychiatr* 1992; 25: 171-176.
6. Bradvik L, Berglund M. Suicide in severe depression related to treatment: depressive characteristics and rate of antidepressant overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 245-250.
7. Brent DA. Antidepressant and pediatric depression – the risk of doing nothing. *N Engl J Med* 2004; 351:1598-1601.
8. Bunney WE (Jr), Davis JM. Norepinephrine in depressive reaction: a review. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-494.
9. Cuffel BJ, Azocar F, Tomlin M i in. Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 397-402.
10. Ericksson E. Antidepressant drugs: does it matter if they inhibit the reuptake of noradrenaline or serotonin? *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101, supl. 402: 12-17.
11. Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 123-133.
12. Fergusson D, Doucette S, Glass KC i wsp. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396.
13. Finley PR. Antidepressants, suicide, and the FDA: a loose association. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1739-1742.
14. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM i wsp. Antidepressant for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-1547.
15. Goldstein C, Zajecka J. Treatment – resistant depression: benefits of tricyclic antidepressants, CNS News, Special Report, cnsnewsonline.com.
16. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330:385.
17. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 813-821.
18. Keller MB. Remission versus response: the new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry* 2004; 65, supl. 4: 53-59.
19. Kelsey JE. Clinician perspective on achieving and maintaining remission in depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62, supl. 26: 16-20.
20. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Remission and recurrence of depression in maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* 2003; 33: 827-838.
21. Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 1958; 19 (suppl. 1): 72-78.
22. Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). *Schweiz Med Wochenschr* 1957; 87: 1135-1140.
23. Lapin JP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-136.
24. Lecrubier Y. How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106, supl. 415: 7-11.
25. Martinez C, Rietbrock S, Wise L i wsp. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self-harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330-389.
26. Möller HJ, Nasrallah HA. Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64, (supl. 6): 9-17.
27. Möller HJ. SSRIs: are the accusations justified? *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 174-175.
28. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, supl. 22: 7-11.
29. Pużyński S. Problemy ekonomii społecznej i farmakoekonomii zaburzeń depresyjnych. *Terapia i Leki* 2000; 28: 38-41.
30. Pużyński S. Selektywne czy wieloukładowe mechanizmy efektu przeciwdepresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 2: 167-174.
31. Pużyński S, Kalinowski A, Koszewska I, Pragłowska E, Święcicki Ł. Zasady leczenia nawracających zaburzeń afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2004; 1: 5-46.
32. Pużyński S. Problemy metodologii badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria Polska* 2005; 39: 435-437.
33. Pużyński S.: *Leki Przeciwdepresyjne*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, 2005.
34. Sachs GS, Rush AJ. Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals? *J Clin Psychiatry* 2003; 64, supl. 6: 18-22.
35. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatr* 1965; 122: 509-522.
36. Sondergård L, Kvist K, Andersen PK, Kessing LV. Do antidepressants prevent suicide? *Internat Clin Psychopharmacology* 2006; 21: 211-218.
37. Storum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ i in. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Europ Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 173-180.
38. Thase ME. Defining remission in patients treated with antidepressants. Introduction, summary. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, supl. 3-6 i 35-36.
39. Thase BE. Comparing the methods used to compare antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36, supl. 1: 3-18.
40. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry* 2003; 64, supl. 13: 18-25.
41. Westenbers HGM. Pharmacology of antidepressants selectivity or multicplity. *J Clin Psychiatry* 1999; 60, supl. 17: 4-8.
42. Visser HM, van der Mast RC. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania: a systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 231-241.
43. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part. 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. Part. 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorder and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 5-43, 69-86.
44. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD i wsp. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 452-458.
45. Zeller EA, Bardsky J. In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc Soc Exp Biol* 1952; 81: 459-461.

Adres do korespondencji:

Stanisław Pużyński

II Klinika Psychiatryczna IPiN

Al. Sobieskiego 9; 02-957 Warszawa

tel. (022) 4582-764, e-mail: puzynsk@ipin.edu.pl