

Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych

Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry

Jerzy Samochowiec¹, Dominika Dudek², Jolanta Kucharska-Mazur¹,
Sławomir Murawiec³, Joanna Rymaszevska⁴, Wiesław Jerzy Cubała⁵,
Janusz Heitzman⁶, Agata Szulc⁷, Małgorzata Bała⁸, Piotr Gałecki⁹

¹ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski,
Katedra Psychiatrii i Klinika Psychiatrii Dorosłych

³ Warszawski Ośrodek Psychoterapii i Psychiatrii

⁴ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁵ Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski, Katedra Psychiatrii,
Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁶ Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Sądowej

⁷ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii

⁸ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski,
Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej

⁹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

Under the auspices of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant in Psychiatry, on the basis of analysis of international guidelines, the expert group consisting of psychiatrists and an epidemiologist compiled recommendations for the treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder. The recommendations take into account the information that the patient should receive before starting the treatment, the selection criteria for the treatment method and the choice of the antidepressant, the method of assessing the efficacy of treatment, treatment monitoring, and the duration of treatment.

Formulating the recommendations, the experts analyzed the source data for their applicability in Poland. The current recommendations of scientific societies and an analysis of the literature on the treatment of depressive episodes and recurrent depressive disorder broken down by the treatment of acute episodes and maintenance treatment, as well as the recommendations on the method of creating guidelines have been taken into account. Furthermore, the guidelines developed in collaboration with the Supreme Medical Council and the Polish Psychiatric Association, entitled: "Diagnostic work-up and treatment of depression in adults – guidelines for family physicians", and recommendations of the National Consultant in Adult Psychiatry have been taken into account. The recommendations were discussed among the experts and accepted by the General Board of the Polish Psychiatric Association. Subsequently, the recommendations were modified in line with the Board's comments and endorsed by the Association for use in the management of patients with depression in Poland.

Słowa klucze: wytyczne, depresja, leczenie

Key words: guidelines, depression, treatment

Wstęp

Depresja to coraz częstszy, narastający problem zdrowotny. Założeniem wytycznych jest określenie ścieżki postępowania terapeutycznego, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w leczeniu tej choroby u dorosłych. Wytyczne dotyczą terapii depresji nawracającej, z wyłączeniem depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych (ChAD). Ze względu na specyfikę leczenia ChAD zagadnienie to wymaga osobnego opracowania.

Metoda

Grupa robocza, w której skład weszli członkowie zarządu i eksperci Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, a także Konsultant Krajowy ds. Psychiatrii dorosłych, uzgadniając zalecenia, wzięła pod uwagę organizację opieki zdrowotnej w Polsce oraz dostępne metody leczenia depresji. Rekomendacje zostały opracowane na podstawie prezentacji przygotowanych i przedstawionych przez ekspertów podczas spotkań roboczych, które odbyły się on-line w okresie od października do grudnia 2020 roku. Zespół ekspertów składał się z psychiatrów doświadczonych w leczeniu epizodów depresji i epidemiologa.

Grupa robocza sformułowała wymienione poniżej pytania kliniczne wraz z odpowiadającymi im zaleceniami:

1. **Jakie podstawowe informacje powinien otrzymać pacjent przed rozpoczęciem leczenia?**
2. **Jakimi kryteriami należy się kierować, wybierając metodę leczenia?**
3. **Jakie są zasady doboru leków przeciwdepresyjnych?**
4. **Jak i po jakim czasie należy ocenić efektywność i tolerancję leczenia?**
5. **Jak należy monitorować leczenie pacjenta?**
6. **Jak długo należy kontynuować farmakoterapię?**

Formułując zalecenia odnośnie do postępowania farmakologicznego u pacjentów z depresją w populacji osób dorosłych, eksperci przeanalizowali źródłowe zalecenia

pod kątem możliwości ich zastosowania w Polsce. W przygotowanych prezentacjach przedstawiono aktualne zalecenia towarzystw naukowych i analizy piśmiennictwa dotyczące leczenia epizodów depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających z podziałem na leczenie epizodów ostrych i leczenie podtrzymujące oraz zalecenia dotyczące sposobu tworzenia wytycznych [1–6]. Wzięto także pod uwagę wytyczne stworzone przy współpracy Naczelnej Izby Lekarskiej i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego pt. „Diagnostyka i leczenie depresji u dorosłych – wytyczne dla lekarzy rodzinnych”, opracowane według systemu klasyfikacji zaleceń GRADE [7], oraz zalecenia Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych [8].

Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists [5]

Poziom wiarygodności danych w badaniach dotyczących interwencji [5]	
Poziom	Rodzaj badania
I	Przegląd systematyczny badań poziomu II
II	Badanie z randomizacją (RCT)
III	Badanie z pseudorandomizacją (np. alokacja naprzemienna lub inna metoda) Badanie porównawcze z jednoczesną grupą kontrolną: – Badanie eksperymentalne bez randomizacji – Badanie kohortowe – Badanie kliniczno-kontrolne – Analiza szeregów czasowych z grupą kontrolną – Badanie porównawcze bez jednoczesnej grupy kontrolnej: – Badanie z historyczną grupą kontrolną – Dwa lub więcej badań jednoramiennych Analiza szeregów czasowych bez jednoczesnej grupy kontrolnej
IV	Opis serii przypadków z analizą efektów tylko po interwencji lub przed-po
Zaadaptowane z NHMRC levels of evidence for intervention studies (NHMRC, 2009).	

Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Registered Nurses' Association of Ontario [3]

Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych RNAO [3]	
Poziom	Źródło danych
Ia	Dane pochodzące z metaanalizy lub przeglądu systematycznego badań z randomizacją lub syntezy wielu badań głównie typu ilościowego
Ib	Dane pochodzące z co najmniej 1 badania z randomizacją
IIa	Dane pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji
IIb	Dane pochodzące z co najmniej 1 badania innego rodzaju, takiego jak dobrze zaprojektowane badania pseudoeksperymentalne, bez randomizacji
III	Synteza wielu badań głównie typu jakościowego

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

IV	Dane uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań obserwacyjnych, takich jak badania analityczne, opisowe, badania jakościowe
V	Dane pochodzące z opinii ekspertów lub raportów komitetów, doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.
Zaadaptowane z the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], 2011) i Pati (2011).	

Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder [2]

Kryteria Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) dla poziomów wiarygodności danych [2]	
Poziom ^a	Kryteria
1	Metaanaliza z wąskimi przedziałami ufności i/lub 2 lub więcej badań z randomizacją (RCT) o odpowiedniej wielkości próby i najlepiej z grupą kontrolną otrzymującą placebo
2	Metaanaliza z szerokimi przedziałami ufności i/lub 1 lub więcej RCT o odpowiedniej wielkości próby
3	RCT przeprowadzone na małej próbie lub badanie prospektywne z grupą kontrolną bez randomizacji lub seria przypadków lub badania retrospektywne o wysokiej jakości
4	Opinia ekspertów/konsensus
^a Uwaga: poziom 1 i 2 odnosi się w szczególności do badań dotyczących leczenia, w których dostępne są porównania w grupach poddanych randomizacji. Zalecenia obejmujące czynniki ryzyka lub czynniki epidemiologiczne oparte są głównie na badaniach obserwacyjnych i dlatego najwyższy poziom wiarygodności danych to zwykle poziom 3. Zalecenia dotyczące kwestii ogólnych (np. zasad postępowania) odzwierciedlają większy stopień osądu co do siły danych pochodzących z różnych źródeł i dlatego przypisano im głównie poziom 4.	

Klasyfikacja zaleceń według US Preventive Services Task Force [6]

Definicje siły zaleceń według US Preventive Services Task Force [6]		
Siła	Definicja	Znaczenie dla praktyki klinicznej
A	USPSTF zaleca to postępowanie. Istnieje duży stopień pewności, że korzyść netto jest istotna.	Należy zaproponować lub zapewnić tą metodę postępowania
B	USPSTF zaleca to postępowanie. Istnieje duży stopień pewności, że korzyść netto jest umiarkowana lub jest umiarkowany stopień pewności, że korzyść netto jest umiarkowana do istotnej.	Należy zaproponować lub zapewnić tą metodę postępowania
C	USPSTF zaleca proponowanie lub zapewnianie tej metody postępowania u wybranych pacjentów w oparciu o ocenę klinicysty i preferencje pacjenta. Istnieje co najmniej umiarkowany stopień pewności, że korzyść netto jest mała.	Należy zaproponować lub zapewnić tą metodę postępowania u wybranych pacjentów w zależności od indywidualnej sytuacji

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

D	USPSTF zaleca niestosowanie tej metody postępowania. Istnieje umiarkowany lub duży stopień pewności, że ta metoda postępowania nie przynosi korzyści netto lub działania szkodliwe przeważają nad korzyściami.	Należy odstąpić od stosowania tej metody postępowania
I Oświadczenie	USPSTF wnioskuję, że obecnie dostępne dane naukowe są niewystarczające, aby ocenić równowagę korzyści i działań szkodliwych wynikających z tej metody postępowania. Brakuje danych naukowych, są one słabej jakości lub sprzeczne, i nie da się określić przewagi korzyści lub działań niekorzystnych.	Należy zapoznać się z rozdziałem dotyczącym czynników klinicznych do uwzględnienia w Zaleceniach USPSTF. Jeśli proponuje się tą metodę postępowania pacjent powinien rozumieć niepewność co do równowagi korzystnych i niekorzystnych skutków związanych z jej stosowaniem.

Zalecenia

Propozycje brzmienia zaleceń omówiono szczegółowo podczas kolejnego spotkania Grupy Roboczej i wszyscy jej członkowie je zaakceptowali. Kwestie sporne rozstrzygnięto w toku dyskusji prowadzącej do porozumienia.

Określenie „Silne zalecenie” oznacza, że Grupa Robocza ocenia, że pożądane efekty przeważają nad niepożądanymi. Przy mniejszej pewności co do przewagi efektów pożądanych nad niepożądanymi określa zalecenie jako słabe.

Komentarze do zaleceń przygotowała Grupa Robocza, a obejmują one odniesienia do danych naukowych, na których opierają się zalecenia, i są uzupełnione o informacje specyficzne dla warunków polskich. Całość poddano krytycznej ocenie pozostałych członków Zarządu Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Adam Wichniak, Tomasz Szafranski, Przemysław Bieńkowski, Łukasz Cichocki, Małgorzata Janas-Kozik, Maciej Matuszczyk). Wstępnie uzgodnioną wersję polskich wytycznych przekazano do konsultacji zewnętrznych oraz do recenzji. Po ponownej dyskusji rekomendacji w gronie ekspertów i ich zaakceptowaniu zostały one w formie manuskryptu przedstawione Zarządowi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i po uwzględnieniu zgłoszonych uwag – przyjęte jako stanowisko Towarzystwa z zaleceniem ich stosowania w leczeniu osób chorych na depresję w Polsce. Wszyscy eksperci wchodzący w skład Grupy Roboczej zaakceptowali ostateczną wersję dokumentu.

Ad 1. Jakie podstawowe informacje powinien otrzymać pacjent przed rozpoczęciem leczenia?

Zalecamy, aby planowanie leczenia obejmowało edukację pacjenta na temat choroby i opcji terapeutycznych, z uwzględnieniem korzyści i ryzyka. Indywidualny plan terapii powinien funkcjonować na zasadzie współdecydowania i określenia ról osoby leczącej, pacjenta i sieci wsparcia. Siła zalecenia: zalecenie silne [4].

Sugeruje się edukowanie osób chorych na depresję (a zwłaszcza ich rodzin/opiekunów) na temat depresji, zasad higieny psychicznej, interwencji terapeutycznych i dalszej opieki. Siła zalecenia: poziom V [3].

Elementy edukacyjne konieczne przy inicjowaniu leczenia farmakologicznego obejmują przekazanie pacjentowi następujących informacji (poza tymi zawartymi w ulotce leku):

- Leki przeciwdepresyjne nie uzależniają – ich przyjmowanie nawet przez długi czas nie wiąże się z ryzykiem uzależnienia.
- Leki przeciwdepresyjne zaczynają działać po 2–4 tygodniach ich systematycznego przyjmowania, co oznacza, że pierwsze symptomy poprawy samopoczucia lub zachowania zauważalne dla pacjenta pojawiają się po wskazanym czasie leczenia, a następnie poprawa ujawnia się w coraz pełniejszy sposób.
- Leki przeciwdepresyjne należy zażywać codziennie zgodnie z zaleceniem lekarza. Leki te nie są przeznaczone do przyjmowania doraźnego.
- Bezpośrednio po uzyskaniu poprawy samopoczucia i funkcjonowania pacjenta nie należy odstawiać leków przeciwdepresyjnych.
- Lekarz powinien informować chorego o najczęściej występujących (możliwych do przewidzenia i występujących z istotną częstością w określonych grupach chorych) objawach niepożądanych. Warto poinformować chorego, że działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych występują najczęściej wyłącznie na początku leczenia, a większość z nich ma charakter niegroźny i przemijający. W sytuacjach ich większego nasilenia lub wystąpienia nietypowych działań niepożądanych wskazany jest bezpośredni kontakt z lekarzem prowadzącym leczenie.
- Należy uzyskać od każdego pacjenta informacje na temat wszystkich aktualnie przyjmowanych leków i suplementów diety oraz innych przyjmowanych substancji (np. preparatów przyjmowanych w związku z aktywnością sportową, preparatów ziołowych – a w szczególności preparatów dziurawca).
- Wskazane jest poinformowanie pacjenta o potrzebie zachowania zasad codziennej aktywności, dostosowanej do zasad leczenia (np. regularna pora kładzenia się spać w sytuacji stosowania leków przeciwdepresyjnych promujących sen), unikanie posiłków, alkoholu i palenia papierosów przed snem, wskazanie na korzyści wynikające z aktywności fizycznej.

Ad 2. Jakimi kryteriami należy się kierować, wybierając metodę leczenia? Jakie powinny być zasady leczenia epizodu depresyjnego?

Jako leczenie pierwszego wyboru niepowikłanego epizodu depresji łagodnej do umiarkowanej zalecamy farmakoterapię i/lub psychoterapię oparte na danych naukowych. Dane naukowe nie wskazują na przewagę jednej z metod leczenia (farmakoterapii lub psychoterapii) nad drugą w wypadku depresji o łagodnym nasileniu. Siła zalecenia: zalecenie silne [4].

Wybór metody leczenia zależy od jej dostępności, preferencji pacjenta, profilu bezpieczeństwa leków, historii odpowiedzi na poprzednie leczenie, historii rodzinnej pacjenta, współistniejących chorób somatycznych, równocześnie przyjmowanych leków, kosztu terapii i kompetencji osoby leczącej [9–24].

W wypadku stosowania psychoterapii szczegółowe warunki dotyczące spełnienia wymogu profesjonalizmu w tej dziedzinie pozostawiamy do decyzji

stosownych organów administracyjnych lub profesjonalnych. Siła zalecenia: konsensus Grupy Roboczej.

Chorzy, u których depresję rozpoznano po raz pierwszy, powinni przejść ocenę medyczną w celu stwierdzenia/wykluczenia podstawowych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, bezdech senny, zaburzenia funkcji tarczycy, nerek i wątroby. Siła zalecenia: poziom wiarygodności II [5].

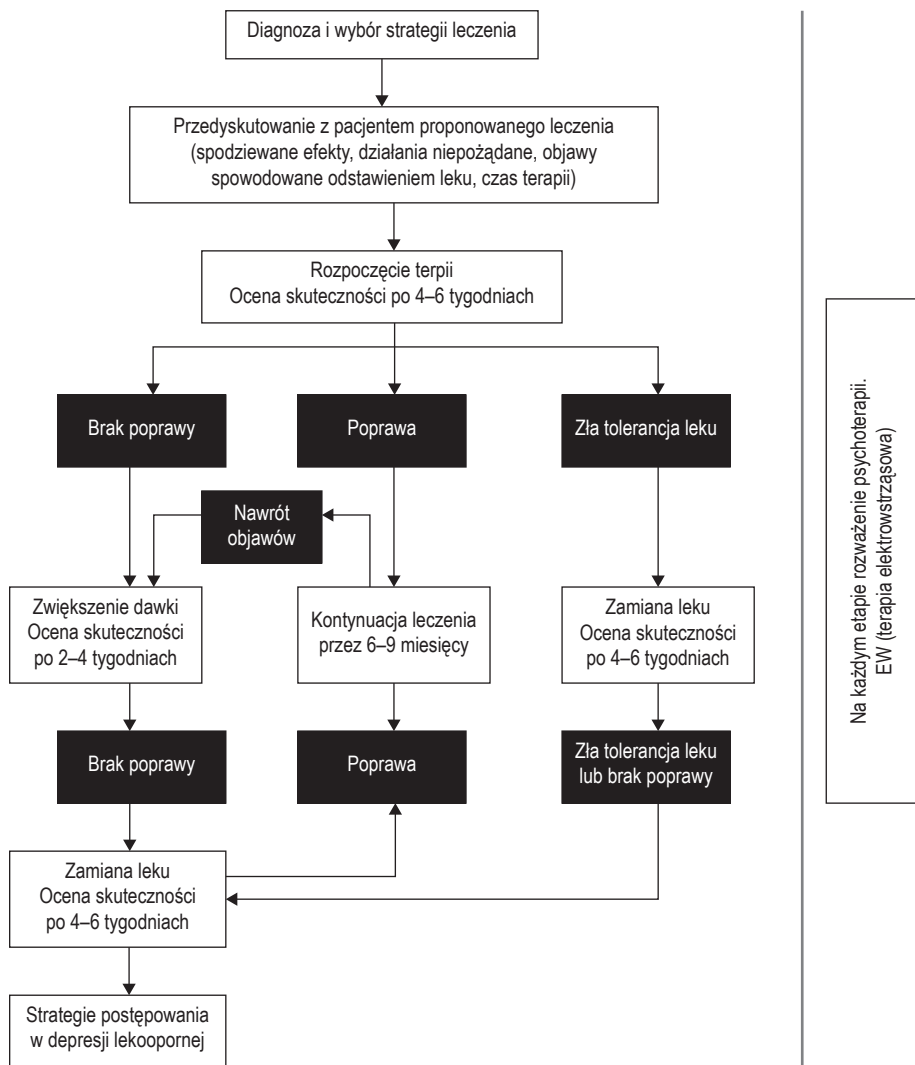
W czasie leczenia należy zidentyfikować i monitorować zachowania związane z chorobą i czynniki ryzyka związane ze stylem życia oraz wdrożyć interwencje nakierowane na ich modyfikację i zapobieganie współchorobowości somatycznej. Siła zalecenia: poziom wiarygodności II [5].

Badanie wpływu leczenia na ogólny stan zdrowia powinno być zindywidualizowane, prowadzone w sposób rutynowy i obejmować monitorowanie masy ciała, stężenia lipidów, glikemii, ciśnienia tętniczego, funkcji tarczycy, nerek i wątroby, liczby leukocytów, a u kobiet także regularność miesiączkowania. Siła zalecenia: konsensus ekspertów [5].

Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu i podawaniu leków osobom w wieku podeszłym, skrupulatnie monitorować i dokumentować stosowanie leków oraz efekty ich działania. Należy zwracać szczególną uwagę na polipragmazję oraz leki zwiększające ryzyko działań niepożądanych i chorób u osób w wieku podeszłym. Siła zalecenia: Ia [3].

Zasady leczenia epizodu depresyjnego. Za: P. Gałęcki [8]. Siła zalecenia: konsensus grupy ekspertów.

1. Dokładna diagnoza – ocena ciężkości epizodu depresyjnego (łagodny, umiarkowany, ciężki z objawami psychotycznymi/bez objawów psychotycznych), ocena fazy/stadium choroby, ocena objawów towarzyszących. Należy przeprowadzić ocenę w kierunku wykluczenia depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, wymagających odrębnego postępowania terapeutycznego.
2. W zależności od nasilenia choroby należy zwiększać dawkę do najniższej skutecznej, ale nie należy obawiać się stosowania dawek maksymalnych.
3. Efekt przeciwdepresyjny pojawia się po 2–4 tygodniach stosowania odpowiednio wysokiej dawki.
4. Jeśli po 6–8 tygodniach stosowania dawki maksymalnej nie obserwuje się poprawy, należy zmienić lek. Zazwyczaj zmieniamy na inny lek (inna grupa lekowa, inny lek z tej samej grupy, ale o odmiennych właściwościach).
5. Leczenie pierwszego epizodu należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy po uzyskaniu poprawy.
6. Jeśli pacjent jest leczony z powodu kolejnego epizodu depresji, leczenie powinno trwać nawet do 2 lat, jeśli epizodów było więcej – należy rozważyć stałe leczenie przeciwdepresyjne.
7. Objawy uboczne są obecne z reguły na początku farmakoterapii. Ustępują po kilku dniach stosowania leku.
8. Nietolerancja substancji może mieć charakter trwały. Należy wtedy zmienić lek.
9. Należy pamiętać, że pacjenci z depresją nie zawsze stosują się do zaleceń lekarza i niekiedy przerywają terapię bez konsultacji z nim.

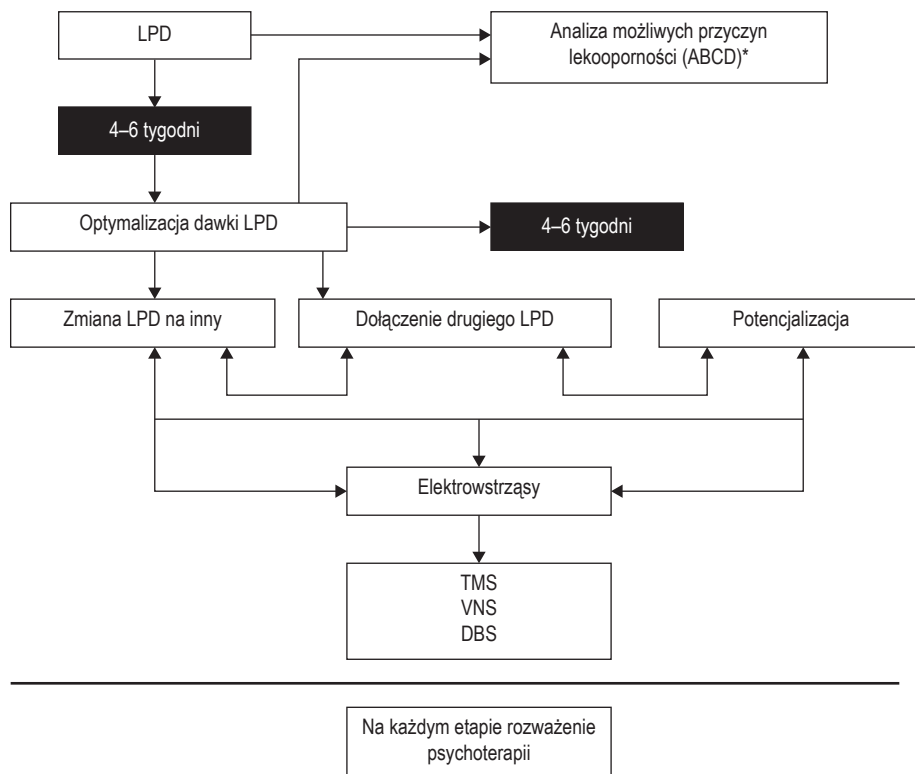


Rysunek 1. Zasady leczenia epizodu depresyjnego [8]

Ad 3. Jakie są zasady doboru leków przeciwdepresyjnych?

Adekwatna próba leczenia lekami przeciwdepresyjnymi rozumiana jest jako leczenie przez co najmniej 3 tygodnie w zalecanych dawkach z użyciem odpowiedniego leku. Siła zalecenia: poziom wiarygodności II [5].

Przy wdrażaniu leczenia przeciwdepresyjnego powinno się monitorować systematycznie odpowiedź kliniczną i występowanie działań niepożądanych. Siła zalecenia: konsensus grupy ekspertów [5].



Rysunek 2. Algorytm leczenia depresji lekoopornej [8]

* W wypadku depresji odpornej na 2 schematy leczenia można włączyć esketaminę donosową lub ketaminę/esketaminę do leczenia w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI.

Można przejść do kolejnego etapu z pominięciem elektrowstrząsów, także gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia tą metodą.

LPD – lek przeciwdepresyjny; DBS (*Deep Brain Stimulation*) – głęboka stymulacja mózgu; TMS (*Transcranial Magnetic Stimulation*) – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; VNS (*Vagus Nerve Stimulation*) – stymulacja nerwu błędnego

Podstawowe zasady leczenia psychofarmakologicznego. Siła zalecenia: konsensus grupy ekspertów [2]:

- przeprowadzenie dokładnego badania psychiatrycznego, w tym ocena ryzyka samobójstwa, dwubiegunowości, współchorobowości, stosowanych leków, specyfiki objawów i zespołów objawów;
- przeanalizowanie farmakologicznych i pozafarmakologicznych możliwości terapeutycznych;
- uwzględnienie preferencji pacjenta co do sposobu leczenia;

- przeanalizowanie poprzedniego leczenia, w tym stosowanych dawek, czasu, odpowiedzi na leczenie oraz występowania działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych i innych stosowanych leków;
- wykonanie w uzasadnionych klinicznie przypadkach badań laboratoryjnych, w tym lipidogramu, stężenia enzymów wątrobowych i elektrokardiogramu;
- ponowna ocena stanu pacjenta po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pod kątem tolerancji rozpoczętego leczenia, bezpieczeństwa i początkowej poprawy; kolejne badania kontrolne co 2–4 tygodnie;
- wykorzystanie narzędzi psychometrycznych do oceny nasilenia objawów i monitorowania ich zmian w czasie, co ułatwia podejmowanie decyzji klinicznych. Zaleca się monitorowanie stanu psychicznego w czasie zarówno z użyciem walidowanych narzędzi obiektywnych, do wykorzystania przez kompetentnego w ich stosowaniu klinicystę, jak i narzędzi samooceny dla pacjenta. Wybór należy dostosować do możliwości organizacyjnych leczenia.

Charakterystyka leków przeciwdepresyjnych

Leki pierwszego wyboru

Jako leczenie pierwszego wyboru mogą być stosowane leki o różnych mechanizmach działania. Często stosowane są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – **SSRI**) (poziom wiarygodności danych: 1) [2].

Tabela 1. **Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny**

Lek	Dawka	Wskazania
Fluoksetyna	20–60 mg/d	Epizody dużej depresji Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne Bulimia (żarłoczość psychiczna): fluoksetyna jest wskazana jako uzupełnienie psychoterapii w celu zahamowania napadów żarłoczości i częstości stosowania zabiegów przeczyszczających
Fluwoksamina	50–300 mg/d	Epizody dużej depresji Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
Citalopram	10–40 mg/d	Epizody depresji Profilaktyka zaburzeń depresyjnych nawracających Zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez niej
Escitalopram	5–20 mg/d	Epizody dużej depresji Zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez niej Fobia społeczna Zaburzenia lękowe uogólnione Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Sertralina	50–200 mg/d	Epizody dużej depresji, również z towarzyszącymi objawami lęku Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne Lęk napadowy z agorafobią lub bez niej Pourazowe zaburzenia stresowe Fobia społeczna
Paroksetyna	10–60 mg/d	Ciężki epizod depresji Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne Zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez niej Fobia społeczna Zaburzenia lękowe uogólnione Zaburzenia stresowe pourazowe

Leki pierwszego wyboru – ciąg dalszy

Następna grupą leków pierwszego wyboru najczęściej stosowanych w leczeniu depresji są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – **SNRI**) (poziom wiarygodności danych: 1) [2, 4].

Tabela 2. **Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**

Lek	Dawka	Wskazania
Wenlafaksyna	75–225 mg/d (maksymalna dawka 375 mg/d)	Wszystkie typy depresji, w tym zaburzenia depresyjne z lękiem Zapobieganie nawrotom depresji lub wystąpieniu nowych epizodów Uogólnione zaburzenia lękowe Fobia społeczna Zespół lęku napadowego z agorafobią lub bez niej
Duloksetyna	30–90 mg/d (maksymalna dawka 120 mg/d)	Epizody dużej depresji Zaburzenia lękowe uogólnione Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych

Leki pierwszego wyboru – ciąg dalszy

W odniesieniu do poszczególnych leków poziom wiarygodności danych: 1 [2], konsensus grupy ekspertów.

Pozostałe leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania. W tym:

- **SARI** (*Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor*) – trazodon.

- **NDRI** (*Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor*) – bupropion.
- Noradrenergiczne i specyficzne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants*) – mirtazapina i mianseryna.
- **RIMA** (*Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase*) – odwracalny inhibitor monoaminooksydazy A – moklobemid.
- Leki działające wieloreceptorowo (wortiooksetyna, agomelatyna).

Tabela 3. Leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania

Lek	Dawka	Wskazania
Trazodon (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów 5-HT ₂)	75–300 mg/d (maksymalna dawka 600 mg/d)	Zaburzenia depresyjne o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem
Bupropion (selektywny inhibitor neuronalnego wychwytu amin katecholowych – noradrenaliny i dopaminy – z minimalnym wpływem na wychwyt indoloamin – serotoniny, nie hamuje aktywności MAO)	150–300 mg/d	Leczenie dużych epizodów depresji (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) Leczenie uzależnienia od nikotyny (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) Wchodzi w skład preparatu złożonego (bupropion + naltrexon, stosowanego w leczeniu otyłości)
Mianseryna (czteropierścieniowy lek przeciwdepresyjny. Antagonista receptora α_2 -adrenergicznego, nasila przemianę noradrenaliny w mózgu, nie hamuje wychwytu zwrotnego noradrenaliny obwodowo, działa antagonistycznie wobec niektórych receptorów serotonergicznym oraz receptora H ₁ , praktycznie pozbawiony jest działania cholinolitycznego)	30–90 mg/d (maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg/d)	Zespoły depresyjne
Mirtazapina (lek przeciwdepresyjny blokujący receptory adrenergiczne i serotonergiczne (NaSSA). Nasila neuroprzeżywalność noradrenergiczne oraz serotonergiczne za pośrednictwem receptorów 5-HT _{1A} , przez hamowanie ośrodkowych autoreceptorów i heteroreceptorów α_2 -adrenergicznych oraz postsynaptycznego blokowania receptorów 5-HT ₂ i 5-HT ₃ . Lek nie wpływa na zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny)	15–45 mg/d	Epizod dużej depresji

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

<p>Agomelatyna (agonista receptorów melatonergicznyc^h MT₁ i MT₂, antagonist^a receptorów 5-HT_{2C}, wykazuje działanie przeciwdepresyjne. Nie wpływa na wychwyt monoamin, nie wykazuje powinowactwa do receptorów α – i β-adrenergicznych, histaminergicznyc^h, cholinergicznyc^h, dopaminergicznyc^h i benzodiazepinowyc^h. Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, zwłaszcza w korze czołowej.</p>	25–50 mg/d	Epizody dużej depresji
<p>Moklobemid (odwracalny inhibitor monoaminooksydazy, zwłaszcza typu A (MAO-A). Hamuje rozpad dopaminy, serotoniny i norepinefryny, przez co zwiększa ich stężenie w szczelinie synaptycznej)</p>	300–600 mg/d	Zaburzenia depresyjne Fobia społeczna
<p>Wortiooksetyna (modulator przekąźnictwa serotonergicznego, antagonist^a receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowy antagonist^a receptora 5-HT_{1B}, agonist^a receptora 5-HT_{1A}. Powyższe cechy prowadzą do modulacji przekąźnictwa serotonergicznego oraz prawdopodobnie również noradrenergicznego, dopaminergicznego, przekąźnictwa dotyczącego histaminy, acetylocholino^y, GABA i glutamianu)</p>	5–20 mg/d	Epizody dużej depresji

Leki drugiego wyboru

Poziom wiarygodności danych: 1 [2], konsensus grupy ekspertów.

TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki trójpierścieniowe (*Tricyclic Antidepressants* – TCA). Grupa leków psychotropowyc^h o zbliżonej budowie chemicznej (cząsteczka złożona z trzech pierścieni), używanych w leczeniu depresji. Leki mają wysoką skuteczność w leczeniu objawów depresyjnych, ale ze względu na liczne objawy uboczne traktowane są jak leki drugiego rzutu.

NRI (*Norepinephrine Reuptake Inhibitor*) – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny – reboksetyna.

Tabela 4. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny

Lek	Dawka	Wskazania
Klomipramina	150–300 mg/dobę	<p>Stany depresyjne o różnej etiologii i symptomatologii (endogenne, reaktywne, nerwicowe, organiczne, maskowane oraz inwolucyjne postaci depresji)</p> <p>Depresje w przebiegu schizofrenii (w skojarzeniu z neuroleptykiem) i zaburzeń osobowości</p> <p>Zespoły depresyjne związane z wiekiem, w przebiegu przewlekłych stanów bólowych i przewlekłych chorób psychosomatycznych</p> <p>Zespoły natręctw</p> <p>Fobie i napady lęku</p> <p>Dodatkowo: leczenie moczenia nocnego u dzieci po 5. r.ż. pod warunkiem wykluczenia przyczyn organicznych</p>
Amitryptylina	150–300 mg/d	<p>Duże zaburzenia depresyjne</p> <p>Ból neuropatyczny</p> <p>Profilaktyka przewlekłego napięciowego bólu głowy oraz profilaktyka migreny</p> <p>Dodatkowo: moczenie nocne u dzieci po 6. r.ż. w wypadku wykluczenia przyczyn organicznych (takich jak rozszczep kręgosłupa) oraz braku odpowiedzi na inne metody leczenia, w tym stosowanie leków rozkurczających i wazopresyny lub jej analogów</p>
Reboksetyna (silny, wybiórczy inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny wykazujący działanie przeciwdepresyjne. W niewielkim stopniu wpływa na zwrotny wychwyt serotoniny, nie wpływa na wychwyt dopaminy)	4–8 mg (maksymalnie 12 mg/d)	Zespoły depresyjne

Podstawowe zasady leczenia depresji

W zaburzeniach depresyjnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu leczeniem z wyboru jest farmakoterapia lekami przeciwdepresyjnymi. W leczeniu depresji

o łagodnym nasileniu można stosować leki przeciwdepresyjne, jednak interwencje psychoterapeutyczne i psychospołeczne mogą być wystarczające [10, 14]. Wstępny wybór leczenia jest w tym wypadku często podyktowany preferencjami chorego i dostępem do psychoterapeuty [25]. Wśród dostępnych metod psychoterapeutycznych w leczeniu depresji preferowana jest psychoterapia poznawczo-behawioralna. Dostęp do psychoterapii w warunkach publicznej służby zdrowia jest w Polsce znacznie ograniczony, szczególnie poza rejonami wielkomięskimi, co trzeba uwzględnić, wybierając metodę leczenia.

Warto zwrócić uwagę, że skuteczność leków antydepresyjnych wzrasta wraz z nasileniem się depresji [26].

Jak wynika z bardzo dużej liczby badań z grupą kontrolną i sporządzonych na ich podstawie metaanaliz, leki przeciwdepresyjne, bez względu na mechanizm działania, generują porównywalne odsetki odpowiedzi na leczenie, wahające się w granicach 50–75% i znacząco większe od placebo, z reguły bez istotnej przewagi nad aktywnym lekiem użytym w roli komparatora [19–22, 27, 28]. W 2009 roku ukazała się metaanaliza porównująca skuteczność i bezpieczeństwo 12 leków przeciwdepresyjnych, wskazująca, że najbardziej skuteczne leki antydepresyjne to sertralina, escitalopram, wenlafaksyna i mirtazapina, z czego dwa pierwsze charakteryzują się najlepszą tolerancją. Z kolei najmniej efektywnym lekiem spośród analizowanych okazała się reboksetyna [29]. Również w metaanalizie z 2010 roku skuteczność reboksetyny okazała się zbliżona do placebo [30]. W ostatnio opublikowanej metaanalizie Ciprianiego i wsp. [31], obejmującej 21 leków przeciwdepresyjnych, zidentyfikowano 28 553 cytowania, a spośród nich 522 badania obejmujące 116 477 uczestników. Wszystkie leki przeciwdepresyjne były skuteczniejsze od placebo. W porównaniach bezpośrednich agomelatyna, amitryptylina, escitalopram, mirtazapina, paroksetyna, wenlafaksyna i wortioksetyna były skuteczniejsze niż inne leki przeciwdepresyjne. Agomelatyna, citalopram, escitalopram, fluoksetyna, sertralina i wortioksetyna były lepiej tolerowane niż inne leki przeciwdepresyjne [31]. Dodatkowym, unikalnym wśród leków przeciwdepresyjnych efektem leczenia wortioksetyną jest korzystny wpływ tego leku na zaburzone w depresji funkcje poznawcze chorych, czyli zaburzenia pamięci, uwagi, zdolności do wykonywania zadań [32, 33].

W przypadku ciężkich, wymagających hospitalizacji epizodów depresyjnych niektóre dane wskazują na większą skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD; amitryptylina, klomipramina) i wenlafaksyny w porównaniu z SSRI oraz porównywalną skuteczność TLPD, wenlafaksyny, mirtazapiny i trazodonu. Wyższe dawki trazodonu (co najmniej 300 mg/d), szczególnie w postaci XR (*extended release*, o przedłużonym uwalnianiu), mają efekt przeciwdepresyjny porównywalny z innymi klasycznymi lekami stosowanymi w leczeniu depresji. Trazodon jest też zaliczany do leków pierwszego rzutu [34–38].

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 współistniejącymi chorobami somatycznymi. Na przykład u chorych na chorobę niedokrwinną serca lekami z wyboru będą te, które nie wpływają na ciśnienie tętnicze ani na przewodnictwo serca. Wybierając lek anty-

depresyjny, należy kierować się danymi na temat jego efektywności, ryzyka leczenia, tolerancji oraz możliwością współpracy z pacjentem [39].

Powszechnie za najbezpieczniejsze uchodzą SSRI. Należy jednak pamiętać o potencjalnie niebezpiecznych powikłaniach, takich jak ryzyko krwawienia w związku z ich wpływem na funkcje płytek krwi (zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami przeciwkrzepliwymi), ryzyko wystąpienia zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH; hiponatremii), ryzyko wydłużenia odcinka QTc (zwłaszcza podczas stosowania wysokich dawek citalopramu i escitalopramu) oraz ryzyko zespołu serotoninowego (zwłaszcza w wyniku interakcji z innymi substancjami o działaniu serotoninergicznym) [28].

Istotnym ograniczeniem stosowania agomelatyny jest niewydolność wątroby. Lek ten może powodować nawet 10-krotny wzrost stężenia transaminaz, opisywano pojedyncze przypadki żółtaczkę, zapalenia i niewydolności wątroby. Dlatego też zaleca się monitorowanie stężenia enzymów wątrobowych, zwłaszcza podczas wprowadzania leku i zwiększania jego dawek [28]. Przy prawidłowym stosowaniu agomelatyna jest dobrze tolerowana, reguluje rytm snu i czuwania oraz zmniejsza depresyjną anhedonię (niezdolność do odczuwania przyjemności).

Profil kliniczny pacjenta a dobór LPD

Wskazany jest taki dobór leku, aby nie pogarszał przebiegu zaburzeń, a jego spektrum działania klinicznego mogło wpłynąć na możliwie największą liczbę objawów lub zespołów objawowych [40]. Konieczna jest wnikliwa ocena kliniczna profilu objawów u danego pacjenta. Podstawą takiej oceny jest badanie psychiatryczne. Pomocne mogą być powszechnie stosowane skale i kwestionariusze objawowe.

W depresji z towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi zaleca się używanie leków, które są jednocześnie skuteczne w zaburzeniu lękowym uogólnionym. Poziom wiarygodności danych: 4 [2].

Do leków przeciwdepresyjnych, w których profilu działania mieszczą się zaburzenia lękowe, należą m.in.: SSRI, wenlafaksyna, duloksetyna i trazodon.

Depresja z bezsennością jest wskazaniem do zastosowania antydepresantów o działaniu poprawiającym sen. Należą do nich: trazodon, mirtazapina, mianseryna, agomelatyna. Poziom wiarygodności: 1 lub 2 [2].

Należy zwrócić uwagę, że efekt przeciwdepresyjny trazodonu wymaga stosowania wyższych dawek niż efekt nasenny. W związku z tym trazodon XR może być stosowany w monoterapii, w zależności od potrzeb, a co ważne – raz dziennie. W odróżnieniu od postaci CR (*controlled release*, o kontrolowanym uwalnianiu) trazodon XR stosowany w godzinach rannych ma efekt nasenny w godzinach wieczornych [36, 37].

Depresja z tendencjami samobójczymi. Rozpoczynając leczenie pacjenta z depresją, należy zawsze oszacować ryzyko samobójstwa. Nie istnieją leki o szybkim działaniu antysamobójczym. Dodanie do leków przeciwdepresyjnych benzodiazepin może zwiększać krótkoterminową kontrolę nad zachowaniami samobójczymi. Wykazano przeciwsamobójcze działanie litu w leczeniu długoterminowym, nie ma jednak danych o takim jego efekcie w ostrej fazie [28]. U osób z wysokim ryzykiem

suicydalnym należy brać pod uwagę zastosowanie zabiegów EW jako leczenia pierwszego rzutu. Przy wyborze leków przeciwdepresyjnych bezwzględnie należy pamiętać o potencjalnej toksyczności preparatu przy przedawkowaniu (TLPD > wenlafaksyna, mirtazapina > citalopram > pozostałe SSRI) i ograniczeniu ilości leku przepisywanego jednorazowo. Rekomenduje się dołączenie psychoterapii oraz u chorych leczonych ambulatoryjnie zwiększenie częstości wizyt [28]. **Siła zalecenia: konsensus Grupy Roboczej.**

Depresja z dysfunkcjami poznawczymi. Mimo danych mówiących o poprawie zarówno w zakresie depresji, jak i niektórych aspektów poznawczych pod wpływem SSRI, duloksetyny czy bupropionu (poziom wiarygodności: 2 [2]), deficyty poznawcze mogą utrzymywać się również w okresie remisji [41].

Wortiooksetyna wywiera korzystny wpływ na zaburzone w depresji funkcje poznawcze chorych, czyli zaburzenia pamięci, uwagi, zdolności do wykonywania zadań [32, 33]. **Poziom wiarygodności: 1 [2].**

W depresji atypowej jako leki pierwszego rzutu rekomendowane są SSRI, moklobemid oraz bupropion. Bupropion jest również lekiem rekomendowanym w depresji sezonowej (przebiegającej często z cechami atypowymi). W tym podtypie depresji leczeniem pierwszego rzutu jest fototerapia [25]. **Siła zalecenia: konsensus Grupy Roboczej.**

W depresji ze wzrostem apetytu i masy ciała rekomendowane są leki, które nie powodują tycia i/lub wspomagają utratę masy ciała: bupropion, fluoksetyna (ostrożnie u pacjentów z cukrzycą ze względu na ryzyko hipoglikemii), moklobemid, trazodon, wortiooksetyna. **Siła zalecenia: konsensus Grupy Roboczej.**

Depresja we współistniejących chorobach somatycznych i u pacjenta w wieku podeszłym. Pacjenci w podeszłym wieku wykazują szczególną wrażliwość na działania niepożądane farmakoterapii. Leki wywierające działanie cholinergiczne, głównie trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, mają profil tolerancji wyraźnie gorszy w populacji chorych po 65. roku życia. Przy doborze leku w tej grupie chorych należy również brać pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia hipotensji ortostatycznej oraz ujawnienia zaburzeń przewodnictwa w układzie bodźco-przewodzącym serca. Uzasadnionym leczeniem pierwszego rzutu są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Wymaga to jednak szczególnej uważności od leczącego ze względu na ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego przy współwystępującym leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Długotrwałe stosowanie leków SSRI u chorych w wieku podeszłym zwiększa ryzyko upadków i złamań, pozostających bez związku z hipotonią, obserwowanych głównie w 6 pierwszych tygodniach leczenia. Leki te mogą również nasilać hiponatremię, szczególnie przy obecności innych czynników przyczyniających się do jej powstania. U pacjentów z ryzykiem hiponatremii dobrą alternatywą jest trazodon. W wypadku wenlafaksyny i duloksetyny należy pamiętać o możliwości wzrostu ciśnienia tętniczego krwi w początkowym okresie leczenia. Do leków najbezpieczniejszych we współistniejących chorobach somatycznych należą agomelatyna (z wyjątkiem niewydolności wątroby), trazodon i wortiooksetyna. **Siła zalecenia: konsensus Grupy Roboczej.**

Depresja z bólem. Depresji często towarzyszą dolegliwości bólowe: bóle neuropatyczne, fibromialgia, migreny, napięciowe bóle głowy. Dobór LPD powinien

uwzględniać ewentualne dodatkowe korzystne działanie przeciwbólowe. Do LPD o takim profilu należą: amitryptylina, duloksetyna, mirtazapina (głównie w napięciowych bólach głowy) i wenlafaksyna [42, 43]. **Siła zalecenia: konsensus Grupy Roboczej.**

W depresji psychiatrycznej postępowaniem z wyboru jest połączenie LPD z klasycznym lub atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (LPP). Zazwyczaj wskazane są niższe dawki LPP niż w wypadku psychozy schizofrenicznej. Monoterapia zarówno LPD, jak i LPP jest mniej skuteczna niż terapia kombinowana. Obiecującym kierunkiem jest zastosowanie atypowych LPP posiadających działanie przeciwdepresyjne (np. kwetiapina). Leczeniem pierwszego rzutu mogą też być zabiegi elektrowstrząsowe.

Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy się zatem kierować takimi przesłankami, jak: skuteczność, tolerancja, obecność innych zaburzeń psychicznych, profil objawów niepożądanych (w tym tycie, dysfunkcje seksualne), bezpieczeństwo stosowania danego leku przy ewentualnych współwystępujących chorobach somatycznych, wiek chorego, zażywane leki (możliwość interakcji), cechy kliniczne depresji (np. nasilenie, cechy atypowe, depresja z lękiem, depresja z bezsennością), stosowanie się pacjenta do zaleceń, skuteczność leku u krewnych pierwszego stopnia, doświadczenie lekarza z danym lekiem, preferencje pacjenta, wygoda stosowania, dostępność i cena leku.

Ad 4. Jak i po jakim czasie należy ocenić efektywność i tolerancję leczenia? Co wpływa na nieefektywność leczenia?

Odpowiedź terapeutyczna definiowana jest jako redukcja objawów o co najmniej 50% względem wyjściowego nasilenia [4]. Odpowiedź terapeutyczna obserwowana w 4.–6. tygodniu leczenia jest predyktorem remisji [2, 44]. Obecnie proponuje się wprowadzenie wczesnej odpowiedzi progowej jako częściowej redukcji objawów w 2. tygodniu leczenia względem oceny początkowej, co różnicuje ją od odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako redukcja o $\geq 50\%$ względem oceny początkowej. Punktem odcięcia dla oceny wczesnej odpowiedzi progowej na leczenie jest 20% redukcja głębokości depresji względem początku leczenia [45].

W codziennej praktyce lekarskiej trudno jednak uzasadnić użyteczność wczesnej odpowiedzi progowej i należy kierować się klasyczną oceną po 4–6 tygodniach leczenia przeciwdepresyjnego lekiem w dawce terapeutycznej. Zalecenie silne [4].

W monitorowaniu skuteczności leczenia istotna jest obserwacja zmiany stanu psychicznego względem punktu, w którym osiągnięto dawkę terapeutyczną leku [2, 44, 46].

Zidentyfikowane czynniki wpływające na przewlekłość depresji to: młody wiek zachorowania, ciężkość pierwszego epizodu, wiele przebytych epizodów, zaburzenia rytmów okołodobowych, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych, rodzinne obciążenie zaburzeniami psychicznymi, obecność dezadaptacyjnych negatywnych przekonań, neurotyzm, brak wsparcia społecznego oraz obciążenie stresorami w ciągu życia i współchorobowość, zwłaszcza uzależnienia. Poziom wiarygodności: 3 [2]. Oporność na leczenie przeciwdepresyjne w monoterapii może wynikać z nierozpoznanej dwubiegunowości. Na skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego wpływa: właściwy wybór leku odpowiedniego do profilu objawów, tolerancji oraz akceptacji leczenia przez pacjenta, leku, który będzie miał właściwe stężenie we krwi, we właściwej dawce i podawany będzie odpowiednio długo.

Współpraca z pacjentem jest kluczowym zagadnieniem, podobnie jak postawienie właściwej diagnozy. Na skuteczność leczenia mogą wpłynąć czynniki środowiskowe (trudne wydarzenia życiowe, problemy zawodowe, rodzinne. Pamiętać też należy o potencjalnych wtórnych korzyściach z choroby.

Ad 5. Jak należy monitorować leczenie pacjenta?

Po rozpoczęciu adekwatnego leczenia depresji zalecamy monitorowanie stanu pacjenta przynajmniej raz w miesiącu aż do osiągnięcia remisji. Monitorowanie to powinno obejmować co najmniej ocenę natężenia objawów, przestrzegania zaleceń terapeutycznych i występowania działań niepożądanych. Zalecenie silne [4].

Współpracę w leczeniu farmakologicznym depresji powinno się oceniać w trakcie każdej wizyty. Chorzy leczeni na depresję są w grupie ryzyka braku współpracy. Monitorowanie współpracy w leczeniu farmakologicznym może dotyczyć: realizacji recepty na leki przeciwdepresyjne zalecone przez lekarza, rozpoczęcia leczenia, jego systematyczności (codzienne przyjmowanie leków przy pełnej współpracy w porównaniu z pomijaniem dawek, przerwami w leczeniu przy niepełnej współpracy), występowania samowolnego modyfikowania dawek, przedwczesnego przerwania leczenia lub innych okoliczności związanych z odstępstwami od zaleconego przez lekarza postępowania. Monitorowanie powinno ponadto dotyczyć kwestii spożywania przez pacjenta alkoholu w okresie leczenia przeciwdepresyjnego, a także przyjmowania jednocześnie innych leków (również psychotropowych), suplementów diety czy preparatów ziołowych – co mogłoby grozić niebezpiecznymi interakcjami.

Ocena skuteczności leczenia powinna dotyczyć zarówno samopoczucia pacjenta w odniesieniu do objawów depresyjnych, jak i jego poziomu funkcjonowania. Na pełną poprawę wskazują jednocześnie polepszenie samopoczucia (ustępowanie objawów) i powrót do przedchorobowego poziomu funkcjonowania (co może, ale nie zawsze musi oznaczać powrót do tych samych aktywności, które pacjent wykonywał przed epizodem depresji).

Występowanie działań niepożądanych należy monitorować w trakcie każdej wizyty kontrolnej. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest w większości przypadków związane z przemijającym występowaniem działań niepożądanych (szczególnie podczas pierwszych 2 tygodni leczenia), które należy omówić z pacjentem. Działania niepożądane o charakterze uporczywym (długotrwałe), wpływające negatywnie na funkcjonowanie pacjenta lub nietypowe mogą stanowić przesłankę do zmiany stosowanego preparatu. W każdej sytuacji istotna jest subiektywna ocena działań niepożądanych przez pacjenta i ich wpływu na jego funkcjonowanie (np. subiektywne znaczenie dysfunkcji seksualnej w kontekście relacji pacjenta). W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych niecharakterystycznych dla leków przeciwdepresyjnych należy wspólnie z pacjentem ocenić, czy rzeczywiście mają one związek z przyjmowaniem leku.

Jeśli uzyskana podczas leczenia początkowa poprawa po dłuższym czasie terapii ulega znacznemu zmniejszeniu lub pacjent zgłasza nawrót objawów, wskazana jest ocena współpracy pacjenta w leczeniu, występowania stresorów psychospołecznych (wydarzeń traumatycznych, zmiany sytuacji pacjenta w kontekście osobistym, zawodowym, finansowym lub innym) oraz dołączenia się czynników somatycznych, które mogą mieć wpływ na leczenie. Stwierdzenie którejs z wymienionych okoliczności wymaga wdrożenia

odpowiedniego postępowania (np. omówienia przyczyn braku współpracy i ponownego włączenia leczenia, skierowania na psychoterapię lub interwencję kryzysową).

Ad 6. Jak długo należy kontynuować farmakoterapię?

U chorych na depresję, którzy osiągnęli remisję, zalecamy kontynuację leczenia lekiem przeciwdepresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy w stałej, wcześniej skutecznej dawce w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu. Redukcja dawki w terapii profilaktycznej jest nieuzasadniona i związana ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. Zalecenie silne [4].

U pacjentów, u których występuje duże ryzyko kolejnych epizodów depresji, leczonych farmakologicznie, zalecamy kontynuację terapii podtrzymującej przez co najmniej 12 miesięcy i do rozważenia bezterminowo. Zalecenie silne [4].

Według wytycznych CANMAT (poziom wiarygodności: 3 i 4 [2]) czynniki ryzyka przemawiające za wydłużeniem czasu leczenia podtrzymującego (dwa lata lub dłużej) z użyciem leków przeciwdepresyjnych to:

- częste, nawracające epizody depresji;
- epizody o ciężkim nasileniu (z objawami psychotycznymi, ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania, z myślami lub zamiarami samobójczymi);
- epizody o przewlekłym przebiegu;
- obecność innych zaburzeń psychicznych lub zaburzeń somatycznych;
- obecność objawów rezydualnych depresji;
- epizody wykazujące oporność na leczenie [47–50].

Leczenie pierwszego epizodu depresji obejmuje 6–12 miesięcy farmakoterapii. U pacjentów leczonych farmakologicznie, u których występuje duże ryzyko kolejnych epizodów depresji, należy kontynuować terapię podtrzymującą przez co najmniej 12 miesięcy, a zgodnie z wynikami badań uzasadniony jest okres co najmniej 24 miesięcy utrzymania leczenia profilaktycznego, niekiedy zaś powinno mieć ono charakter bezterminowy. Można przyjąć, że leczenie profilaktyczne drugiego epizodu depresji powinno trwać 2–3 lata po uzyskaniu remisji objawowej [2, 3, 51–55]. Dla chorych o powikłanym przebiegu leczenia, w tym z przewlekłą depresją, brakiem pełnej remisji, współwystępującymi innymi zaburzeniami psychicznymi, szybkim nawrotem depresji oraz w wypadku leczenia trzeciego epizodu depresji – uzasadnione jest bezterminowe leczenie profilaktyczne z użyciem leków przeciwdepresyjnych [2, 3, 51–55].

W związku z długim czasem leczenia przy jego doborze warto brać pod uwagę leki, które mogą być dawkowane raz na dobę, ponieważ przyczynia się to do poprawy współpracy terapeutycznej.

Tabela 5. Długość leczenia w zależności od epizodu depresji

Epizod depresji	Długość leczenia
Pierwszy	6–12 miesięcy po uzyskaniu remisji
Drugi	24–36 miesięcy po uzyskaniu remisji
Trzeci lub przewlekłość/niepełna remisja/ szybki nawrót depresji/współchorobowość psychiatryczna	leczenie bezterminowe

Podsumowanie

Leczenie depresji jest procesem trudnym, wymagającym wiedzy i doświadczenia. Leki przeciwdepresyjne stosowane są od lat i mają ugruntowaną pozycję, niekiedy jednak kwestionowana jest ich skuteczność. Jednocześnie dostępnych jest wiele danych z piśmiennictwa potwierdzających skuteczność leczenia farmakologicznego depresji, co pozwala na sformułowanie konkretnych wytycznych postępowania. Powyższe rekomendacje oparte są właśnie na dowodach naukowych, w związku z tym istnieją solidne podstawy do ich wdrożenia w praktyce.

W sposób oczywisty psychoterapia stanowi ważny element terapii depresji, a jej rola zmienia się wraz z ciężkością epizodu depresyjnego. Proponujemy silniejsze stwierdzenie: psychoterapia stanowi integralny element terapii depresji, a jej rola zmienia się wraz z ciężkością epizodu depresyjnego, fazą leczenia, współchorobowością oraz długoterminową strategią prewencji nawrotów.

Piśmiennictwo

1. The ADAPTE Collaboration. *The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation*. Version 2.0, GIN, 2009. <https://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf> (dostęp: 7.01.2019).
2. Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Introduction and Methods*. *Can. J. Psychiatry*. 2016; 61(9): 506–509.
3. *Delirium, dementia, and depression in older adults: Assessment and care*, 2nd ed. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario; 2016. <https://rnao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-care-older-adults-delirium-dementia-and-depression> (dostęp: 7.01.2019).
4. The Management of Major Depressive Disorder Working Group. *Clinical Practice Guideline for the management of major depressive disorder*, Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2016. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPG-FINAL82916.pdf> (dostęp: 7.01.2019).
5. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K i wsp. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders*. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2015; 49(12): 1087–1206.
6. Final Recommendation Statement: *Depression in Adults: Screening*, U.S. Preventive Services Task Force; 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/depression-in-adults-screening1> (dostęp: 7.01.2019).
7. *Diagnostyka i leczenie depresji u dorosłych – wytyczne dla lekarzy rodzinnych*. <https://wytyczne.org/bazawiedzy/wytyczne-postepowania-w-depresji-u-doroslych-dla-lekarzy-rodzinnych/> (dostęp: 7.01.2019).
8. Gałecki P. *Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2018; 34(3): 157–199.

9. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. *A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments*. Can. J. Psychiatry. 2013; 58(7): 376–385.
10. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, Straten van A. *The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis*. J. Affect. Disord. 2014; 159: 118–126.
11. Öst LG. *The efficacy of Acceptance and Commitment Therapy: An updated systematic review and meta-analysis*. Behav. Res. Ther. 2014; 61: 105–121.
12. Cuijpers P, Beurs de DP, Spijker van BA, Berking M, Andersson G, Kerkhof AJFM. *The effects of psychotherapy for adult depression on suicidality and hopelessness: A systematic review and meta-analysis*. J. Affect. Disord. 2013; 144(3): 183–190.
13. Ekers D, Webster L, Van Straten A, Cuijpers P, Richards D, Gilbody S. *Behavioural activation for depression; An update of meta-analysis of effectiveness and sub group analysis*. PloS One. 2014; 9(6): e100100.
14. Wiersma JE, Van Schaik DJF, Hoogendorn AW, Dekker JJ, Van HL, Schoevers RA i wsp. *The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: A randomized controlled trial*. Psychother. Psychosom. 2014; 83(5): 263–269.
15. Hees van MLJM, Rotter T, Ellermann T, Evers SM. *The effectiveness of individual interpersonal psychotherapy as a treatment for major depressive disorder in adult outpatients: A systematic review*. BMC Psychiatry. 2013; 13: 22.
16. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. *Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials*. PloS One. 2014; 9(4): e96110.
17. Nieuwsma J, Trivedi RB, McDuffie J, Kronish I, Benjamin D, Williams JW. *Brief psychotherapy for depression: A systematic review and meta-analysis*. Int. J. Psychiatry Med. 2012; 43(2): 129–151.
18. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R i wsp. *Sertraline versus other antidepressive agents for depression*. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (2): CD006117.
19. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A i wsp. *Citalopram versus other anti-depressive agents for depression*. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 7(7): CD006534.
20. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A i wsp. *Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression*. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; (7): CD004185.
21. Broek van den WW, Mulder PG, Os van E, Birkenhäger TK, Pluijms E, Buijn JA. *Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: A meta-analysis*. J. Psychopharmacol. 2008; 23(6): 708–713.
22. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R i wsp. *Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression*. Cochrane Database Syst. Rev. 2011; (12): CD006528.
23. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C i wsp. *Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression*. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (4): CD006531.
24. Pohle K, Domschke K, Roehrs T, Arolt V, Baune BT. *Medical comorbidity affects antidepressant treatment response in patients with melancholic depression*. Psychother. Psychosom. 2009; 78(6): 359–363.

25. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M i wsp. *WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care*. World J. Biol. Psychiatry. 2007; 8(2): 67–104.
26. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC i wsp. *Anti-depressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis*. JAMA. 2010; 303(1): 47–53.
27. 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.
28. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Task Force on Unipolar Depressive Disorders. *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(5): 334–385.
29. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPt, Churchill R i wsp. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis*. Lancet. 2009; 373(9665): 746–758.
30. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T i wsp. *Reboxetine for acute treatment of major depression: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials*. BMJ. 2010; 341: c4737.
31. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y i wsp. *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(10128): 1357–1366.
32. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014; 17(10): 1557–1567.
33. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. *The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram*. J. Affect. Disord. 2018; 227: 803–809.
34. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Task Force on 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(1): 5–43.
35. Goracci A, Forgione RN, De Giorgi R, Coluccia A, Cuomo A, Fagiolini A. *Practical guidance for prescribing trazodone extended-release in major depression*. Expert Opin. Pharmacother. 2016; 17(3): 433–441. Doi: 10.1517/14656566.2016.1133587.
36. Češková E, Šedová M, Kellnerová R, Starobová O. *Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice*. Pharmacology. 2018; 102(3–4): 206–212. Doi: 10.1159/000492079.
37. Sheehan DV, Croft HA, Gossen R, Levitt RJ, Brullé C, Bouchard S i wsp. *Extended-release trazodone in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Psychiatry (Edgemont). 2009; 6(5): 20–33.

38. Buoli M, Rovera Ch, Pozzoli SM, Fiorentini A, Cremaschi L, Caldiroli A i wsp. *Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration.* CNS Spectr. 2019; 24(2): 258–264. Doi: 10.1017/S1092852917000773.
39. Malhi GS, Hitching R, Berk M, Boyce P, Porter R, Fritz K. *Pharmacological management of unipolar depression.* Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2013; (443): 6–23.
40. Siwek M. *Dekalog leczenia depresji.* Warszawa: ITEM Publishing; 2018.
41. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. *Dysfunkcje poznawcze w depresji – nieoszacowany objaw czy nowy wymiar?* Psychiatr. Pol. 2014; 48(6): 1105–1116.
42. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML i wsp. *Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update.* Mayo Clin. Proc. 2010; 85(3 Suppl): S3–14.
43. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. *The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain.* Pain. 2010; 150(3): 573–581.
44. NICE. Clinical guideline [CG90]. *Depression in adults: Recognition and management 2018.* <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (dostęp: 7.01.2019).
45. Szegedi A, Jansen WT, Willigenburg van APP, Meulen van der E, Stassen HH, Thase ME. *Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: A meta-analysis including 6562 patients.* J. Clin. Psychiatry. 2009; 70(3): 344–353.
46. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. *Choroby afektywne.* W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wyd. 2. Warszawa: ViaMedica; 2015.
47. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. *Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression.* J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35(1): 75–76.
48. Borges S, Chen YF, Laughren TP, Temple R, Patel HD, David PA 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(3): 205–214.
49. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. *Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: Systematic review and meta-analyses of controlled trials.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016; 19(2): pyv076.
50. Trivedi MH, Dunner DL, Kornstein SG, Thase ME, Zajecka JM, Rothschild AJ i wsp. *Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release.* J. Affect. Disord. 2010; 126(3): 420–429.
51. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE i wsp. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43023/> (dostęp: 7.01.2019).
52. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E i wsp. *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review.* Lancet. 2003; 361(9358): 653–661.
53. Glue P, Donovan MR, Kolluri S, Emir B. *Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders.* Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2010; 44(8): 697–705.
54. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M i wsp. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: An update of the 2007 comparative effectiveness review.* Rockville, MD:

Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/antidepressants-update/research-protocol> (dostęp: 7.01.2019).

55. Rybakowski JK, Dudek D, Pawlowski T, Lojko D, Siwek M, Kiejna A i wsp. *Use of the Hypomania Checklist-32 and the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1051 patients with major depressive disorder*. Eur. Psychiatry. 2012; 27(8): 577–581.

Jerzy Samochowiec, Dominika Dudek, Jolanta Kucharska Mazur włożyli równy wkład w tworzenie wytycznych i są równorzędnymi pierwszymi autorami

Otrzymano: 11.12.2020

Zrecenzowano: 21.12.2020

Otrzymano po poprawie: 13.01.2021

Przyjęto do druku: 17.01.2021

Adres: Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
71-460 Szczecin, ul Broniewskiego 26
e-mail: samoj@pum.edu.pl