

Justyna Pełka-Wysiecka, Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Depresja — czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia?

Depression — differentiated pharm/acootherapy indeed?

Abstract

Depression is becoming the world's growing problem today. By the early 2020s it will have become the second most frequent cause of disability in the developed countries. The need to apply an effective and personalised therapy using antidepressant drugs seems to be obvious. The choice of medication is affected by a host of factors, including the clinical picture of depression, the drug's efficacy profile, its adverse effects and its onset of action.

Psychiatria 2014; 11, 3: 141–147

key words: *depression, clinical characteristics of depression, antidepressants*

Wstęp

Depresja jest schorzeniem coraz bardziej rozpowszechniającym się we współczesnym społeczeństwie. Dotyka zarówno ludzi bardzo młodych, jak i tych w starszym wieku. Z szacunkowych danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wynika, że aktualnie choruje na nią co najmniej 350 milionów ludzi na całym świecie [1]. Rozpowszechnienie depresji w ciągu życia waha się w zakresie 14,4–18%, występuje ona dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn [2]. Analizy przeprowadzane pod egidą WHO unaoczniają, że depresja w 2002 roku zajmowała czwarte miejsce na liście przyczyn niepełnosprawności chorobowej na świecie. Przewiduje się, że w 2030 roku będzie ona na świecie drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności w krajach wysokorozwiniętych, zaś trzecią w krajach niskorozwiniętych [3]. Zaburzenia depresyjne oraz ich konsekwencje są niewątpliwie ogromnym wyzwaniem dla współczesnego państwa, i to zarówno w wymiarze osobowym, jak i gospodarczo-finansowym. Pacjenci z depresją są mniej wydajni w pracy, gorzej funkcjonują w płaszczyźnie życia rodzinnego, społecznego, duży ich odsetek korzysta z zasiłków chorobowych, część z nich

podlega inwalidyzacji [4]. W kontekście podanych powyżej informacji niepokojący jest fakt, że jedynie 20% osób z tej grupy korzysta z opieki medycznej [5]. Niski jest także odsetek korzystających z opieki psychiatrycznej, a wynika to z kilku faktów — pacjent boi się stygmatyzacji, niedoszacowuje wagi objawów, które uniemożliwiają mu codzienne funkcjonowanie, obawia się niekorzystnego działania leków przeciwdepresyjnych, czy potencjalnego uzależnienia. Bardzo istotny jest brak akceptacji społecznej dla leczenia psychiatrycznego. Pacjent dzieli się z osobami z otoczenia odczuciami po wizytach na przykład kardiologicznej, endokrynologicznej, natomiast wizyta u psychiatry często jest skrywana nawet przed najbliższymi. Dlatego tak ważna jest rola lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, który kontaktując się regularnie z pacjentem, może w toku swojej działalności diagnostycznej wstępnie rozpoznać objawy depresyjne.

Zadanie pacjentowi poniżej zamieszczonych dwóch pytań z Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-2 (PHQ-2, *Patient Health Questionnaire-2*) i uzyskanie dwóch odpowiedzi twierdzących pozwala wstępnie rozpoznać stan depresji (przy czułości testu 96%, a swoistości 57%) [6]:

- Czy w ciągu ostatniego miesiąca często był Pan/ /Pani przygnębiony/a, w depresyjnym nastroju lub pozbawiony/a nadziei?
- Czy w ciągu ostatniego miesiąca często odczuwał/a Pan/Pani spadek zainteresowania lub przyjemności w działaniu?

Adres do korespondencji:

dr n. med. Justyna Pełka-Wysiecka
Katedra i Klinika PUM
ul. Broniewskiego 26; 71–460 Szczecin
e-mail: justyna.pelka@pum.edu.pl
tel./faks: 91 454 15 07

Z badań Wojnara wynika, że aż około 20% pacjentów rejestrujących się po poradę do lekarzy rodzinnych to pacjenci z depresją. Często zgłaszają się oni z powodu dolegliwości somatycznych, problemów ze snem, gorszego samopoczucia, złego funkcjonowania. Jedyne połowa z nich dociera potem na zalecaną konsultację psychiatryczną [7]. Bardzo ważne jest szybkie postawienie właściwej diagnozy, gdyż umożliwia to wdrożenie adekwatnej, dostosowanej do potrzeb pacjenta terapii. Rozpoznanie depresji zgodnie z obowiązującą klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 Revision*) stawia się na podstawie danych uzyskanych z wywiadu i badania klinicznego. Pacjenci często nie werbalizują pewnych dolegliwości, dlatego bardzo ważne jest dopytanie o obecność przygnębienia, spadku aktywności, zainteresowania otoczeniem, o zaburzenia snu, rytmów biologicznych. Istotne jest poczucie winy, niskiej wartości i pesymistycznej oceny przyszłości. Trzeba ustalić czas trwania dolegliwości — jeśli objawy utrzymują się powyżej dwóch tygodni istnieją podstawy do ewentualnego rozpoznania epizodu depresyjnego o różnym stopniu nasilenia, od łagodnego, przez umiarkowany do ciężkiego. Omawiany epizod depresyjny, zgodnie z interpretacją autorów klasyfikacji ICD-10 obejmuje obecne w psychiatrii europejskiej pojęcie depresji endogennej, występującej w przebiegu chorób afektywnych [8], natomiast w amerykańskiej klasyfikacji DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) pojęcie to wpisuje się w obraz tak zwanej dużej depresji (*major depression*) [9]. Depresja w chorobach afektywnych przebiega w sposób zróżnicowany. Podczas pracy z chorymi niejednokrotnie widać obraz kliniczny odbiegający od typowej **depresji prostej**, czyli takiej, w której dominuje obniżenie nastroju, a pozostałe objawy są obecne, miernie nasilone, żaden z nich nie wysuwa się natomiast na pierwszy plan.

U części pacjentów obserwuje się obraz kliniczny zdominowany przez zaburzenia napędu psychoruchowego. Pacjenci stają się coraz bardziej spowolniali, dochodzi do spadku tempa myślenia aż do jego zahamowania, a w skrajnych przypadkach do wystąpienia osłupienia depresyjnego. Pozostałe objawy depresyjne są obecne, ich ekspresja jest jednak ograniczona lub wręcz niemożliwa. Przedstawiony obraz kliniczny określa się jako **depresję zahamowaną** lub **depresję z zahamowaniem** [10]. W praktyce lekarza psychiatry, a tym bardziej lekarza rodzinnego, pacjent taki niesie ze sobą wiele zagrożeń. Pojawia się bowiem problem ograniczenia lub zaniechania przyjmowania posiłków i płynów, pacjenci siedzą lub leżą godzinami, często nie zmieniając pozycji ciała.

Wymagają stałej opieki i nadzoru, dlatego powinni być hospitalizowani.

Kolejny typ depresji, który można obserwować u pacjenta, to tak zwana **depresja anankastyczna**, czyli **z natręctwami**. Typowe dla tej postaci jest wysuwające się na pierwszy plan obsesyjne myślenie, nawracające wyobrażenia często o charakterze suicydalnym. Pacjent werbalizuje nawracające przykre myśli, szczególnie te o wydźwięku negatywnym. Mogą pojawić się treści nietypowe dla danego człowieka, na przykład bluźniercze czy dotyczące skrzywdzenia osób ważnych dla pacjenta. Często staje się to przyczynkiem do wystąpienia poczucia winy i niskiej samooceny [10].

Depresja lękowa, inaczej **agitowana** to postać, w której dominuje przeżywanie stanów lękowych, z ich komponentą psychiczną, somatyczną i behawioralną. Pacjent trwa w stałym poczuciu napięcia, zagrożenia, pojawia się towarzyszący niepokój manipulacyjny, ruchowy, aż do pobudzenia. Typowym objawem są wyraźne zaburzenia snu. W tej postaci mamy do czynienia z wysokim ryzykiem samobójstwa [10]. Pacjenci z depresją agitowaną często podają, że przeżywanie stałego napięcia i poczucia zagrożenia, przy jednoczesnym pobudzeniu ruchowym jest dla nich nieznośne i dlatego samobójstwo jest dla nich mniej obciążające niż znoszenie tego stanu dalej.

Depresja urojeniowa, zwana też **psychotyczną**, charakteryzuje się obecnością interpretacji i ocen depresyjnych w takim nasileniu, że osiągają one wymiar urojeń. Są to najczęściej urojenia o charakterze winy, kary, poniżenia, grzeszności, zubożenia, także nihilistyczne. Często są również nastawienia ksbne, z nieufnością i poczuciem zagrożenia. Pacjenci przeżywają stały lęk, towarzyszy im niepokój ruchowy. Ryzyko podjęcia próby samobójczej jest duże. Wchodzi tu także w rachubę ryzyko samobójstwa rozszerzonego. Pacjenci z tą postacią depresji wymagają hospitalizacji.

Część pacjentów z depresją przejawia szczególną koncentrację na stanie zdrowia somatycznego. Występują u nich przewlekłe skargi na dolegliwości bólowe, zaburzenia związane z dysfunkcjami autonomicznymi, poczuciem braku zdrowia somatycznego. Niekiedy trudno jest z pacjentem w ramach konwersacji wyjść poza tę tematykę. Omawiany obraz to **depresja hipochondryczna**, czasem nazywana **bólową**. Postać ta może przekształcać się z czasem w depresję urojeniową [10]. Inna grupa pacjentów przeżywa szczególnie ciężko swoje epizody depresyjne, gdyż w czasie ich trwania pojawia się u nich poczucie zobojętnienia. Występuje nasilony objaw anhedonii, ale także niemożność przeżywania uczuć smutku, żalu, współczucia, litości. Stanom tym, czyli **depresji anestetycznej (depresjonalizacyjnej)**, często towarzyszy poczucie pogorszenia sprawności

funkcji poznawczych. Z czasem postać ta może także przybrać obraz urojeniowy. Szczególnie często obserwuje się ją u ludzi młodych [10].

Analizując różnorodność postaci depresji, trudno jest uznać, że dostępne leki przeciwdepresyjne będą jednakowo skuteczne u wszystkich pacjentów. Planując terapię zawsze trzeba uwzględnić konstelacje objawów afektywnych, dominujące skargi, ale także sposób funkcjonowania pacjenta, jego gotowość do współpracy z leczącym, efekty wcześniejszych kuracji, stan somatyczny i oczekiwania. Tempo życia i potrzeba utrzymania się na rynku pracy powodują, że pacjent oczekuje leczenia, które da szybki efekt, przy braku działań niepożądanych. Współczesna psychiatria stara się wyjść naprzeciw tym oczekiwaniom i kłaść nacisk na rzetelne badanie kliniczne oraz profilowy dobór leku.

Należy także zaznaczyć wątpliwości pojawiające się u niektórych lekarzy i pacjentów dotyczące stosowania leków zwanych lekami generycznymi. Część z nich ma jednak przeprowadzaną procedurę badania klinicznego konkretnego preparatu. Przykładem jest np. wenlafaksyna kapsułki o przedłużonym uwalnianiu (Alventa), przebadane zgodnie z obowiązującymi procedurami w Słowenii [11], która wykazała się efektywnością i tolerancją porównywalną do oryginalnego leku.

Mimo że na przestrzeni ostatnich dekad wprowadzono do terapii wiele różnych leków, skuteczność leczenia nie jest jednak pełna i aż 60–70% pacjentów nie doświadcza całkowitej remisji, a u 30–40% nie stwierdza się nawet wystarczającej odpowiedzi na zastosowany lek [12]. W analizie 31 randomizowanych badań leków (prawie 4500 pacjentów) ustalono, że kontynuacja leczenia przeciwdepresyjnego redukuje ryzyko nawrotu do 70%, w porównaniu z jej przerwaniem, zaś ponowny nawrót objawów depresyjnych sięga 41% pacjentów przyjmujących placebo w stosunku do 18% przy aktywnym leczeniu [13]. Metaanaliza badań klinicznych z wykorzystaniem placebo wykazała, że korzyści wynikające ze stosowania leku przeciwdepresyjnego w stosunku do placebo rosną wraz z nasileniem objawów depresyjnych na poziomie łagodnym lub umiarkowanym, są jednak nieznaczne. Standardy terapii depresji wskazują na wagę oddziaływań psychoterapeutycznych w tej grupie pacjentów. U pacjentów z epizodami ciężkimi korzyści wynikające ze stosowania aktywnego leku występują szybko i w znacznie większym stopniu [14]. W bieżącym roku ukazało się opracowanie podsumowujące randomizowane badania kliniczne leków przeciwdepresyjnych zgłoszone w ciągu ostatnich 25 lat do FDA. Z ustaleń autorów wynika, że wskaźniki nawrotów we wszystkich zgłoszonych badaniach były istotnie niższe w grupie pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyj-

ne niż w grupie otrzymującej placebo (średnia różnica pomiędzy omawianymi częstościami wynosiła 18%), zaś średni odsetek redukcji częstości nawrotów wynosił 52% przy stosowaniu leków w porównaniu z placebo. Uzyskane z analiz dane wykazały korzyści z kontynuacji leczenia farmakologicznego po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny, polegające na zmniejszeniu wskaźnika nawrotów depresji w stosunku do osób, u których po leczeniu ostrego epizodu odstawiano lek aktywny i włączano placebo [15]. Wyniki te potwierdzają słuszność aktualnie obowiązujących schematów leczenia depresji.

Wychodząc naprzeciw potrzebom psychiatrii klinicznej, przeprowadzono na świecie wiele dużych badań, na podstawie których można podejmować bardziej rzetelne decyzje przy wyborze leku przeciwdepresyjnego. Badanie *The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)* obejmowało ponad 4000 pacjentów z niewyselekcjonowanych grup, w wieku 18–75 lat, chorujących na depresję. Odbywało się na 4 poziomach. Poziom I — to terapia citalopramem, poziom II — zmiana leczenia na wenlafaksynę, sertralinę lub bupropion bądź augmentacja dotychczasowego leczenia bupropionem lub buspironem, a także dołączenie terapii behawioralno-poznawczej. Poziom III wiązał się z przestawieniem pacjenta na leczenie mirtazapiną lub nortryptyliną bądź augmentacją leczenia litem lub trójiodotyroniną. Poziom IV obowiązywał włączenie tranilcyprominy lub mirtazapiny łącznie z wenlafaksyną. Na podstawie analizy uzyskanych danych nie stwierdzono różnic w częstości występowania remisji ani w czasie uzyskiwania remisji w przypadku zmiany leku bądź augmentacji innym lekiem na każdym poziomie leczenia. Uczestnicy, którzy wymagali większej liczby poziomów leczenia, wykazali się większą ciężkością choroby i wzrastającą liczbą nawrotów w naturalistycznym okresie obserwacji. Rokowanie było lepsze na wszystkich poziomach dla uczestników, którzy osiągnęli stan remisji, w przeciwieństwie do tych, którzy nie uzyskali ustąpienia objawów. Wyniki z omawianego badania podkreślają występowanie odpornych na leczenie depresji i sugerują możliwość uzyskania potencjalnych korzyści przy użyciu bardziej stanowczych zabiegów (augmentacja, zwiększenie dawki) na wcześniejszych etapach leczenia. Jednocześnie wydaje się, że dodanie innego preparatu do leku dotychczas stosowanego może być skuteczniejsze niż przestawianie pacjenta na zupełnie nową terapię [16, 17].

Cipriani i wsp. w metaanalizie 117 randomizowanych badań klinicznych (prawie 26 000 pacjentów) dotyczących leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji ustalili, że mirtazapina, escitalopram i wenlafaksyna są skuteczniejsze w terapii zaburzeń depresyjnych niż

duloksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i reboksetyna. Reboksetyna okazała się znacząco mniej efektywna niż wszystkie inne przeanalizowane substancje. Najlepszą tolerancją cechowały się: escitalopram, citalopram, sertralina, bupropion i milnacipran. Prowadziły do najmniejszego odsetka zaniechania terapii przez pacjentów. Cipriani i wsp. analizowali dane także w aspekcie efektywności i tolerancji leków we wstępnym etapie leczenia depresji, gdyż moment ten ma kluczowe znaczenie kliniczne w uzyskaniu poprawy stanu, utrzymania współpracy pacjenta oraz zapobieżeniu narastania negatywnych zdarzeń. Najmniej skuteczne i akceptowane na tym etapie przez pacjentów były: reboksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, duloksetyna [18].

W ostatnim czasie wprowadzono w naszym kraju do leczenia depresji nowe cząsteczki leków – agomelatyna, wortiooksetyna. Agomelatyna w badaniach randomizowanych cechuje się podobną skutecznością jak paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i fluoksetyna, z mniejszą częstością nawrotów choroby (23,9%) w porównaniu z placebo (50,0%) [19, 20]. Wortiooksetyna okazała się równie skuteczna jak wenlafaksyna i skuteczniejsza od placebo, duloksetyny, agomelatyny [21].

Do wniosków płynących z przedstawionych opracowań należy podchodzić z pewną dozą dystansu. Wadą badań klinicznych, na podstawie których wyciągane są wnioski na temat leczenia jest to, że trwają one zazwyczaj krótko, pacjenci biorący w nich udział są wyjściowo wyselekcjonowani — nie stosują substancji psychoaktywnych, są zdrowi somatycznie, nie mają towarzyszących schorzeń psychiatrycznych. Dlatego każdy lekarz posiadający wiedzę teoretyczną weryfikuje ją w praktyce, w kontakcie z realnym pacjentem.

Obowiązujące w Polsce i na świecie standardy leczenia zaburzeń depresyjnych podkreślają potrzebę uzyskania jak najszybszej poprawy objawowej, wprowadzenia w stan remisji oraz zapobieżenia nawrotom choroby. Rozpoczynając leczenie farmakologiczne depresji należy przede wszystkim postawić trafną diagnozę, rozpoznać schorzenia towarzyszące, ustalić leki przyjmowane przez pacjenta. Ważne jest także określenie szeroko rozumianej sytuacji psychologiczno-społecznej pacjenta, co może być istotne jako czynnik reaktywny podtrzymujący objawy depresyjne. Pierwszy kontakt z pacjentem daje dużo informacji na temat spektrum obserwowanych u niego objawów. Podczas przeprowadzania pełnego standardowego badania, obserwujemy poziom napięcia, obecność niepokoju, postawy nieufności, zwracamy uwagę na problemy z koncentracją, pamięcią, obserwujemy spontaniczność i płynność wypowiedzi. Istotne jest tempo mowy, ruchu oraz dominacja poszczególnych objawów depresyjnych, pozwalająca wstępnie określić

postać kliniczną — na przykład depresja prosta, agitowana, psychotyczna itp.

Przed rozpoczęciem leczenia niezbędne jest przekazanie pacjentowi podstawowych informacji o planie terapeutycznym i cechach leku, którego stosowanie jest zalecane. Zgodnie ze standardami leczenia informuje się pacjenta, że leki przeciwdepresyjne nie uzależniają, a efektu ich działania można oczekiwać po około 2–4 tygodniach regularnego stosowania. Pacjent musi uzyskać informację, że jakkolwiek modyfikacja dawki lub odstawienie leku nie powinno mieć miejsca bez porozumienia z lekarzem. Pacjent musi także uzyskać informację o potencjalnych działaniach niepożądanych oraz oczekiwanej od niego w takiej sytuacji postawie [22]. Rozpoczynając leczenie, trzeba mieć świadomość, że wiedza medyczna pacjenta jest niewielka. Działania niepożądane, o wystąpieniu których nie poinformuje się pacjenta, mogą spowodować natychmiastowe odstawienie leku lub samowolną redukcję jego dawki. Pacjent, zgłaszając się do leczenia, oczekuje szybkiej poprawy samopoczucia, dlatego powinien być poinformowany o orientacyjnym okresie oczekiwania na nią. Ważne jest podkreślenie konieczności dostosowania dawek do potrzeb pacjenta (co może wpływać na czas uzyskania poprawy samopoczucia), a także zaznaczenie, że poprawa stanu psychicznego wiąże się ściśle ze zdyscyplinowaniem pacjenta w zakresie przestrzegania zarówno zaleconego dawkowania, jak i godzin przyjmowania przepisane preparatu. Pacjent powinien uzyskać także informację o konieczności zgłaszania się na wizyty kontrolne. Pewne rzeczy oczywiste dla lekarza nie muszą być tak samo oczywiste dla pacjenta, szczególnie w sytuacji, gdy jest to jego pierwszy kontakt z leczeniem psychiatrycznym.

Czynniki wpływające na wybór stosowanego leczenia to cechy kliniczne depresji, informacje na temat leczenia w poprzednich epizodach, współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi, współpraca ze strony pacjenta, profil działań niepożądanych leku, bezpieczeństwo stosowania leku, dostępność i cena leku, potencjalne interakcje, skuteczność leku u krewnych I stopnia, doświadczenia lekarza z lekiem, preferencje pacjenta i wygoda stosowania [22]. Niewątpliwie czynnikiem determinującym możliwości farmakologicznego leczenia depresji jest stan somatyczny pacjenta oraz przyjmowane przez niego leki. Zawsze należy sprawdzić obecność potencjalnych interakcji oraz przeanalizować profil działań niepożądanych.

Obowiązujące w Polsce standardy leczenia zaburzeń afektywnych określają nie tylko czas trwania poszczególnych faz leczenia depresji, ale także podają sugestie dotyczące wyboru leku przeciwdepresyjnego w zależności od postaci klinicznej choroby.

W depresji z zahamowaniem istotne jest wdrożenie leku, który wpłynie na wyrównanie napędu psychoruchowego, przy jednoczesnej poprawie nastroju, redukcji lęku. W tej postaci depresji zaleca się stosowanie bupropionu (lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy — *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor* [NDRI]), wenlafaksyny (lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny — *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* [SNRI]), sertraliny (lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny — *selective serotonin re-uptake inhibitors* [SSRI]), reboksetyny (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny — *norepinephrine reuptake inhibitor* [NRI]), milnacipranu (SNRI) i moklobemidu (odwracalny inhibitor MAO A — *reversible inhibitor of monoamine oxidase A* [RIMA]) [22]. W praktyce najważniejsza jest szybka poprawa i równoczesowy wpływ na napęd i nastrój. Pacjent z omawianą postacią choroby jest zazwyczaj głęboko depresyjny, często z ideacjami samobójczymi. Zbyt szybkie wyrównanie napędu przy braku uzyskania poprawy w zakresie depresyjnej interpretacji rzeczywistości, przy utrzymujących się myślach samobójczych może doprowadzić do podjęcia przez chorego próby samobójczej. Przedstawione powyżej substancje lecznicze cechują się w praktyce działaniem aktywizującym, mają niewielki wpływ na masę ciała oraz niewielkie działanie sedatywne. Lekiem, który wymaga przestrzegania szczególnego reżimu, jest w tej grupie moklobemid. Nie może być stosowany łącznie z selektywnymi agonistami receptora serotoninowego oraz w ciągu 14 dni od ich odstawienia (ChPL). Lek ten wymaga także ograniczeń dietetycznych — zaleca się unikanie spożywania potraw bogatych w tyraminę (np. czekolada, wędzone mięsa i ryby, żółty ser, przetwory soi) [23].

Depresja z natręctwami, czyli anankastyczna, dostarcza pacjentowi szczególnie dużo cierpienia. Wysoki jest w niej poziom napięcia, a obsesyjne, depresyjne myśli obecne są przez większą część dnia. Standardy zalecają stosowanie w tej grupie klomipaminy (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny – TLPD), SSRI i wenlafaksyny [22]. Klomipramina i SSRI poza działaniem przeciwdepresyjnym, mają udowodnioną skuteczność w zespołach natręctw. Działają także przeciwłękowo. Wenlafaksyna nie ma potwierzonego działania w zespołach natręctw [24], w omawianej postaci depresji obserwuje się jednak jedynie komponentę natrętnego myślenia i/lub wyobrażeń, w stosunku do którego w praktyce codziennej wenlafaksyna okazuje się skuteczna. Wśród leków z grupy SSRI w codziennej praktyce często stosowane są sertralina, escitalopram i fluwoksamina. Leki te mają zrównoważone działanie, rzadko wywołują stany niepokoju i są dość dobrze tolerowane.

W depresji agitowanej, z dużym poziomem napięcia, standardy zalecają stosowanie mirtazapiny (noradrenergiczny i specyficznie serotoninergiczny lek przeciwdepresyjny — *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant* [NaSSA]), mianseryny (czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny), trazodonu (antagonista receptora 5HT₂ i inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny — *serotonin antagonist and reuptake inhibitors* SARI), amitryptyliny (TLPD), doksepiny (TLPD) i klomipraminy [22]. Przedstawione leki mają potwierdzoną skuteczność przeciwdepresyjną, działają także uspokajająco i poprawiają komfort snu. Wadą, często obserwowaną w praktyce, są skargi pacjentów na wzrost łaknienia, a przez to masy ciała (poza trazodonem), nadmierna sedacja i spadki ciśnienia tętniczego. Działanie uspokajające odczuwane jest przez pacjenta często już w pierwszych dniach leczenia, co niewątpliwie wpływa na poziom współpracy i możliwość oczekiwania na poprawę w zakresie nastroju i pozostałych parametrów stanu psychicznego.

Depresja z bólem, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, wymaga wdrożenia do leczenia duloksetyny (SNRI), wenlafaksyny, amitryptyliny bądź milnacipranu [22]. Wszystkie te leki poza działaniem przeciwdepresyjnym, przeciwłękowym, wywierają efekt na percepcję i przeżywanie bólu [25]. Duloksetyna, milnacipran i amitryptylina posiadają także we wskazaniach rejestracyjnych leczenie bólu neuropatycznego i przewlekłego [23]. W praktyce klinicznej często obserwujemy przy stosowaniu leków z grupy SNRI i TLPD szybkie ustępowanie obecnych u niektórych pacjentów z depresją dolegliwości o charakterze somatyzacyjnym — bóle głowy, karku, barków, dyskomfort bólowy w obrębie jamy brzusznej. Należy jednak pamiętać, że efekt ten u większości pacjentów pojawia się przy wyższych niż minimalne skuteczne, dawkach. Stosując leki z grupy SNRI, trzeba zawsze zwracać uwagę na fakt, że przy szybkim podnoszeniu dawek lub rozpoczynaniu leczenia od wyższej dawki należy się liczyć z wystąpieniem bardzo nieprzyjemnych dla pacjenta objawów, które niejednokrotnie powodują przerwanie terapii. Aby zapobiegać tego typu sytuacjom, należy dawki leku podnosić wolniej i zawsze informować o możliwości wystąpienia objawów ubocznych oraz o ich, najczęściej, przejściowym charakterze.

W depresji z występującymi zaburzeniami snu standardy polskie zalecają stosowanie agomelatyny (agonista receptorów melatoninergicznych MT₁ i MT₂, antagonist receptorów 5HT₂), mianseryny, mirtazapiny, trazodonu i doksepiny [22]. Z uwagi na działania niepożądane wiążące się z przyjmowaniem przez pacjentów mianseryny, mirtazapiny i doksepiny (wzrost masy ciała, nadmierna sedacja, zawroty głowy, spadki ciśnienia tętniczego krwi

i zaburzenia funkcji seksualnych) w praktyce coraz częściej stosowany jest trazodon i agomelatyna. Trazodon z uwagi na szeroki zakres dawkowania daje możliwość precyzyjnego dostosowania dawki do potrzeb konkretnego pacjenta, poprawia funkcje seksualne i przejawia działanie korygujące zaburzenia snu często już po pierwszych dawkach. Opisywana przez część pacjentów nadmierna sedacja i zmęczenie dnia następnego najczęściej wymaga korekty dawki i/lub optymalizacji godziny przyjmowania leku. Agomelatyna również tolerowana jest dobrze, początkowa poprawa snu, nieco później nastroju pojawia się zazwyczaj po kilku dniach od włączenia preparatu. Dodatkową zaletą przy stosowaniu tego leku jest werbalizowana przez pacjentów poprawa funkcji poznawczych [26].

W przypadku depresji psychotycznej zaleca się połączenie leku przeciwdepresyjnego z klasycznym lub atypowym lekiem przeciwpsychotycznym [22]. Dane z doniesień naukowych wykazują, że leczenie samym lekiem przeciwdepresyjnym lub samym lekiem przeciwpsychotycznym jest mniej skuteczne niż terapia łączona [27]. W praktyce często stosuje się połączenie wybranych leków z grupy SSRI – fluwoksaminy lub sertraliny z olanzapiną, rispe-

ridonem. Fluwoksamina i sertralina mają bowiem potwierdzone działanie w depresjach psychotycznych [28, 29]. W przypadku towarzyszącego obniżenia napędu psychomotorycznego, przy braku agitacji uzyskać można poprawę stosując sulpiryd bądź flupentyksol, szczególnie gdy pacjent niechętnie przyjmuje leki i wskazane jest podawanie ich w jednej dawce dobowej. Zarówno flupentyksol, jak i sulpiryd we wstępnym okresie leczenia mogą nasilać stany niepokoju oraz podtrzymywać bezsenność.

Z przedstawionych danych wynika, że w leczeniu depresji istotne jest dostosowanie profilu działania leku do klinicznej postaci depresji. Mniejsze znaczenie wydaje się mieć siła działania przeciwdepresyjnego, szczególnie że niektóre badania i metaanalizy nie wykazały znamiennych różnic pomiędzy substancjami w zakresie efektywności [30–34]. Lekarz, kierując się swoją wiedzą i doświadczeniem, podejmuje decyzje zgodnie z obowiązującymi standardami, nie zapomina jednak o różnicach pomiędzy pacjentami na poziomie osobowościowym i biologicznym, co *de facto* determinuje przebieg procesu leczenia. Bardzo ważna jest kontynuacja farmakoterapii po zakończeniu leczenia aktywnego, gdyż zapobiega ona nawrotom depresji.

Streszczenie

Depresja jest narastającym problemem we współczesnym świecie, na początku przyszłej dekady będzie drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności w krajach wysokorozwiniętych. Konieczność stosowania skutecznej i dopasowanej terapii lekami przeciwdepresyjnymi staje się oczywista. Wybierając lek, należy kierować się różnymi czynnikami, w tym obrazem klinicznym depresji, profilem działania leku, jego działań niepożądanych i szybkością działania.

Psychiatria 2014; 11, 3: 141–147

słowa kluczowe: *depresja, kliniczne cechy depresji, leki przeciwdepresyjne*

Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. Łoza B., Parnowski T. Nowa depresja. Nowe leczenie. Warszawa 2012: 56–58.
3. Mathers C., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
4. Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Warszawa 2002: 11–18.
5. Katon W. The epidemiology of depression in medical care. *Int. J. Psychiatry Med.* 1987; 17: 93–112.
6. Whooley M., Avins A., Miranda J., Browner W.S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12: 439–445.
7. Wojnar M., Drózd W., Araszkiewicz A., Latkowski B., Nawacka-Pawlaczyk D., Urbański R. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002; 2: 187–198.
8. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Kraków-Warszawa 1997.
9. Wciórka J. (red.). DSM IV-TR, Kryteria diagnostyczne według DSM IVTR. Wrocław 2008.
10. Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). *Psychiatria, t. 2, Psychiatria kliniczna*. Wrocław 2011: 319–328.
11. Plesnicar B. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. *Psychiatr. Danub.* 2010; 22: 413–417.
12. Moncrieff J., Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005; 331: 551–557.
13. Geddes J., Carney S., Davies C., Furukawa T., Kupfer D., Frank E., Goodwin G. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 22: 653–661.
14. Fournier J., DeRubeis R., Hollon S., Dimidjian S., Amsterdam J., Shelton R., Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 6: 47–53.
15. Borges S., Chen Y., Laughren T. i wsp. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J. Clin. Psychiatry* 2014; 75: 205–214.

16. Warden D., Rush A., Trivedi M., Fava M., Wisniewski S. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr. Psych Rep.* 2007; 9: 449–459.
17. Gaynes B., Warden D., Trivedi M.H., Wisniewski S., Fava M., Rush A. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psych. Serv.* 2009; 60: 1439–1445.
18. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
19. Carney R.M., Shelton R.C. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12: 2411–2419.
20. Dolder C.R., Nelson M., Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 1822–1831.
21. Katona C.L., Katona C.P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsych. Dis. Treat* 2014; 10: 349–354.
22. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Gdańsk 2011: 48–53.
23. Stahl S. Podstawy psychofarmakologii. Poradnik lekarza praktyka. Gdańsk 2008.
24. Pizarro M., Fontenelle L.F., Paravidino D.C., Yücel M., Miguel E.C., de Menezes G.B. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 1391–1401.
25. Marks D.M., Shah M.J., Patkar A.A., Masand P.S., Park G.Y., Pae C.U. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr. Neuropharmacol.* 2009; 7: 331–336.
26. Kennedy S., Cyriac A. A Dimensional approach to measuring antidepressant response: implications for agomelatine. *Psychology* 2012; 3: 864-869.
27. Wijkstra J., Lijmer J., Burger H., Geddes J., Nolen W.A. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD004044. doi: 10.1002/14651858.
28. Gatti F., Bellini L., Gasperini M., Perez J., Zanardi R., Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 414–416.
29. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Perez J., Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 1631–1633.
30. Gartlehner G., Hansen R.A., Morgan L.C. i wsp. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 772–785.
31. Sechter D., Troy S., Paternetti S., Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur. Psychiatry* 1999; 14: 41–48.
32. Kroenke K., West S.L., Swindle R. i wsp. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2947–2955.
33. Seemüller F., Riedel M., Obermeier M. i wsp. Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010; 20: 346–355.
34. Grodner B, Sitkiewicz D. Enantiomers: a new problem in pharmacotherapy of depression? *Psychiatr. Pol.* 2013; 47: 511–518.