

Stanisław Pużyński, Antoni Kalinowski, Andrzej Kiejna, Iwona Koszewska, Jerzy Landowski, Marek Masiak, Janusz Rybakowski, Małgorzata Rzewuska, Jacek Wciórka

STANDARDY I ALGORYTMY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W ZABURZENIACH AFEKTYWNYCH

Wstęp

Dynamiczny rozwój farmakoterapii zaburzeń afektywnych, zwłaszcza depresji (liczba leków zaliczanych do grupy antidepressiva sięga ok. 40) oraz wdrażanie nowych metod profilaktyki nawracających zaburzeń afektywnych wiąże się z poprawą efektywności leczenia dużego odsetka chorych (dotyczy to m.in. większego komfortu terapii w warunkach ambulatoryjnych), lecz jest jednocześnie źródłem trudności przy wyborze właściwej metody leczenia. W literaturze przedmiotu narasta chaos informacyjny, dotyczy to pozycji poszczególnych, zwłaszcza nowych, leków w terapii depresji i co za tym idzie – wyboru kolejności ich stosowania, wskazań w zależności od obrazu klinicznego, a głównie od ciężkości zaburzeń depresyjnych. Nie bez znaczenia jest aktywność producentów, którzy chętnie swoje leki określają mianem „lek pierwszego rzutu”, „lek z wyboru” itp.

Szczególnym problemem są tzw. depresje lekooporne, których liczba wydaje się zwiększać. W piśmiennictwie można znaleźć kilkanaście propozycji postępowania w takich stanach (8), jednak przydatność tylko nielicznych zweryfikowano w sposób poprawny na dostatecznie dużym materiale klinicznym. Dotyczy to również zasad postępowania u chorych z częstymi nawrotami faz (tzw. *rapid cyclers*) (2, 6, 10).

Wymienione trudności, a również wysoka cena nowych preparatów, są przyczyną precyzowania zasad postępowania leczniczego w postaci tzw. standardów lub algorytmów terapii. Opracowano ich kilkanaście (por. 1, 4, 5, 7, 12, 13), w piśmiennictwie polskim przegląd ważniejszych opublikował ostatnio Święcicki (14). Celem takich zasad jest ułatwienie lekarzom–praktykom wyboru optymalnego postępowania terapeutycznego. Standardy takie również są przydatne (a właściwie niezbędne) przy refundowaniu kosztów leczenia przez zakłady ubezpieczeniowe, które wyraźnie określają, jakie procedury terapeutyczne są przez nie opłacane, jakie zaś nie.

Przedstawione niżej „standardy” i „algorytmy” terapii zaburzeń afektywnych przygotował zespół ekspertów (autorzy tej pracy) pod auspicjami Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz krajowego nadzoru specjalistycznego d/s psychiatrii. Punktem wyjścia do dyskusji i wniosków był wstępny projekt „zasad” przygotowany w II Klinice Psychiatrycznej IPiN. W pracach nad standardami uwzględniono algorytmy opracowane przez zespół ekspertów europejskich (4, 5) oraz ekspertów NIMH (3, 7), a ponadto wyniki badań ankietowych poglądów ordynatorów oddziałów psychiatrycznych w Polsce na temat terapii zaburzeń afektywnych (9).

Tak jak inne tego typu opracowania prezentowane niżej standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych są kierunkowskazem postępowania leczniczego; przy korzystaniu z nich muszą być uwzględnione indywidualne potrzeby leczonych osób.

Zasady te wymagać będą (być może już wkrótce) weryfikacji i zmian związanych z napływem dalszych informacji o lekach nowych już stosowanych oraz o tych, które pojawią się na rynku farmaceutycznym w najbliższym czasie.

Standardy

1. Depresja o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym

Monoterapia dowolnym lekiem przeciwdepresyjnym zarejestrowanym w Polsce – wybór zależy od obrazu klinicznego depresji, stanu somatycznego chorego, doświadczenia lekarza leczącego i innych czynników, np. dostępności i ceny leku.

2. Depresja o nasileniu ciężkim bez objawów psychiatrycznych

Postępowanie I rzutu:

Podstawowe TLPD oraz leki czteropierścieniowe (mianseryna, maprotylina).

Postępowanie II rzutu:

Leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (5HT-SI) oraz selektywnych odwracalnych IMAO-A (moklobemid).

3. Depresja o nasileniu ciężkim z objawami psychiatrycznymi

Postępowanie I rzutu:

A. Neuroleptyk (perazyna, perfenazyna, flupentiksol) + TLPD

B. Neuroleptyk o działaniu przeciwdepresyjnym (chlorprotiksen, lewomepromazyna, sulpiryd, tiorydazyna).

Postępowanie II rzutu:

Elektrowstrząsy (EW).

4. Wzmaganie (potencjalizacja) efektu przeciwdepresyjnego

1. Metoda sprawdzona: Dołączenie węglańca litu, w dawce zapewniającej stężenie terapeutyczne, do kontynuowanej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym (który nie przyniósł dotychczas oczekiwanego efektu).

2. Metody niezwyfikowane (wymagające dalszych badań). Dołączenie do nieskutecznej kuracji:

- leków normotymicznych przeciwdrgawkowych (karbamazepiny lub kwasu walproinowego, lamotryginy)
- pindololu
- hormonów tarczycy
- neuroleptyku
- leku przeciwdepresyjnego o innym mechanizmie działania
- fototerapii
- deprivacji snu.

5. Wskazania do psychoterapii

Metody z wyboru (preferowane): kwalifikowana psychoterapia poznawczo-behawioralna oraz psychoterapia wspierająca.

Wskazania do łączenia z farmakoterapią: każda depresja z uwzględnieniem nasilenia zespołu.

Wskazania do stosowania jako terapii podstawowej: lekkie i łagodne stany depresyjne z wyraźnym udziałem czynników psychologicznych

6. Wskazania do EW

I rzutu:

Stan depresyjny z nasilonymi tendencjami samobójczymi (bez możliwości skutecznego zapobieżenia realizacji zamachu) oraz depresja bezpośrednio zagrożająca życiu w związku z odmową przyjmowania pokarmów (np. w osłupieniu depresyjnym).

Stan zdrowia uniemożliwiający stosowanie leków przeciwdepresyjnych.

Uporczywe lekooporne stany depresyjne, o nasileniu co najmniej umiarkowanym, leczone nie krócej niż 6 miesięcy.

II rzutu:

- depresje z objawami psychotycznymi
- ciężka depresja w przebiegu CHAD z szybką zmianą faz.

Zalecenia: liczba zabiegów nie powinna przekraczać 12, stosowane zwykle 2 razy w tygodniu, w znieczuleniu ogólnym i zwiótczeniu mięśniowym.

7. Postępowanie w depresji lekoopornej

1. Podwyższenie dawki dobowej stosowanego dotychczas leku (o ile nie ma przeciwwskazań) – do maksymalnej.
2. Zastosowanie metody wzmaganie efektu terapeutycznego.
3. Zamiana leku na inny, o odmiennym mechanizmie działania od dotychczas stosowanych.
4. Zastosowanie EW.

8. Leczenie stabilizujące w depresji

Leczenie należy prowadzić tym samym lekiem, który przyniósł poprawę stanu klinicznego, w dawce zredukowanej, jednak nie mniejszej niż 1/2 dawki terapeutycznej stosowanej u danego pacjenta.

W zaburzeniach depresyjnych nawracających (CHAJ) leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy od uzyskania istotnej poprawy klinicznej, w przypadku depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych

dwubiegunowych – po uzyskaniu stanu remisji zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki i jednoczesne włączenie leku normotymicznego.

9. Profilaktyka depresji nawracającej (choroba afektywna jednobiegunowa)

Wskazaniem do leczenia profilaktycznego jest wystąpienie trzech nawrotów depresji, niezależnie od długości choroby lub dwóch w okresie ostatnich trzech lat.

Leczenie należy prowadzić lekiem przeciwdepresyjnym, który był skuteczny w ostatniej depresji i jest dobrze tolerowany. W przypadku złej tolerancji należy lek zmienić na lepiej tolerowany.

Dawka leku powinna być indywidualizowana, chociaż przeważa opinia, że nie powinna być niższa, niż w leczeniu stabilizującym.

Leczenie powinno być prowadzone przez co najmniej 5 lat. Jeśli w tym czasie nie ma nawrotu – należy rozważyć celowość dalszego stosowania leku.

10. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD) bez szybkiej zmiany faz

Leczenie należy rozpoczynać od węglanu litu stosowanego w dawkach terapeutycznych.

W przypadku przeciwwskazań, bądź gdy leczenie litem nie przynosi efektu, zaleca się inne leki normotymiczne (karbamazepinę lub kwas walproinowy).

W przypadku małej skuteczności takiego postępowania należy zastosować węglan litu i karbamazepinę lub kwas walproinowy.

Okres niezbędny do oceny skuteczności leczenia profilaktycznego nie może być krótszy niż 1 rok. Długość terapii jest bezterminowa, u części osób przerwanie leczenia łączy się z ryzykiem nawrotu.

Zalecane są dawki, których stosowanie zapewnia uzyskanie w surowicy krwi poziomu:

węglanu litu – 0,5-0,8 mmol/l

karbamazepiny – 4-8 µg/ml (dawka 600-800 mg/dobę)

kwasu walproinowego – 50-100 µg/ml (dawka 900-1200 mg/dobę).

11. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD) z szybką zmianą faz (*rapid cycling*)

Zasady leczenia: należy unikać leków przeciwdepresyjnych (zwłaszcza trójpierścieniowych), o ile nie ma istotnych wskazań do ich stosowania.

1. Węglan litu jest lekiem z wyboru u osób, u których wcześniej nie był stosowany.
2. W przypadku nieskuteczności należy stosować węglan litu wraz z lekiem przeciwdrgawkowym (kwasem walproinowym lub karbamazepiną).
3. Jeżeli podane w p. 1 i 2 postępowanie jest nieskuteczne można dołączyć trzeci lek normotymiczny.
4. Dopuszczalne jest leczenie klozapiną lub klozapiną wraz z węglanem litu.

Uwaga: Jeżeli mimo postępowania profilaktycznego pojawi się depresja – należy rozważyć dołączenie leku przeciwdepresyjnego okresowo, w przypadku

wystąpienia depresji ciężkiej – należy odstawić leki normotymiczne i zastosować EW.

12. Hipomania

Postępowanie I rzutu:

- zastosowanie węglanu litu bądź zwiększenie jego dawki w przypadku, gdy jest już stosowany
- podanie neuroleptyku, jeśli są przeciwwskazania do stosowania litu.

Postępowanie II rzutu:

- zastosowanie karbamazepiny lub kwasu walproinowego
- zastosowanie neuroleptyku.

13. Mania

Postępowanie I rzutu:

- podanie neuroleptyku (klopentiksol acuphase) lub innego neuroleptyku o działaniu uspokajającym (np. haloperidol, lewomepromazyna)
- następnie dołączenie węglanu litu, jeśli nie był stosowany.

Postępowanie II rzutu:

- klozapina
- w szczególnych przypadkach rozważyć zastosowanie benzodiazepiny (krótkoterminowo)

Postępowanie III rzutu:

- EW

Algorytmy

Symbole i skróty zastosowane w schematach

Postępowanie I rzutu – litery wytłuszczone i podkreślone

LPD – lek przeciwdepresyjny

TLPD – trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny

CzLPD – czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny

SI-5HT – leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny

SI-MAO – selektywne i odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy

LIT – węglan litu

KARBAM – karbamazepina

WALPR – pochodne kwasu walprionowego

NEUR – neuroleptyk

NEURp/DEPR – neuroleptyk o działaniu przeciwdepresyjnym

EW – elektrowstrząsy

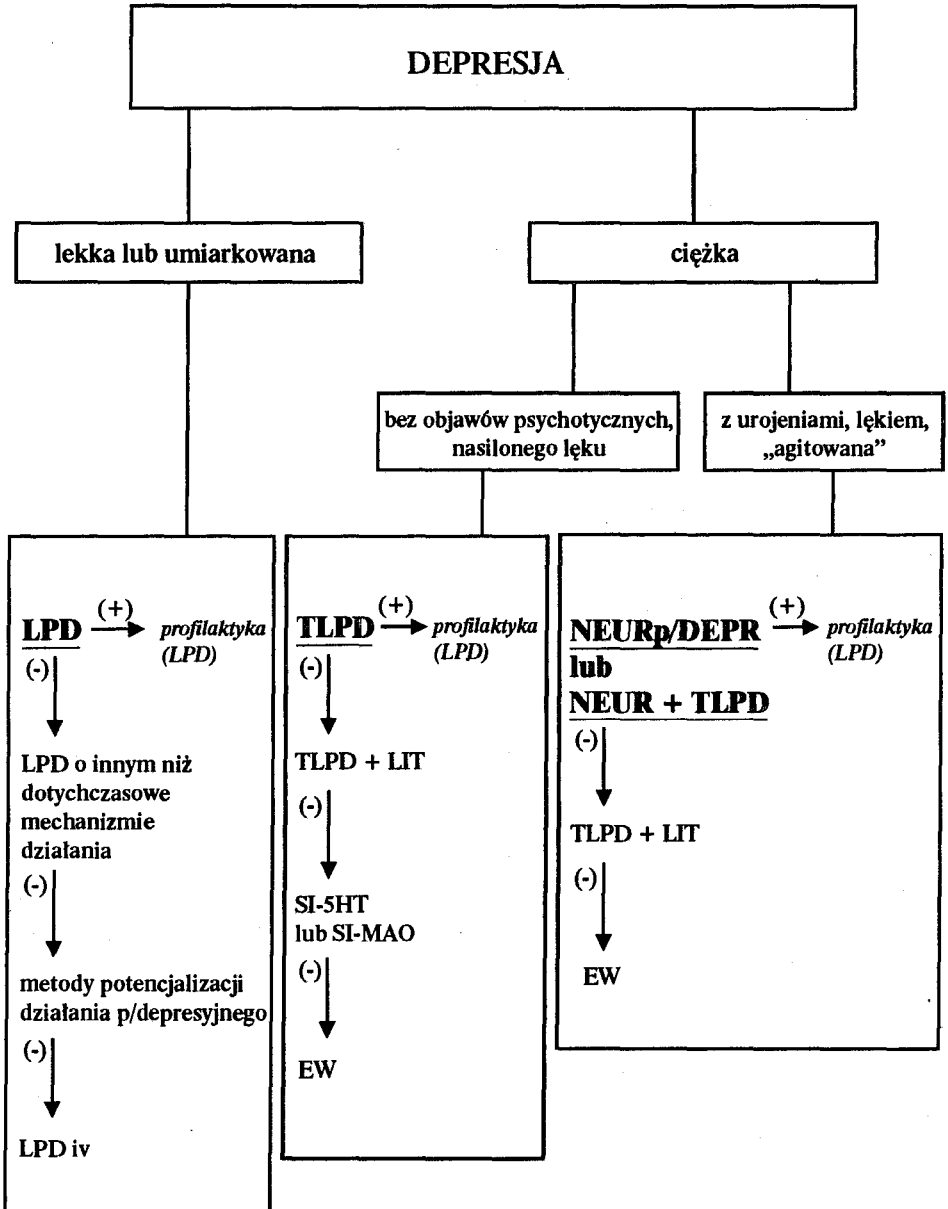
iv – wlewy dożylnie

(+) – terapia skuteczna

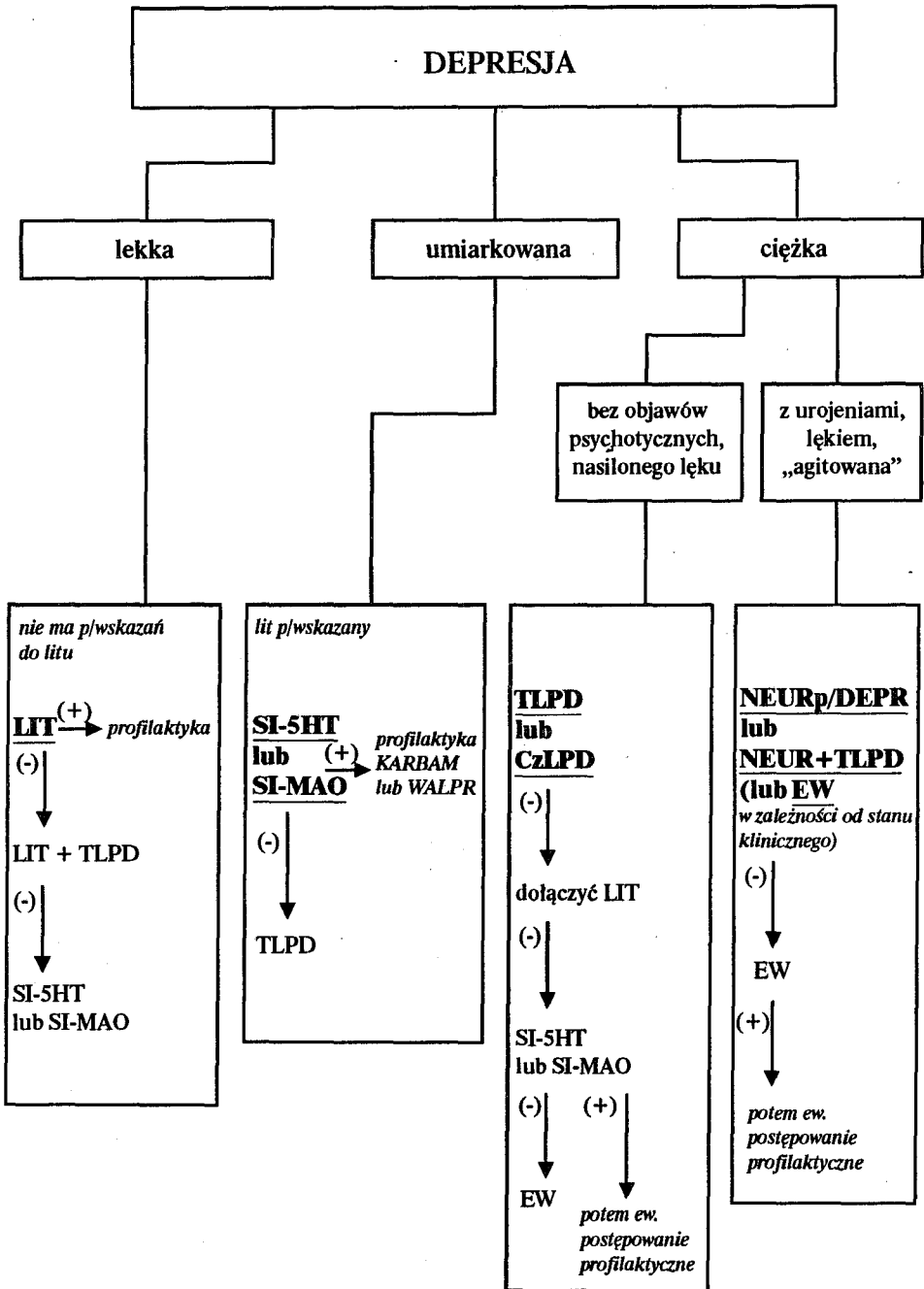
(-) – terapia nieskuteczna

+ – leczenie skojarzone

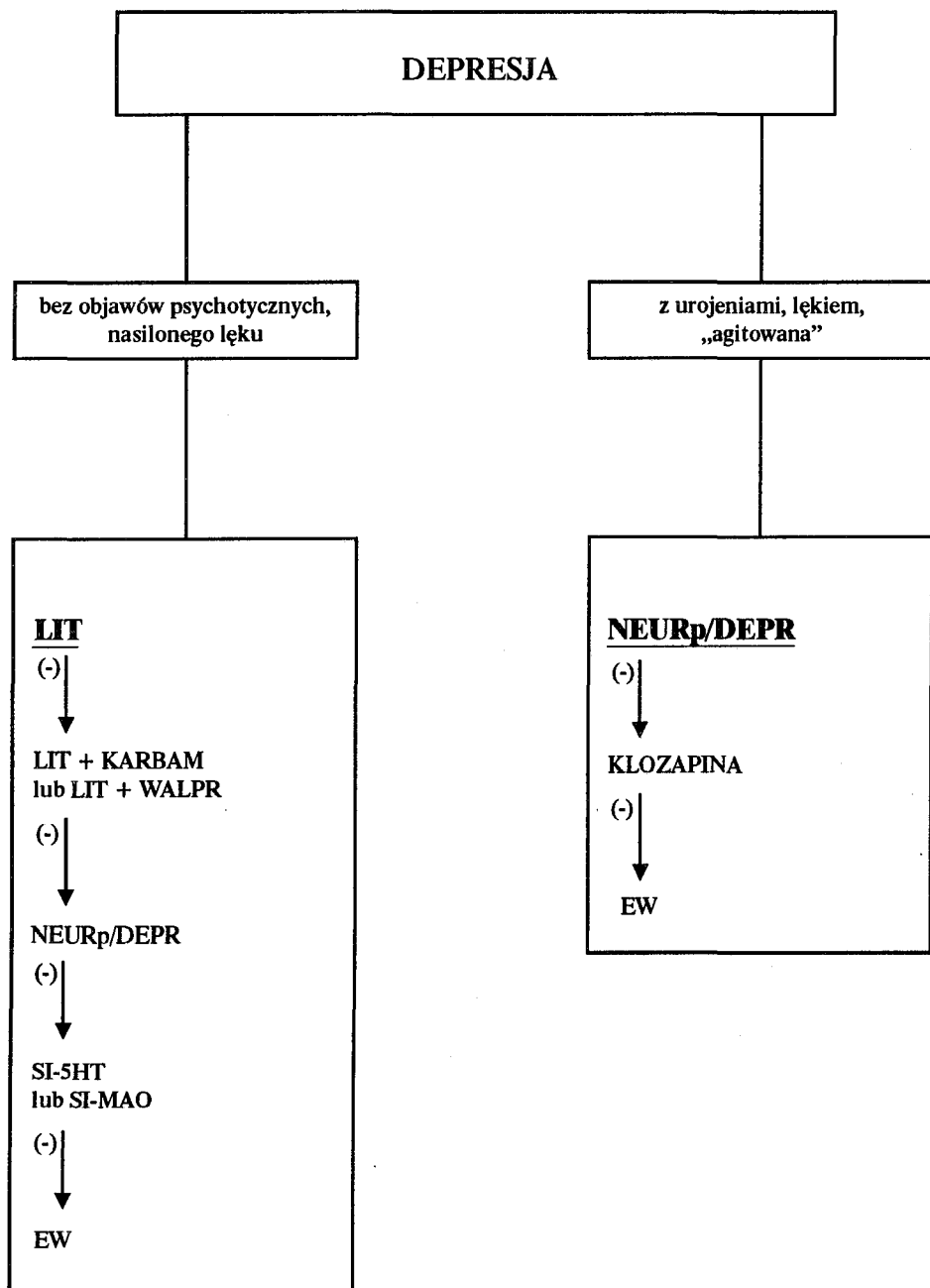
Schemat 1. Leczenie farmakologiczne epizodu depresyjnego oraz depresji nawracających (CHAJ)



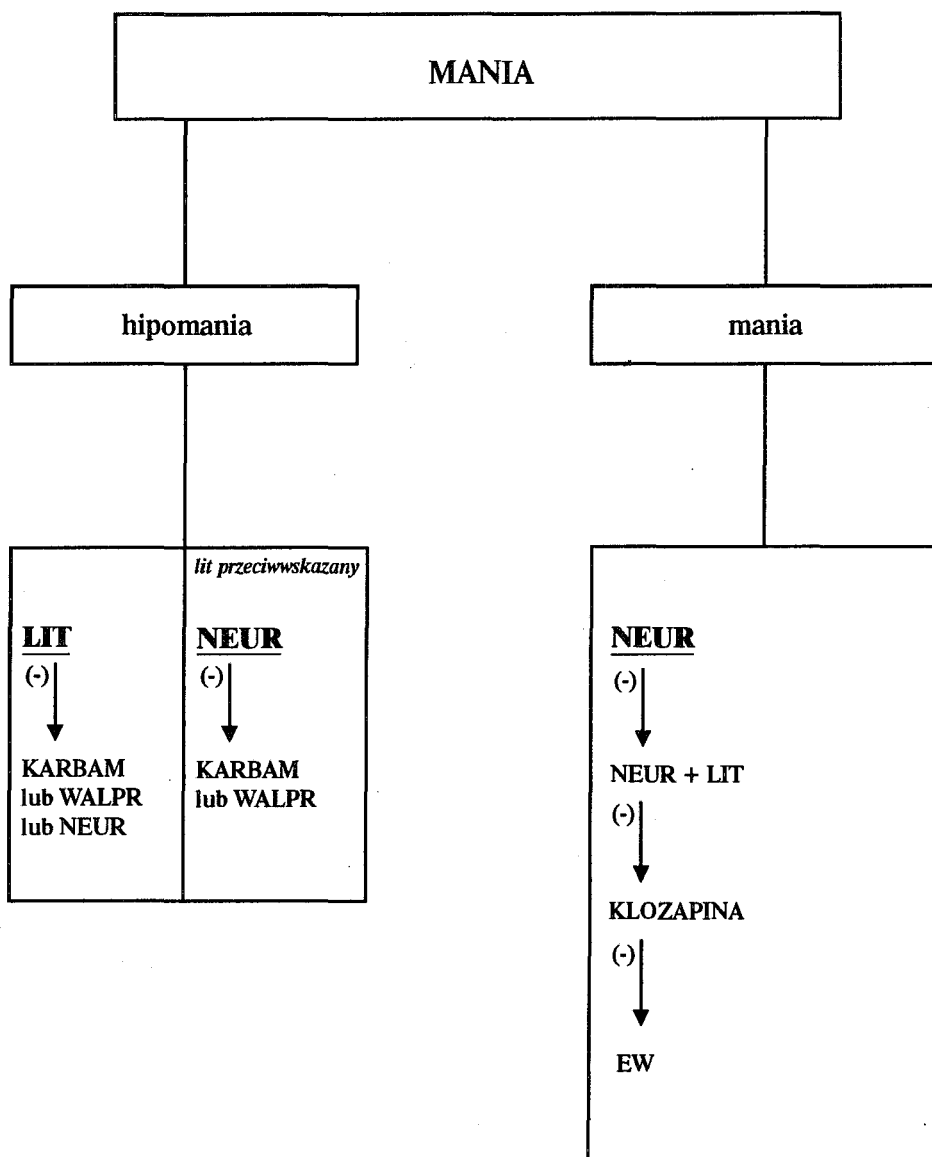
Schemat 2. Leczenie farmakologiczne depresji w przebiegu CHAD



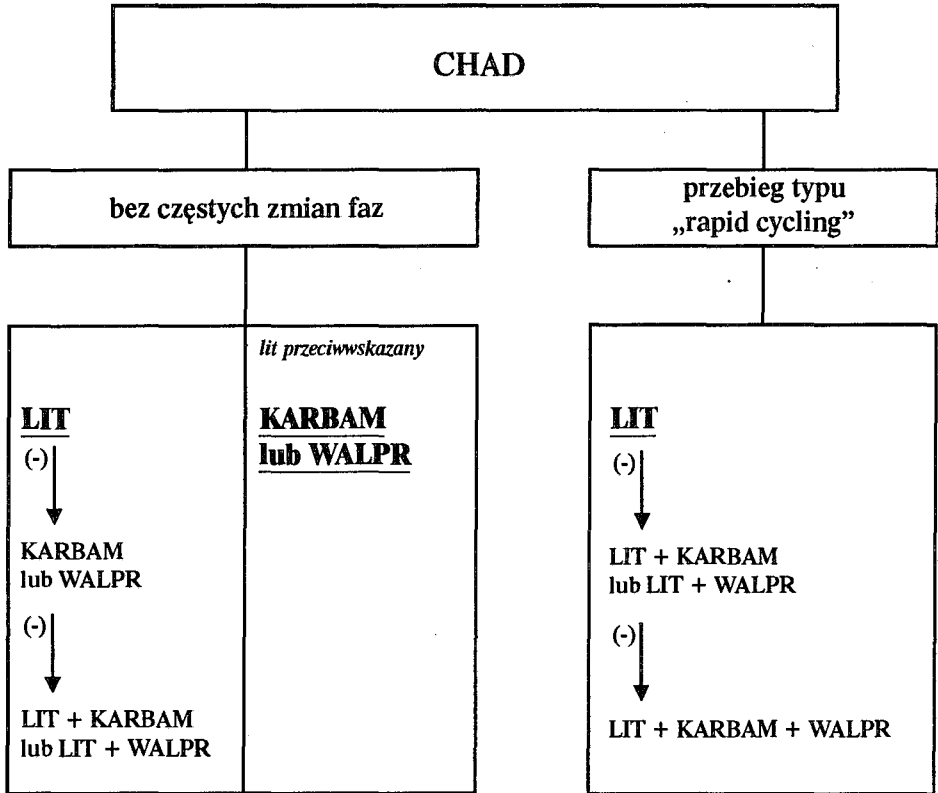
Schemat 3. Leczenie farmakologiczne depresji w przebiegu CHAD (przebieg typu „rapid cycling”)



Schemat 4. Leczenie farmakologiczne manii



Schemat 5. Postępowanie profilaktyczne w CHAD



Słownik terminów użytych w opracowaniu

CHAD z częstą zmianą faz (przebieg typu *rapid cycling*) – zaburzenia afektywne dwubiegunowe, które cechuje występowanie co najmniej czterech nawrotów depresji i manii w okresie 1 roku. U części chorych może pojawiać się bezpośrednie przejście depresji w manię i odwrotnie, bez okresu remisji.

Dawka terapeutyczna optymalna – dawka leku mieszcząca się w przedziale dawek dobowych, które przynoszą efekt terapeutyczny u większości leczonych (np. imipramina: 150-200 mg, fluoksetyna: 20 mg dziennie) lub zapewniająca poziom terapeutyczny danego leku we krwi.

Depresja o nasileniu łagodnym (wg ICD-10 „Epizod depresyjny łagodny”)

Wg ICD-10: „Do typowych objawów depresji zalicza się zazwyczaj: nastrój depresyjny, utratę zainteresowań i przeżywania przyjemności oraz zwiększoną męczliwość, przy czym dla pewnego rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie co najmniej dwóch z wymienionych objawów oraz co najmniej dwóch spośród następujących: osłabienie koncentracji uwagi, niska samoocena i mała wiara w siebie, poczucie winy i malej wartości, pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości, myśli i czyny samobójcze, zaburzenia snu, zmniejszony apetyt. Objawy nie muszą osiągać maksymalnego nasilenia. Utrzymywanie się epizodu powinno być nie krótsze niż 2 tygodnie. Epizod depresyjny o łagodnym nasileniu jest zazwyczaj przyczyną *distresu* i trudności w wykonywaniu pracy oraz codziennych obowiązków, jednak nie zaburza spełniania tych obowiązków całkowicie”.

Depresja o nasileniu umiarkowanym (wg ICD-10 „Epizod depresyjny umiarkowany”)

Wg ICD-10: „Do rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie co najmniej dwóch spośród trzech charakterystycznych objawów łagodnego epizodu depresyjnego oraz co najmniej trzech (najlepiej czterech) innych objawów. Część objawów osiąga znaczne nasilenie, nie jest to jednak nieodzownym warunkiem, zwłaszcza wtedy, gdy stwierdza się szerokie spektrum objawów. Czas trwania epizodu co najmniej ok. 2 tygodni. Pacjent z zespołem depresyjnym o umiarkowanym nasileniu ma wyraźne trudności z wykonywaniem pracy, spełnianiem obowiązków domowych”.

Depresja o nasileniu ciężkim bez objawów psychotycznych (wg ICD-10 „Epizod depresyjny ciężki bez objawów psychotycznych”)

Wg ICD-10: „Chory przejawia wyraźne cierpienie (*distres*) lub pobudzenie, dopóki nie wystąpi znaczne zahamowanie. Dominuje poczucie bezwartości, niska samoocena, poczucie winy, w ciężkich stanach depresyjnych szczególnie niebezpieczne jest zagrożenie samobójstwem. W ciężkich epizodach depresyjnych niemal zawsze występują objawy somatyczne.

Wskazówki diagnostyczne: Należy stwierdzić wszystkie trzy objawy charakterystyczne dla łagodnego lub umiarkowanego epizodu depresyjnego, a ponadto cztery inne objawy, spośród których część powinna osiągać duże nasilenie. Należy pamiętać, że chory z dużym zahamowaniem lub podnieceniem może nie

być w stanie szczegółowo opisać wielu objawów. W takich sytuacjach uprawnione jest również rozpoznanie ciężkiego epizodu depresyjnego. Czas utrzymywania się zaburzeń nie powinien być krótszy od 2 tygodni, jednakże gdy objawy wykazują szczególnie duże nasilenie, rozpoznanie ciężkiego epizodu depresyjnego można ustalić już wcześniej. Ciężki epizod depresyjny uniemożliwia wykonywanie jakiegokolwiek pracy zawodowej, obowiązków domowych, oprócz drobnych czynności”.

Depresja ciężka z objawami psychotycznymi (wg ICD-10 „Epizod depresji ciężkiej z objawami psychotycznymi”)

Wg ICD-10: „Depresja spełniająca kryteria ciężkiego epizodu depresyjnego, występują ponadto urojenia, omamy lub osłupienie depresyjne. Treść urojeń dotyczy grzechów, ubóstwa, nieuchronnej klęski, przestępstw (odpowiedzialności). Omamy słuchowe lub węchowe mają charakter głosów oszczerczych lub oskarżających, albo zapachów zgnilizny, rozkładającego się ciała. Ciężkie zahamowanie psychoruchowe może narastać do rozmiarów osłupienia”.

Depresja lekooporna – stan depresyjny, w którym zawiodły dwie kolejne kuracje przeciwdepresyjne o różnych mechanizmach działania, przy czym leki przeciwdepresyjne stosowano w dawkach terapeutycznych przez dostatecznie długi czas (6-8 tygodni).

EW (zabiegi EW, leczenie EW) – skrót oznaczające leczenie elektrowstrząsami. Zdaniem autorów tego opracowania terminu „elektrowstrząsy” należy unikać ze względu na jego nieadekwatność w odniesieniu do współczesnej techniki zabiegów i negatywny wydźwięk społeczny i psychologiczny.

Leczenie skojarzone (kombinowane) – stosowanie przez dłuższy czas dwóch (niekiedy trzech) leków psychotropowych w celu uzyskania pożądanego efektu klinicznego (np. leku przeciwdepresyjnego i neuroleptyku, leku przeciwdepresyjnego i normotymicznego). Wielkość dawek leków psychotropowych stosowanych w terapii skojarzonej zwykle jest mniejsza od optymalnej dawki terapeutycznej każdego z nich (nie dotyczy to węglańca litu). Zdaniem autorów tego opracowania należy unikać stosowania leczenia kombinowanego, jeżeli nie ma istotnych wskazań.

Leczenie stabilizujące (utrwalające) poprawę – kontynuowanie terapii po uzyskaniu istotnej poprawy stanu klinicznego, w celu jej utrwalenia i zapobieżenia nawrotowi tego samego epizodu depresyjnego.

Monoterapia – stosowanie jednego leku psychotropowego (lub metody) w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Dopuszczalne jest doraźne lub okresowe stosowanie innego leku w celu korygowania zaburzeń snu, zmniejszenia lęku, niepokoju.

Postępowanie terapeutyczne I rzutu – leki (lub inne metody), które należy zastosować w pierwszej kolejności (z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań).

Postępowanie terapeutyczne II rzutu – leki (lub inne metody), które należy zastosować, gdy postępowanie I rzutu zawiodło lub nie przyniosło pełnego efektu terapeutycznego.

Potencjalizacja (wzmaganie) efektu przeciwdepresyjnego – różne metody służące wzmaganiu działania leku przeciwdepresyjnego, którego stosowanie nie przynosi oczekiwanego efektu. Część proponowanych metod ma charakter doświadczalny, nie jest sprawdzona w szerokiej praktyce klinicznej. Mechanizm potencjalizacji może zależeć od interakcji na poziomie farmakokinetycznym, farmakodynamicznym lub wiązać się z jednym i drugim.

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

TLPD podstawowe: imipramina, amitryptylina, klomipramina, dibenzepina.

Piśmiennictwo

1. An algorithmic approach to the pharmacologic treatment of acute mania, *J. Clin. Psychiatry INTERCOM, The Expert Converse*, September 1996.
2. Calabrese J.R., M.J. Woysville: A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, suppl. 3, 11-18.
3. Frances A., J.P. Docherty, D.A. Kahn (steering committee): Treatment of Bipolar Disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, vol. 57, suppl. 12A.
4. Goodwin G.M., W.A. Nolen, M.L. Bourgeois, L. Conti, P. Fischer, M. Gastpar, J.M. Griffiths, C. Höschl, T. Kapitany, U.F. Malt, G. Muscettola, G.N. Papadimitriou, W.Z. Potter, S. Pużyński, J.A. Swinkels and C.A. Zarate Jr.: Treatment of bipolar depressive mood disorders: algorithms for pharmacotherapy, *Internat. J. Clin. Psychiatry in Clin. Practice*, 1997, 1, S9-S12.
5. Kasper S., P. Bech, F. de Jonghe, M.P. de Sousa, T. Dinan, J.D. Guelfi, T. Higuchi, J.K. Larsen., J.P. Lecrurbier, B. Lerer, A. Neumeister, G. Papadimitriou, E.S. Paykel, W. Pöldinger, J. Svestka and H. Walter: Treatment of unipolar major depression: algorithms for pharmacotherapy, *J. Psychiatry in Clin. Practice*, 1997, 1, S5-S7.
6. Kruger S., P. Bräunig, L.T. Young: Biological treatment of rapid – cycling bipolar disorder, *Pharmacopsychiat.*, 1996, 29, 167-175.
7. Nelson J.C., J.P. Docherty, G.M. Henschen, S. Kasper, A.A. Nierenberg, N.G. Ward: Algorithms for the treatment of subtypes of unipolar major depression, *Psychopharmacol., Bull*, 1995, 31, 475-482.
8. Nemeroff Ch.B.: Augmentation strategies in patients with refractory depression, *Depression a. Anxiety*, 1996/1997, 4, 169-181.
9. Pużyński S., M. Beręsewicz, I. Koszewska, A. Kalinowski, L. Świącicki, E. Habrat: Poglądy ordynatorów oddziałów psychiatrycznych na temat terapii i profilaktyki zaburzeń afektywnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1998, 2, 28-73.
10. Simpson B.H., G.J. Hurowitz, M. Liebowitz: General principles in the pharmacotherapy of antidepressant-induced rapid cycling: a case series, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1997, 17, 460-466.
11. Steffens D.C., K. Ranga Rana Krishnan: Decision model for the acute treatment of mania, *Depression a. Anxiety*, 1996/1997, 4, 289-293.
12. Suppes T., J.R. Calabrese, Ph. B. Mitchel, P.J. Pazzaglia, W.Z. Potter, D.A. Zarin: Algorithms for the treatment of bipolar, manic-depressive disorder, *Psychopharmacol., Bull.*, 1995, 31, 469-474.
13. Swann A.C.: Selection of a first-line mood stabilizing agent, *Curr. Op. in Psychiatry*, 1998, 11, 71-75.
14. Świącicki L.: Algorytmy w leczeniu depresji – przegląd piśmiennictwa, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1998, 2, 5-14.