

Commentary on the recommendations of the national consultant in psychiatry concerning the treatment of depression

Komentarz do zaleceń konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczących leczenia depresji

Dominika Dudek

ABSTRACT

Due to the high prevalence of depression and its considerable negative consequences for the lives and health of sufferers, it is necessary to broaden our knowledge of the epidemiology, clinical picture and treatment of the disease among psychiatrists and doctors of other specialties, particularly general practitioners. The awareness of the importance of the issue has inspired the publication this year of the "Guidelines for family doctors concerning the management of depression in adults", commissioned by

the Supreme Medical Chamber. A task force under the guidance of prof. Jerzy Samochovec included experts in the field of psychiatry (Wiesław Cubała, Dominika Dudek, Janusz Heitzman, Jolanta Kucharska-Mazur, Sławomir Murawiec and Joanna Rymaszewska), a family medicine specialist (Agnieszka Jankowska-Zduńczyk), a methodologist (Małgorzata Bała) and a representative of a patients' organization (Joanna Chatizow). The guidelines were developed on the basis of the literature on the subject, global treatment standards and the specific character of healthcare organization in Poland as well as the availability of the recommended methods of diagnosis and treatment.

STRESZCZENIE

Z uwagi na duże rozpowszechnienie depresji oraz znaczne negatywne konsekwencje dla życia i zdrowia osób na nią cierpiących konieczne jest poszerzenie wiedzy na temat epidemiologii, obrazu klinicznego oraz leczenia tego schorzenia zarówno wśród specjalistów psychiatrów, jak i wśród lekarzy innych specjalności, w tym przede wszystkim lekarzy rodzinnych. Świadomość wagi zagadnienia była inspiracją opracowania w bieżącym roku na zlecenie Naczelnej Izby Lekarskiej „Wytycznych postępowania w depresji u dorosłych dla lekarzy rodzinnych”. Grupa robocza zajmująca się opracowaniem Wytycznych pracowała pod przewodnictwem prof. Jerzego Samochowca, a w jej skład wchodził eksperci w dziedzinie psychiatrii (Wiesław Cubała, Dominika Dudek, Janusz Heitzman, Jolanta Kucharska-Mazur,



Received 21.10.2018
Accepted 29.10.2018

AFFILIATION / AFILIACJA

Katedra Psychiatrii UJ CM, Klinika Psychiatrii Dorosłych

KEYWORDS

- depression
- pharmacotherapy
- treatment standards

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja
- farmakoterapia
- standardy leczenia

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Cyranka
Katedra Psychiatrii UJ CM, Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Kopernika 21a, 31-138 Kraków, Poland
email: katarzyna.cyranka@gmail.com

Sławomir Murawiec i Joanna Rymaszewska), specjalista medycyny rodzinnej (Agnieszka Jankowska-Zduńczyk), metodolog (Małgorzata Bała) i przedstawiciel organizacji pacjentów (Joanna Chatizow). Uwzględniono nie tylko

dostępne dane z literatury i obowiązujących w świecie standardów leczenia, ale i specyfikę organizacji opieki zdrowotnej w Polsce i dostępność do rekomendowanych metod diagnostyki i leczenia.

Considering the high prevalence of depression and its significant negative consequences for the health and lives of depression sufferers, it has become necessary to spread the knowledge of its epidemiology, clinical picture and treatment among psychiatrists and other specialists, including general practitioners. Our awareness of the relevance of this issue has inspired the development of *The Guidelines for General Practitioners Regarding the Handling of Depression in Adults* published this year as commissioned by Poland's Supreme Medical Council. A task force under the guidance of prof. Jerzy Samochowiec included experts in the field of psychiatry (Wiesław Cubała, Dominika Dudek, Janusz Heitzman, Jolanta Kucharska-Mazur, Sławomir Murawiec and Joanna Rymaszewska), a specialist in family medicine (Agnieszka Jankowska-Zduńczyk), a methodologist (Małgorzata Bała) and a representative of a patients' organization (Joanna Chatizow). The task force have considered not only data available from the literature and global treatment standards but also the specific character and organization of the Polish healthcare system and availability of recommended diagnostic and treatment methods.

In depressive disorders of moderate and high severity the treatment of choice is pharmacotherapy with antidepressants, which are also used in milder forms of depression without psychotic symptoms, even though psychotherapeutic and psychosocial interventions may be sufficient in the less severe cases. The initial choice of treatment is often dictated by the patient's preferences and the competences of the therapist (Bauer *et al.* 2007). Remarkably, the effectiveness of antidepressants increases with the severity of depression, so their use in mild depression is not always to the patient's best advantage (Fournier *et al.* 2010). According to a large number of controlled studies and their meta-analyses, antidepressants, regardless of the mechanism of action, generate comparable response rates, ranging from 50–75%, which are significantly higher than placebo, and as a rule show no significant advantage over a comparative drug (Freemantle *et al.* 2000, Bauer *et al.* 2013). A meta-analysis of 12 antidepressants, published in 2009, demonstrated that the most effective of them were sertraline, escitalopram, venlafaxine and mirtazapine, the first two showing the best tolerability whereas the least effective drug among those analysed was reboxetine (Cipriani *et al.* 2009). A meta-analysis published in 2010 also stated that the effectiveness of reboxetine is close to the placebo

(Eyding *et al.* 2010). In a recently published meta-analysis, this time including 21 antidepressants (Cipriani 2018), 28,553 citations were taken into consideration, including 522 studies involving 116,477 participants. All antidepressants were demonstrated to be more effective than the placebo, with OR between 2.13 for amitriptyline and 1.37 for reboxetine. With regards to the acceptability of treatment, only agomelatine (OR 0.84) and fluoxetine (OR 0.88) were associated with fewer discontinuations of treatment than the placebo, while clomipramine was in this respect worse than the placebo (OR 1.30). In drug-to-drug comparisons, agomelatine, amitriptyline, escitalopram, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine and vortioxetine were more effective than other antidepressants. Agomelatine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline and vortioxetine were better tolerated than other antidepressants (Cipriani 2018).

In the case of severe depressive episodes which demand hospitalization, there is a body of data in support of the higher effectiveness of TLPDs (amitriptyline, clomipramine) and venlafaxine, compared to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and also on the comparable effectiveness of the TLPDs venlafaxine and mirtazapine (Bauer *et al.* 2002). Antidepressants differ as far as their adverse effects are concerned. This factor alone may determine the tolerability of treatment and a patient's cooperation as well as the suitability of a drug in the case of patients with comorbid somatic illnesses. When choosing an antidepressant it is essential to think of its effectiveness but also of the related risks, tolerability and likelihood of patient cooperation (Mahli *et al.* 2013). In fact, the whole range of factors needs to be considered, including efficacy, tolerability, comorbidity with other mental illnesses, the adverse effects profile (sexual dysfunctions, weight-gain), safety in people suffering from somatic illnesses, age, other medication used (possible interactions), clinical characteristics of depression (severity, atypical features, depression with anxiety, depression with insomnia etc.), patient compliance, effectiveness of the drug in the patient's relatives of the first degree, doctor's experience of the drug, patient's preferences, convenience of use, the drug's availability and price. A well-designed treatment procedure should include a number of activities designed to improve patient cooperation and maintain the therapeutic alliance throughout the entire period of treatment (Dudek 2015).

If possible, the treatment of a depressive episode should be undertaken immediately after the onset of the first symptoms, continued as a maintenance treatment and, in the case of recurrent depression, as a long-term prophylactic treatment. As is rightly noted by the psychiatrist Piotr Gałecki, “every subsequent episode is associated with worse prognosis, and often with a weaker response to pharmacological treatment.” This is due to structural changes in the brain in the course of affective disorders. The results of numerous neuroimaging studies carried out using magnetic resonance imaging (MRI) suggest that the following are the possible neuroanatomical correlates of recurrent depressive disorders: the loss of hippocampal volume (especially of the dentate gyrus), nucleus of the middle amygdala and the grey matter of the frontal and popliteal cortex part of the prefrontal cortex (Campbell and Macqueen 2004, Drevets 2003, Sheline *et al.* 1996, Sheline *et al.* 1998, Sheline *et al.* 1999, Sheline *et al.* 2003, Dudek *et al.* 1995). The results of post-mortem examinations have revealed that in people with a long history of depression the intensity of neurogenesis in the prefrontal cortex, hippocampus dentate gyrus and in the amygdala is reduced along with the loss of glial cells, enlargement of neuronal bodies, demyelination and axon deterioration, as well as lower density of neuronal and glial compaction (Stockmeier *et al.* 2004). It seems that the degree of loss in the volume of these CNS structures is the function of the cumulative duration of the illness and the time in which the patient remains untreated, whereas the patient's age has no effect. A larger volume loss was observed in patients suffering from chronic depression and with more episodes of the illness. Hippocampal volume loss progresses at the fastest speed and the scale of these changes is the greatest in the first three years of the disease, during the initial episodes. Later on, the morphological changes are slower and quite insignificant. The mechanisms that may be responsible for reducing the volume of brain structures in the course of depression are the loss of neurons as a result of increased apoptosis, reduction of neurogenesis and loss of glial cells, which in turn increases the susceptibility to neurotoxic glutamate action. All these phenomena are modulated by stress response (Sheline *et al.* 2004).

Let us also look at the data regarding the prevalence of depressive disorder in relation to gender. Years of research have consistently shown that depression occurs approximately twice as often in women than in men. Women are also more likely to suffer from dysthymia, seasonal depression, recurrent short-term depression and smaller, subclinical depressive disorders (Tereszko and Dudek 2017, Dudek and Epa 2016). The question here concerns the reason for the less frequent diagnosis of depressive disorders among men. A lot of the evidence suggests that it is not necessarily the actual lower prevalence of depression in the male population. In fact a number of stereotypes, myths and habits may be affecting the

diagnostic process, being responsible for the possibility of false-negative data.

First of all, women are more likely to seek help. Although men and women consider asking for help equally often, men are much less likely to go ahead with the idea. Women are also more willing to analyse their emotions and experiences, and remember their previous episodes of depression in more detail. Generally speaking, women have broader knowledge of depression and display more positive attitudes towards different forms of therapy. Also, in women depression is more often diagnosed by general practitioners due to the fact that men complain of symptoms which are less characteristic and therefore doctors are less likely to think of them in terms of depressive disorders. Additionally, once depression is treated men want to forget about the painful experience as soon as possible and are less likely to talk about it. They remember fewer symptoms, so when they are examined retrospectively the symptoms they recall do not meet the diagnostic criteria for a depressive episode. Men more often struggle with alcohol and substance abuse, which are cover-ups for depression, leading to diagnoses of harmful substance use or addiction while the problems of dysthymia are overlooked. All this means that male depression remains underestimated and, which follows, a depressive man stands a lesser chance of adequate diagnosis and treatment (Dudek 2016a, Dudek 2016 b).

Another group of depression sufferers that requires close attention are women of childbearing age, due to the specificity of the clinical picture and other challenges associated with treatment during pregnancy and in the postpartum period. A doctor who makes therapeutic decisions involving a woman of childbearing age should always consider the possibility of pregnancy. Depression during pregnancy is not only about the patient's suffering and limitations in the choice of therapeutic method, but it has consequences for the development of the foetus, i.e. an increased risk of behavioral disorders in a newborn and further developmental delays (Jaeschke and Dudek 2014).

The following guidelines need to be followed when treating a pregnant patient:

1. Conduct a detailed personal interview.
2. Discuss all risks to the woman and the foetus related to the treatment or its cessation. It must be remembered that the balance of benefits and potential risks will change with the fluctuations in the activity of sex hormones, foetal maturation and any changes in the woman's health. Talking to the patient (or preferably the patient and her relatives) about the treatment strategy should therefore not only focus on the pregnancy itself but on each of its five important stages:
 - before becoming pregnant,
 - each of the three trimesters,
 - the postpartum period.

A comprehensive discussion of the balance of benefits and risks (with consideration given to the incompleteness

of the current state of knowledge on the treatment of depression in pregnant women) will allow the patient to make an informed decision regarding further treatment.

3. Suggest psychotherapy or other supporting psychosocial interventions. These forms of treatment have the best results in patients with mild or moderate depression, without adaptive disorders and with low exposure to strong stressors. Women with severe depression or with previous depressive episodes should be recommended pharmacotherapy.
4. Focus on symptoms which might justify antidepressant therapy or increase of the dosage, such as:
 - sleep disorders,
 - suicidal thoughts.
5. Encourage your patients to follow a healthy lifestyle.
6. Conduct treatment in close cooperation with an obstetrician and paediatrician, which will help the patient make well-informed treatment decisions (Chaudron 2013).

It must be considered that the data concerning treatment with antidepressants in pregnant women are still incomplete. Most studies have not yet considered such interfering factors as socio-economic status, comorbidity with other mental or somatic disorders, use of psychoactive substances (particularly combined alcohol and nicotine addiction) or the depression "in itself". As it is well-known that each of these variables may be associated with a worsening of foetal health, failure to consider the broader context of a patient's life makes it very difficult to find answers to the question about the teratogenic effects of antidepressants (Chaudron 2013).

SSRIs (with the exception of paroxetine, due to increased risk of heart disease in a baby) are usually the drugs of choice along with tricyclic antidepressants

(TCAs). The teratogenic effects of other new antidepressants have also not been investigated enough, so they are not recommended as the treatment of choice due insufficient data. In the case of venlafaxine, symptoms of withdrawal and respiratory distress have been reported in the newborn (Boucher *et al.* 2009). Mirtazapine has not been reported to cause malformation of the foetus but it presents a slightly higher risk of miscarriage and premature delivery (Djulius 2006). We have identified one case study that reports a normal course of pregnancy and development of a child in a mother treated with moclobemide (Rybakowski 2001). The use of bupropion may be associated with convulsions.

The general guidelines on pharmacotherapy for the treatment of depression in pregnant women also include the following recommendations (Dudek 2015a):

- if necessary, use a well-known drug in monotherapy, at the lowest effective dose, spread over the day to avoid high levels of drug concentration in the blood,
- if possible avoid using medication in the first trimester.
- avoid using medication in the last 2–3 weeks of the pregnancy to avoid toxic and withdrawal symptoms in a newborn.
- In case of severe symptoms and the need to administer high doses of medication, the patient should be hospitalized and ECT considered.
- Use the folic acid supplementation at the planning stages and throughout the pregnancy to reduce the risk of neural tube defects.
- Do not use benzodiazepines, especially in the first trimester, due to the risk of congenital malformations and in the third trimester due to the risk of withdrawal symptoms in the newborn.

Z uwagi na duże rozpowszechnienie depresji oraz znaczne negatywne konsekwencje dla życia i zdrowia osób na nią cierpiących konieczne jest poszerzanie wiedzy na temat epidemiologii, obrazu klinicznego oraz leczenia tego schorzenia zarówno wśród specjalistów psychiatrów, jak i wśród lekarzy innych specjalności, w tym przede wszystkim lekarzy rodzinnych. Świadomość wagi zagadnienia była inspiracją opracowania w bieżącym roku na zlecenie Naczelnej Izby Lekarskiej „Wytucznych postępowania w depresji u dorosłych dla lekarzy rodzinnych”. Grupa robocza zajmująca się opracowaniem Wytucznych pracowała pod przewodnictwem prof. Jerzego Samochowca, a w jej skład wchodziłi eksperci w dziedzinie psychiatrii (Wiesław Cudała, Dominika Dudek, Janusz Heitzman, Jolanta Kucharska-Mazur, Sławomir Murawiec i Joanna Rymaszewska), specjalista medycyny rodzinnej (Agnieszka Jankowska-Zduńczyk), metodolog

(Małgorzata Bała) i przedstawiciel organizacji pacjentów (Joanna Chatizow). Uwzględniono nie tylko dostępne dane z literatury i obowiązujących w świecie standardów leczenia, ale i specyfikę organizacji opieki zdrowotnej w Polsce i dostępność do rekomendowanych metod diagnostyki i leczenia.

Zwrócono między innymi uwagę na to, iż w zaburzeniach depresyjnych o umiarkowanym i głębokim nasileniu leczeniem z wyboru jest farmakoterapia za pomocą LPD (leków przeciwdepresyjnych). W łagodnej depresji bez objawów psychotycznych LPD są dozwolone, jednak interwencje psychoterapeutyczne i psychospołeczne mogą być wystarczające. Wstępny wybór sposobu leczenia jest w tym przypadku często podyktowany preferencjami chorego i wykształceniem terapeuty (Bauer i wsp. 2007). Warto zwrócić uwagę, że skuteczność LPD wzrasta wraz z nasileniem depresji, a zatem osoby z łagodnymi

objawami depresji mogą nie skorzystać z farmakoterapii (Fournier i wsp. 2010).

Jak wynika z bardzo dużej liczby badań kontrolowanych i sporządzonych na ich podstawie metaanaliz, leki przeciwdepresyjne bez względu na mechanizm działania, charakteryzują się generowaniem porównywalnego odsetka odpowiedzi na leczenie, wahającego się w granicach 50–75% i znacząco większego od placebo, oraz z reguły brakiem istotnej przewagi nad aktywnym lekiem użytym w roli komparatora (Freemantle i wsp. 2000, Bauer i wsp. 2013). W 2009 roku ukazała się metaanaliza badań 12 leków przeciwdepresyjnych, wskazująca, że najbardziej skuteczne LPD to sertralina, escitalopram, wenlafaksyna i mirtazapina, z czego dwa pierwsze charakteryzują się najlepszą tolerancją. Z kolei najmniej efektywnym lekiem spośród analizowanych była reboksetyna (Cipriani i wsp. 2009). Również w metaanalizie z 2010 roku skuteczność reboksetyny okazała się zbliżona do placebo (Eyding i wsp. 2010). W ostatnio opublikowanej metaanalizie Ciprianiego, obejmującej 21 leków przeciwdepresyjnych (Cipriani 2018), zidentyfikowano 28 553 cytowania, a spośród nich 522 badania obejmujące 116 477 uczestników. Wszystkie leki przeciwdepresyjne były bardziej skuteczne od placebo, z OR (*odds ratio*) od 2,13 dla amitryptyliny do 1,37 dla reboksetyny. Jeśli chodzi o akceptowalność leczenia tylko agomelatyna (OR 0,84) i fluoksetyna (OR 0,88) były związane z mniejszą liczbą przypadków zaprzestania leczenia niż placebo, podczas gdy klomipramina była w tym względzie gorsza od placebo (OR 1,30). W porównaniach lek – do – leku agomelatyna, amitryptylina, escitalopram, mirtazapina, paroksetyna, wenlafaksyna i wortioksetyna były bardziej skuteczne niż inne leki przeciwdepresyjne. Agomelatyna, citalopram, escitalopram, fluoksetyna, sertralina i wortioksetyna były lepiej tolerowane niż inne leki przeciwdepresyjne (Cipriani 2018)

W przypadku głębokich, wymagających hospitalizacji epizodów depresyjnych istnieją dane wskazujące na większą skuteczność leków trójpierścieniowych (TLPD) (amitryptylina, klomipramina) i wenlafaksyny w porównaniu z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz porównywalną skuteczność TLPD, wenlafaksyny i mirtazapiny (Bauer i wsp. 2002).

Leki przeciwdepresyjne różnią się istotnie między sobą pod względem działań niepożądanych. Może to determinować tolerancję leczenia i współpracę oraz przydatność danego leku u pacjentów ze współistniającymi chorobami somatycznymi. Wybierając LPD, należy kierować się danymi na temat jego efektywności, ale i ryzyka leczenia, tolerancji i możliwością współpracy z pacjentem (Mahli i wsp. 2013). Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy brać pod uwagę następujące przesłanki: skuteczność, tolerancja, współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi, profil objawów niepożądanych (w tym tycie, dysfunkcje seksualne), bezpieczeństwo stosowania danego leku w ewentualnych

współwystępujących chorobach somatycznych, wiek chorego, stosowane leki (możliwość interakcji), cechy kliniczne depresji (np. nasilenie, cechy atypowe, depresja z lękiem, depresja z bezsennością itp.), stosowanie się pacjenta do zaleceń, skuteczność leku u krewnych I stopnia, doświadczenie lekarza z danym lekiem, preferencje pacjenta, wygoda stosowania, dostępność i cena leku. Prawidłowe postępowanie powinno obejmować działania mające na celu poprawę współpracy i podtrzymanie przymierza terapeutycznego przez cały okres leczenia (Dudek 2015).

Prawidłowe leczenie epizodu depresyjnego powinno być prowadzone jak najszybciej po wystąpieniu objawów choroby, a następnie kontynuowane jako leczenie podtrzymujące, zaś w przypadku poprzednich nawrotów depresji jako długoterminowe leczenie profilaktyczne. Jak słusznie zauważył P. Gałecki, „każdy kolejny epizod powiązany jest z gorszym rokowaniem, a nierzadko ze słabszą odpowiedzią na leczenie farmakologiczne”. Wynika to ze zmian strukturalnych w mózgu, opisywanych u pacjentów z chorobami afektywnymi. Wyniki licznych badań neuroobrazowych przeprowadzonych z użyciem obrazowania rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) zdają się sugerować, że możliwymi korelatami neuroanatomicznymi nawracających zaburzeń depresyjnych są: zmniejszenie objętości hipokampu (zwłaszcza zakrętu zębatego), jądra środkowego ciała migdałowatego oraz istoty szarej kory czołowej i podkolanowej części kory przedczołowej (Campbell i Macqueen 2004, Drevets 2003, Sheline i wsp. 1996, Sheline i wsp. 1998, Sheline i wsp. 1999, Sheline i wsp. 2003, Dudek i wsp. 1995). Wyniki badań autopsyjnych wskazują, że u osób z wieloletnim wywiadem depresji dochodzi do zmniejszenia intensywności procesów neurogenezy w korze przedczołowej, zakręcie zębatym hipokampu i w ciele migdałowatym. Stwierdza się również zanik komórek glejowych, powiększenie ciał neuronów, demielinizację i utratę aksonów oraz mniejszą gęstość upakowania neuronów i gleju (Stockmeier i wsp. 2004). Wydaje się, że stopień zmniejszenia objętości opisywanych struktur OUN jest funkcją skumulowanego czasu trwania choroby i pozostawania bez leczenia, a wiek pacjenta nie ma na niego wpływu. Większy ubytek objętości odnotowywano w przypadku chronicznego przebiegu choroby oraz większej liczby epizodów depresji. Objętość hipokampów zmniejsza się najszybciej (a skala tych zmian jest największa) w pierwszych trzech latach choroby, w trakcie pierwszych epizodów. W późniejszym czasie zmiany morfologiczne następują powoli i są nieznaczne. Mechanizmami mogącymi odpowiadać za zmniejszenie objętości struktur mózgu w przebiegu depresji wydają się: utrata neuronów w wyniku nasilonej apoptozy, zmniejszenie neurogenezy i utrata komórek glejowych, co z kolei zwiększa podatność na neurotoksyczne działanie glutaminianu. Wszystkie te zjawiska są modulowane przez reakcję stresową (Sheline i wsp. 2004).

Krótkiego komentarza wymagają również dane dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych w zależności od płci. Prowadzone od lat badania konsekwentnie pokazują około dwukrotnie częstsze występowanie depresji u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Kobiety również częściej cierpią z powodu dystymii, depresji sezonowej, nawracającej krótkotrwałej depresji i mniejszych, subklinicznych zaburzeń depresyjnych (Tereszko i Dudek 2017, Dudek i Epa 2016). Powstaje pytanie, jaka jest przyczyna rzadszego rozpoznawania zaburzeń depresyjnych wśród mężczyzn. Wiele danych wskazuje na to, że niekoniecznie powodem jest rzeczywiste znacznie mniejsze rozpowszechnienie choroby. Wiele stereotypów, mitów, przyzwyczajęń może wpływać na proces diagnostyki i odpowiadać za ewentualne fałszywie ujemne dane.

Pierwszy artefakt może wynikać z faktu, iż kobiety częściej poszukują pomocy. Co ciekawe, mężczyźni i kobiety równie często rozważają zwrócenie się o pomoc, jednak zdecydowanie mniej mężczyzn wciela ten zamiar w życie. Kobiety chętniej opisują swoje emocje i przeżycia. Bardziej pamiętają o minionych epizodach depresji. Mają szerszą wiedzę na temat depresji, bardziej pozytywne nastawienie do różnych form terapii. Depresja jest częściej rozpoznawana u kobiet w POZ ze względu na to, że objawy u mężczyzn mogą być mało charakterystyczne i lekarzom ogólnym nie nasuwać na myśl zaburzeń depresyjnych.

Mężczyźni po ustąpieniu depresji chcą jak najszybciej zapomnieć o tym bolesnym doświadczeniu, rzadziej o tym mówią. Przypominają sobie mniejszą liczbę objawów, zatem gdy są badani retrospektywnie, wspominane przez nich symptomy chorobowe nie spełniają kryteriów diagnostycznych epizodu depresyjnego. U mężczyzn częstszym zjawiskiem jest nadużywanie alkoholu i innych substancji, maskujące stan depresyjny, co implikuje diagnozę szkodliwego używania bądź uzależnienia od substancji, z pominięciem problemu zaburzeń nastroju. Wszystko to powoduje, iż męska depresja pozostaje niedoszacowana, a co za tym idzie depresyjny mężczyzna ma mniejszą szansę otrzymać adekwatną diagnozę i leczenie (Dudek 2016a, Dudek 2016b).

Niewątpliwie grupą wymagającą szczególnej uwagi są kobiety w wieku rozrodczym ze względu na specyfikę obrazu klinicznego oraz wyzwania związane z leczeniem pacjentek w ciąży i okresie poporodowym. Lekarz prowadzący terapię u kobiet w okresie rozrodczym zawsze powinien brać pod uwagę możliwość ciąży. Depresja w okresie ciąży wiąże się nie tylko z cierpieniem pacjentki i ograniczeniami w doborze metody terapeutycznej, ale niesie też za sobą konsekwencje dla rozwoju dziecka (opisano zwiększone ryzyko zaburzeń zachowania u noworodka oraz opóźnienia rozwoju) (Jaeschke i Dudek 2014).

W przypadku leczenia pacjentek ciężarnych należy pamiętać o poniższych działaniach.

1. Przeprowadzanie dokładnego badania podmiotowego.
2. Omówienie ryzyka (zarówno dla pacjentki, jak i dla płodu) związanego z leczeniem lub zaniechaniem leczenia z powodu depresji. Warto jednak pamiętać, że bilans korzyści i potencjalnego ryzyka będzie zmieniał się wraz z wahaniami aktywności hormonów płciowych, dojrzewaniem płodu oraz zmianami stanu zdrowia kobiety. Rozmawiając z chorą (a najlepiej: z pacjentką i z jej bliskimi) o strategii leczenia nie należy zatem skupiać się na leczeniu w okresie ciąży „w ogóle”, ale w każdym z pięciu istotnych etapów:

- przed zajęciem w ciążę,
- w kolejnych trymestrach,
- w okresie poporodowym.

Kompleksowe omówienie bilansu korzyści i ryzyka (zwracając przy tym uwagę na niekompletność współczesnego stanu wiedzy na temat leczenia depresji u kobiet w ciąży) pozwoli chorej podjąć świadomą decyzję dotyczącą dalszego postępowania.

3. Zaproponowanie psychoterapii lub innych wspierających interwencji psychospołecznych. Takie formy leczenia przynoszą najlepsze efekty u pacjentek z łagodną lub umiarkowaną depresją, bez zaburzeń adaptacyjnych bądź nienarażonych na działanie silnych stresorów. Kobietom z ciężką depresją lub z dodatnim wywiadem w kierunku epizodów depresji warto proponować farmakoterapię.
4. Zwracanie uwagi na występowanie objawów mogących uzasadniać rozpoczęcie terapii z użyciem LPD lub wskazujących na potrzebę zwiększenia dawki takiego leku:
 - zaburzeń snu,
 - myśli samobójczych.
5. Zachęcanie pacjentki do prowadzenia zdrowego trybu życia.
6. Prowadzenie leczenia w ścisłej współpracy z położnikiem i pediatrą (co dodatkowo ułatwi chorej podejmowanie świadomych decyzji dotyczących leczenia) (Chaudron 2013).

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania LPD u pacjentek w ciąży są niejednoznaczne. W większości dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących tego zagadnienia nie uwzględniano wpływu takich czynników zakłócających, jak status socjoekonomiczny, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych lub somatycznych, nadużywanie substancji psychoaktywnych (zwłaszcza mieszanego uzależnienia od alkoholu i nikotyny) bądź też depresji „samej w sobie”. Ponieważ wiadomo, że każda z tych zmiennych może wiązać się z gorszym stanem zdrowia płodu, to abstrahowanie od szerszego kontekstu życia pacjentek znacznie utrudnia znalezienie odpowiedzi na pytanie o działania teratogenne LPD (Chaudron 2013). Lekami z wyboru są antydepresanty z grupy SSRI (z wyjątkiem paroksetyny, ze względu na doniesienia o ryzyku wad serca u dziecka) oraz TLPD. Nie opisano również działania

teratogennego innych nowych LPD, jednak ze względu małą liczbę danych nie są one rekomendowane jako leczenie z wyboru. W przypadkach stosowania wenlafaksyny opisywano u noworodka objawy odstawienia i zaburzenia oddechowe (Boucher i wsp. 2009). Mirtazapina nie powodowała malformacji płodu, natomiast opisano nieznacznie podwyższone ryzyko poronienia i przedwczesnego porodu (Djulius 2006). Istnieje jedno doniesienie o prawidłowym przebiegu ciąży i rozwoju dziecka u matki leczonej moklobemidem (Rybakowski 2001). Zastosowanie bupropionu może wiązać się z ryzykiem drgawek.

Ogólne zasady farmakoterapii kobiet w okresie ciąży obejmują (Dudek 2015a):

- jeśli jest to niezbędne, stosowanie leku dobrze znanego, w monoterapii, w najmniejszej skutecznej dawce, dzielonej w ciągu dnia w celu uniknięcia dużego stężenia leku we krwi,
- o ile to możliwe, unikanie leków w ciągu trzech pierwszych miesięcy ciąży,
- unikanie leków w ostatnich 2–3 tygodniach przed porodem, aby zapobiec wystąpieniu objawów toksycznych i abstynencyjnych u noworodka,
- w przypadku nasilonych objawów choroby i konieczności podawania wysokich dawek leków należy chorą hospitalizować i rozważyć terapię EW,
- stosowanie suplementacji kwasem foliowym od okresu planowania ciąży przez cały czas jej trwania w celu zmniejszenia ryzyka wad cewy nerwowej,
- niestosowanie benzodwiazepin, zwłaszcza w I (ryzyko wad wrodzonych) i III trymestrze (ryzyko objawów abstynencyjnych u noworodka).

References / Piśmiennictwo

1. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller H-J. WFSBP task force on treatment guidelines for unipolar depressive disorders: 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. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 5–43.
2. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M *et al.* WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 67–104.
3. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334–385.
4. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 404–409.
5. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 417–426.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 379: 746–758.
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 2018; 391:1357–1366.
8. Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 12–20.
9. Djulius J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O *et al.* Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1280–1284.
10. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdale in mood disorders, *Ann NY Acad Sci* 2003; 985: 420–444.
11. Dudek D, Siwek M, Zięba A. Poszukiwanie zaburzeń czynności mózgu w depresji. In: J. Bomba, M. Pilecki (ed.), *Mózg i psyche. W stulecie utworzenia Katedry Psychiatrii i Neuropatologii w Uniwersytecie Jagiellońskim*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2007; 145–155.
12. Dudek D. Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu depresji nawracającej. In: M. Jarema (ed.), *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Warszawa 2015; 55–62.
13. Dudek D. Leczenie chorób afektywnych u kobiet w ciąży i po porodzie. In: M. Jarema (ed.), *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Warszawa 2015a; 80–88.
14. Dudek D, Epa R. Różnice w przebiegu depresji zależne od płci. *Neurologia po Dyplomie* 2016; 11(6): 12–17.
15. Dudek D. Prawdziwi mężczyźni też płaczą, czyli czy depresja naprawdę jest kobietą. In: Dudek D, Rymaszewska J (ed.), *Psychiatria pod Krawatem, Medical Education, Warszawa 2016; 179–202.*
16. Dudek D. Depresja u mężczyzny czy „męska depresja”? *Psychiatra* 2016; 12(1): 14–15.
17. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *Br Med J* 2010; 341: c4737.
18. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC *et al.* Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47–53.
19. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 292–302.
20. Jaeschke R, Dudek D. Zaburzenia psychiczne u kobiet w okresie rozrodczym. Depresja poporodowa. In: D. Dudek, J. Rymaszewska (ed.), *Psychiatria na Obcasach, Medical Education, Warszawa 2014; 79–104.*

21. Mahli GS, Hitching R, Berk M, Boyce P, Porter R, Fritz K. Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(suppl 443): 6-23.
22. Rybakowski JK. Moclobemide in pregnancy. *Pharmacopsychiatri* 2001; 34: 82-83.
23. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *PNAS* 1996; 93: 3908-3913.
24. Sheline YI, Gado M, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreasing in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998; 9: 2023-2028.
25. Sheline YI., Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci* 1999; 19: 5034-5043.
26. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160: 1516-1518.
27. Sheline YI. Następstwa depresji w hipokampie oraz w innych obszarach mózgu. In: J.P. Olie, J.P. Costa e Silva, J.P Macher (ed.), *Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym ujęciu*. Via Medica, Gdańsk 2004; 9-20.
28. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 640-650.
29. Tereszko A, Dudek D. Różnice międzypłciowe w zaburzeniach psychicznych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2017; 12; 162-169.