

Farmakologiczna profilaktyka nawrotów chorób afektywnych¹

Pharmacological prevention of relapses in affective disorders

JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

STRESZCZENIE. Omówione zostały współczesne badania i zalecenia dotyczące profilaktyki nawrotów w jedno- i dwubiegunowej chorobie afektywnej (red.).

SUMMARY. Contemporary studies and recommendations concerning relapse prevention in unipolar and bipolar affective disorder are outlined (Ed.).

Słowa kluczowe: choroby afektywne / profilaktyka nawrotów

Key words: affective disorders / relapse prevention

NAWROTY CHORÓB AFEKTYWNYCH I WSKAZANIA DO PROFILAKTYKI FARMAKOLOGICZNEJ

Choroby afektywne, zwłaszcza choroba afektywna jednobiegunowa, stanowią najczęstsze zaburzenia psychiczne i jedno z najczęstszych stanów patologicznych spotykanych w medycynie. Charakterystyczną cechą przebiegu tych chorób jest epizodyczność i nawrotowość występująca u zdecydowanej większości pacjentów [Rybakowski 1995c]. Profilaktyka nawrotów tych zaburzeń stanowi więc ważną, a u wielu chorych najważniejszą, składową ich terapii. Doświadczenia ostatnich 30 lat psychofarmakoterapii chorób afektywnych wskazują, że długotrwałe stosowanie właściwych środków farmakologicznych, rozpoczęte na odpowiednim etapie przebiegu choroby, stanowi najskuteczniejszą metodę postępowania profilaktycznego. Pro-

filaktyka farmakologiczna rozumiana jest jako stosowanie leków przez okres co najmniej roku, zwykle przez wiele lat, a u niektórych chorych do końca życia. Rozpoczęciu takiego postępowania winno towarzyszyć przekazanie jak najpełniejszej informacji pacjentowi i jego rodzinie dotyczącej nawrotowości choroby, szans, jakie daje profilaktyka farmakologiczna i sposobu jej prowadzenia. Odpowiednie postępowanie psychoterapeutyczne winno zawsze wspierać profilaktykę farmakologiczną, natomiast w większości przypadków nie jest w stanie jej zastąpić.

Wprowadzenie podziału chorób afektywnych na zaburzenia dwubiegunowe (maniałno-depresyjne) i jednobiegunowe (depresyjne) [Angst 1966, Leonhard 1957, Perris 1966] obok swego przełomowego znaczenia dla ogólnej nozologii zaburzeń psychicznych, posiada je również dla profilaktyki farmakologicznej chorób afektywnych, zwłaszcza w aspekcie wskazań dla takiej profilaktyki oraz doboru leków do tego celu.

Obowiązująca obecnie międzynarodowa klasyfikacja diagnostyczna ICD-10 (*International Classification of Diseases, 10th Revision*)

¹ Wykład dla ordynatorów oddziałów psychiatrycznych (Konferencja *Standardy psychiatrii: zaburzenia afektywne* – 26.03.1997 r., CMKP, Warszawa).

[Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania 1997] koduje zaburzenia afektywne dwubiegunowe pod numerem F31. Najbardziej charakterystyczna jest tu postać choroby przebiegająca z okresowymi stanami maniakałnymi i depresyjnymi. W amerykańskiej klasyfikacji DSM-IV [1994] nazywa się ona chorobą afektywną dwubiegunową typu I (*bipolar I*). Klasyfikacja amerykańska wyodrębnia również chorobę afektywną dwubiegunową typu II (*bipolar II*), którą odróżnia występowanie epizodów wzmoczonego nastroju o słabszym nasileniu w postaci stanów hipomaniakałnych, zwykle nie wymagających hospitalizacji psychiatrycznej (w ICD-10 postać ta umieszczana jest w grupie innych zaburzeń dwubiegunowych (F31.8). Ponieważ w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych nawrotowość jest praktycznie stuprocentowa, uważa się, że wystąpienie drugiej fazy chorobowej, z których przynajmniej jedna była fazą maniakałną lub hipomaniakałną) stanowi wskazanie do rozpoczęcia profilaktyki farmakologicznej. Podobne wskazania dotyczą choroby schizoafektywnej o typie maniakałnym lub mieszanym (F25.0, F25.2). Rozpoczęcie choroby afektywnej dwubiegunowej od fazy maniakałnej, zwłaszcza u osób w bardzo młodym wieku i u osób powyżej 50 roku życia, niesie znaczne ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu choroby w najbliższym okresie i niekiedy zalecane jest tu rozpoczęcie postępowania profilaktycznego już po pierwszym epizodzie choroby. Ze względu jednak na konieczność współpracy pacjenta, taka procedura stosowana jest w sposób efektywny głównie u osób starszych. Znaczna nawrotowość zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (cztery lub więcej epizody afektywne w ciągu roku, czyli tzw. choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz) wymaga szczególnego postępowania w zakresie profilaktyki farmakologicznej [Rybakowski 1995a]. Wskazania do prowadzenia profilaktyki farmakologicznej istnieją niekiedy również u osób z zaburzeniem cyklotymicznym (F34.0), jeżeli wahania nastroju powodują u nich istotne upośledzenie funkcjonowania.

Spośród zaburzeń afektywnych jednobiegunowych (F33 wg ICD-10) najbardziej charakterystyczna jest depresja okresowa nawracająca, której zasadniczym elementem klinicznym jest faza (epizod) depresyjny trwający kilka miesięcy. Nawroty występują tutaj u 50–80% chorych. Epizod depresji może przejawiać odrębności objawowe, np. poprzez obecność objawów melancholicznych, psychotycznych, objawów hipersomnii i hiperfagii (tzw. depresja atypowa) czy dominujących objawów somatycznych (depresja maskowana). Spośród osób z depresją okresową nawracającą, kandydatami do rozpoczęcia długotrwałej kuracji profilaktycznej są chorzy, którzy przebyli trzy fazy depresyjne. U takich chorych istnieje bowiem znaczne ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu w najbliższej przyszłości. Można jednak rozważać celowość podjęcia profilaktyki już po dwóch fazach depresji, jeżeli wystąpiły one w ostatnich 5 latach lub gdy osoba chorująca przekroczyła 40 rok życia [Kasper i Eder 1996]. Wg Gredena [1993], u osób powyżej 50 roku życia rozpoczęcie długotrwałej profilaktyki depresji może być wskazane nawet po pierwszej fazie depresyjnej.

Obok depresji okresowej nawracającej wśród zaburzeń afektywnych jednobiegunowych nowoczesne klasyfikacje psychiatryczne wyróżniają zaburzenie dystymiczne (dystymię), różniącą się od depresji okresowej większą przewlekłością przebiegu (co najmniej 2 lata) i słabszym nasileniem objawów depresyjnych (F34.1 wg ICD-10). Ze względu na istotne upośledzenie funkcjonowania, jakie niesie to zaburzenie, uważa się obecnie, że u większości chorych na dystymię istnieją wskazania do długotrwałej farmakoterapii. Kilka lat temu Angst i wsp. [1990] wprowadzili pojęcie „depresja krótkotrwała nawracająca” dla określenia postaci choroby afektywnej jednobiegunowej przebiegającej z kilkudniowymi okresami depresji powtarzającymi się 10–12 razy w ciągu roku. Choroba ta znalazła już miejsce w ICD-10 i kodowana jest tam jako F38.1. Pomimo dość krótkiej obecności tego zaburzenia jako

samodzielnej jednostki diagnostycznej, wiele obserwacji wskazuje, że w okresie krótkotrwałego epizodu depresyjnego funkcjonowanie chorego jest istotnie zaburzone oraz występuje znaczne ryzyko popełnienia czynu samobójczego. Z tego względu również ta postać choroby może stanowić wskazanie do zastosowania leczenia profilaktycznego zapobiegającego przyszłym nawrotom.

PROFILAKTYKA NAWROTÓW W CHOROBIE AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

Podstawowymi lekami dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej są leki normotymiczne, do których należą: sole litu, karbamazepina oraz pochodne kwasu walproinowego. Często jako leki pomocnicze używane są leki neuroleptyczne, rzadziej antagoniści kanału wapniowego.

Sole litu

Długotrwałe podawanie soli litu stanowiło historycznie pierwszy sposób farmakologicznej profilaktyki chorób afektywnych [Hartigan 1963] i do chwili obecnej stosowanie soli litu stanowi postępowanie z wyboru dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej.

Do bezwzględnych przeciwwskazań długotrwałej kuracji litem należą: niewydolność nerek, niedoczynność gruczołu tarczowego, niewydolność krążenia, zaburzenia przemiany wodno-mineralnej. Przeciwwskazania względne obejmują łuszczycę oraz ciężkie organiczne choroby o.u.n. Przed rozpoczęciem podawania litu należy wykonać badania morfologii krwi, badanie moczu, badania biochemiczne (glukoza, cholesterol, mocznik, kreatynina, elektrolity), badania hormonów tarczycy, badanie EKG.

Podawanie soli litu można rozpocząć w okresie wyrównanego stanu psychicznego, lecz najczęściej ma to miejsce podczas fazy chorobowej. Lit spełnia wówczas często rolę środka potencjalizującego działanie terapeutyczne leków neuroleptycznych w manii i le-

ków przeciwdepresyjnych w depresji. Po uzyskaniu stabilizacji stanu psychicznego lek neuroleptyczny lub przeciwdepresyjny można następnie stopniowo wycofywać.

Dawka dobowy soli litu używana dla celów profilaktyki nawrotów chorób afektywnych winna zapewniać stężenie jonów litu w surowicy w granicach 0,5–0,8 mmol/l, mierzone po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki. Zazwyczaj uzyskuje się to stosując dawkę węglanu litu w granicach 500–1500 mg podawaną w 1–2 porcjach dobowych. Jest to niższy poziom niż zalecano dawniej, ale stwierdzono, że przy podobnej skuteczności profilaktycznej występuje mniejsze ryzyko niektórych objawów ubocznych, zwłaszcza związanych z działaniem litu na nerki. Inne najczęstsze objawy uboczne występujące w trakcie stosowania litu, którym można przeciwdziałać bez konieczności przerywania kuracji to drżenie rąk, które łagodzi podawanie leków beta-adrenolitycznych (np. propranololu) i osłabienie czynności tarczycy, które koryguje się poprzez substytucję małymi dawkami tyroksyny.

U około 40–50% pacjentów z chorobami afektywnymi otrzymujących lit nie dochodzi do nawrotów faz chorobowych w ciągu wieloletniej obserwacji. U około 1/3 chorych otrzymujących sole litu, nawroty choroby pojawiają się, ale zwykle są mniej częste, mają słabsze nasilenie niż przed okresem stosowania litu i zwykle można je leczyć w warunkach ambulatoryjnych. Najlepsze profilaktyczne działanie litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje w „klasycznych” postaciach choroby, tj. przebiegających ze średnio częstymi fazami, umiarkowanym nasileniem „czystych” objawów afektywnych, brakiem psychogennych czynników wyzwalających fazę chorobową oraz dobrym jakościowo okresem remisji. U chorych takich często występują cyklotymiczne cechy osobowości, jak również obciążenie dziedziczne chorobą afektywną dwubiegunową [Rybakowski 1995a]. Stwierdzono również, że profilaktyczne działanie soli litu jest

lepsze u chorych, u których epizody chorobowe występują w sekwencji mania–depresja, niż u pacjentów z kolejnością depresja–mania [Grof i wsp. 1987]. Gorsze jest natomiast działanie profilaktyczne litu w postaci choroby afektywnej dwubiegunowej z częstymi fazami oraz z częstymi hospitalizacjami przed rozpoczęciem kuracji, jak również u chorych mających tendencję do nadużywania alkoholu i innych środków uzależniających.

Grupa chorych, u których podawanie litu nie powoduje istotnych zmian w przebiegu choroby, a niekiedy nawet może go pogorszyć, zwana *lithium non-responders*, obejmuje około 20% leczonych [Rybakowski 1995a]. W przypadku nieskuteczności leczenia litem lub wystąpienia objawów ubocznych uniemożliwiających kontynuowanie kuracji konieczna jest zmiana na inny lek normotymiczny lub dołączenie dodatkowego leku.

Ważnym problemem jest długość podawania soli litu (i innych leków normotymicznych) w celach profilaktyki nawrotów w chorobie afektywnej dwubiegunowej. U większości chorych profilaktyczne działanie litu utrzymuje się przez cały okres jego stosowania. Opisałismy przypadek znakomitej skuteczności profilaktycznej w trakcie nieprzerwanego, 25-letniego stosowania litu [Rybakowski, Chłopocka-Woźniak 1996]. U niektórych osób jednak profilaktyczne działanie litu może ulec pogorszeniu po początkowych kilku latach bez nawrotów choroby. W populacji osób opisywanej przez Beręsewicz (1996) grupa ta sięga nawet 40% leczonych. Większość autorów jest zgodna co do tego, że odstawienie litu niesie istotne zwiększenie ryzyka nawrotów choroby afektywnej, jak również zwiększone ryzyko popełnienia samobójstwa. Ryzyko to jest największe w pierwszych miesiącach po odstawieniu litu (u 50% chorych w tym okresie występują nawroty) i nie zależy od uprzedniej długości stosowania litu. Wg danych Beręsewicz [1994], u osób z chorobą afektywną dwubiegunową po odstawieniu litu

obserwowano w równej częstości nawroty faz maniakalnych, jak i depresyjnych. Greil i Schmidt [1988] wyróżniają trzy czynniki sprzyjające szybkim nawrotom po odstawieniu litu:

- uprzednie występowanie stanów maniakalnych o znacznym nasileniu (choroba afektywna typu I),
- niepełna normalizacja stanu psychicznego w trakcie stosowania litu,
- jednoczesne stosowanie z litem leków neuroleptycznych i przeciwdepresyjnych.

Chorzy, u których wystąpią nawroty po odstawieniu litu mogą wykazywać również słaby efekt kliniczny litu po jego ponownym włączeniu. Może to wskazywać, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza w jej cięższych postaciach, należy profilaktykę farmakologiczną prowadzić w sposób bezterminowy.

Z ostatnich badań epidemiologicznych wynika, że umieralność chorych otrzymujących długotrwanie lit w celach profilaktycznych jest zbliżona do umieralności stwierdzanej w populacji ogólnej, a istotnie niższa niż chorych z zaburzeniami afektywnymi nie poddanych farmakologicznej profilaktyce. Coppen i wsp. [1991], na podstawie 11-letnich badań katamnesticznych grupy 103 pacjentów z chorobami afektywnymi otrzymujących lit, stwierdzili nawet umieralność niższą niż w populacji ogólnej. Badania wieloośrodkowe, obejmujące 827 osób z chorobami afektywnymi i psychozą schizofreniczną, otrzymujących lit w celach profilaktycznych, wykazały, że wskaźnik umieralności nie różnił się w tej grupie od wskaźnika obserwowanego u zdrowej populacji [Müller-Oerlinghausen i wsp. 1992]. Dalsza szczegółowa analiza wykazała, że istotny wpływ na umieralność zaznaczył się u chorych, którzy otrzymywali lit przez okres co najmniej dwóch lat [Ahrens i wsp. 1992]. Największy wpływ na zmniejszenie

umieralności osób z chorobami afektywnymi ma niewątpliwie przewaga przez lit zachowań samobójczych. Nie można jednak wykluczyć znaczenia innych mechanizmów działania litu, np. wpływu immunomodulatoryjnego litu, czy działania przeciwwirusowego, występującego w trakcie długotrwałego stosowania [Rybakowski 1995c].

Do osób zaangażowanych w prowadzenie kuracji profilaktycznej solami litu (lekarzy, pielęgniarów, pacjentów oraz ich rodzin) adresowana jest książka na ten temat, napisana przez wybitnego specjalistę, duńskiego psychiatrę, prof. Mogensa Schou, dostępna ostatnio również w naszym kraju [Schou 1994].

Karbamazepina

Karbamazepina uważana jest obecnie za główny, alternatywny w stosunku do litu lek dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej. O zastosowaniu karbamazepiny należy myśleć wtedy, gdy działanie profilaktyczne litu jest niezadowolające (*lithium-nonresponders*) lub gdy w trakcie stosowania litu występują niepożądane somatyczne objawy uboczne. Karbamazepinę można zastosować wtedy jako jedyny lek (monoterapia) lub dodać do kuracji litem. U niektórych osób można rozważyć zastosowanie karbamazepiny już jako leku pierwszego rzutu w celach profilaktycznych. Dotyczy to chorych, u których występują cechy atypowości obrazu lub przebiegu choroby związane np. z patologią „organiczną” (m.in. zaburzenia czynności płata skroniowego) [Rybakowski 1995a]. Wydaje się, że można również rozważyć zastosowanie w pierwszym rzędzie karbamazepiny u osób z tendencją do nadużywania alkoholu lub ze współistniejącymi zaburzeniami osobowości.

Przeciwwskazania do podawania karbamazepiny obejmują ciężkie schorzenia wątroby, serca i układu krwiotwórczego. Przed rozpoczęciem podawania karbamazepiny należy wykonać badania morfologii krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby trombocytów, badania czynności wątroby, badanie

elektrolitów, badanie EKG. Dawka dobową karbamazepiny używana dla celów profilaktyki nawrotów chorób afektywnych winna zapewniać stężenie karbamazepiny w surowicy w granicach 4–8 mg/l. U większości chorych uzyskuje się to podając 600 mg karbamazepiny na dobę w ciągu pierwszego tygodnia (zwiększając stopniowo w pierwszych dniach) i 800 mg od drugiego tygodnia [Rybakowski i wsp. 1992]. Objawy uboczne w przebiegu leczenia karbamazepiną można podzielić na objawy związane z wysokim stężeniem leku (objawy neurotoksyczne, pokarmowe i krążeniowe) oraz objawy wynikające z nadwrażliwości na lek dotyczące układu krwiotwórczego (leukopenia), skóry, układu odpornościowego i wątroby. Niektóre z nich mogą być przyczyną odstawienia leku.

Skojarzona kuracja litem i karbamazepiną przynosi wyniki profilaktyczne istotnie lepsze niż podawanie jednego z tych leków. Przy jednoczesnym stosowaniu dwóch leków następuje też osłabienie niektórych objawów ubocznych, np. zmniejszenie ryzyka neutropenii związanej ze stosowaniem karbamazepiny oraz zmniejszenie poliurii wywołanej litem. Może natomiast dojść do zwiększenia objawów neurotoksycznych.

Pochodne kwasu walproinowego

Wskazania do profilaktycznego leczenia pochodnymi kwasu walproinowego choroby afektywnej dwubiegunowej są podobne jak do stosowania karbamazepiny. Długotrwałe stosowanie tych leków, zwłaszcza dla profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej i choroby schizoafektywnej ze stanami maniakałnymi o znacznym nasileniu, jest jeszcze w naszym kraju mało rozpowszechnione, mimo że szereg doniesień wskazuje na skuteczność takiego postępowania [Puzyński, Kłósiewicz 1984, Calabrese, Delucchi 1990].

Inne leki

W profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej i choroby schizoafektywnej często

stosowane, głównie jako dodatek do leków normotymicznych, są *leki neuroleptyczne*. Dotyczy to pacjentów, u których w przebiegu choroby występują stany znaczne go pobudzenia lub/i objawy psychotyczne. Najczęściej używane są neuroleptyki w postaci preparatów o przedłużonym działaniu (haloperydol, flufenazyna, zuklopentyksol) lub neuroleptyki doustne o działaniu sedatywnym (tiorydazyna, perazyna) [Rybakowski 1995a].

Wśród leków neuroleptycznych stosowanych w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii szczególnie miejsce może przypaść *klozapinie*. W ostatnich latach rozważa się możliwość normotymicznego działania klozapiny, na co wskazuje korzystne działanie profilaktyczne tego leku w ciężkich postaciach choroby afektywnej, zwykle stosowanego w skojarzeniu z lekami normotymicznymi, ale również jako monoterapia [Suppes i wsp. 1994, Zarate i wsp. 1995]. Podawanie łączne klozapiny i soli litu może zmniejszać ryzyko niekorzystnego działania klozapiny na układ krwiotwórczy.

Spośród *antagonistów kanału wapniowego*, których zastosowanie w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej jest rozważane jako leków „trzeciego rzutu”, należy wymienić werapamil, stosowany jako monoterapia oraz nimodipinę, którą w przeciwieństwie do werapamilu można łączyć z innymi lekami normotymicznymi [Rybakowski 1995a].

Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz wymaga odrębnego podejścia leczniczo-profilaktycznego, a uznana obecnie procedurą jest tu jednoczesne podawanie co najmniej dwóch leków normotymicznych. Najczęstszym zestawem leków jest tu kombinacja litu i karbamazepiny, ale opisuje się również łączenie litu i walproinianu, karbamazepiny i walproinianu, jak również kojarzenie leków normotymicznych z lekami neuroleptycznymi, antagonistami kanału wapniowego oraz tyroksyną [Rybakowski 1995a].

PROFILAKTYKA CHOROBY AFEKTYWNEJ JEDNOBIEGUNOWEJ

W ostatnim okresie poczyniono istotne ustalenia teoretyczne i praktyczne dotyczące długotrwałego leczenia nawracającej depresji okresowej. Podstawowymi lekami używanymi w tym celu są leki przeciwdepresyjne. Ponieważ średnia długość trwania fazy (epizodu) depresji w przebiegu tej choroby wynosi około 6 miesięcy, stąd pierwsze 6 miesięcy stosowania leku w okresie epizodu depresji ma na celu zapobieganie nawrotu w czasie trwania fazy chorobowej (*relapse*). Jak wynika z kontrolowanych badań, ryzyko nawrotu depresji po odstawieniu leków po uzyskaniu poprawy klinicznej wynosi 20% w okresie miesiąca, 35% po 2 miesiącach i 50% po 4 miesiącach [Mindham i wsp. 1973, Prien i wsp. 1984].

Ostatnie zalecenia wynikające z badań nad leczeniem epizodu depresyjnego prowadzonych pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia stanowią, że leki przeciwdepresyjne należy stosować przez co najmniej 4 miesiące po uzyskaniu poprawy klinicznej, a całkowity czas leczenia fazy depresyjnej nie powinien być krótszy niż 6 miesięcy (WHO Mental Health Collaborating Centre 1989). Leczenie prowadzone przez ten okres po ustąpieniu objawów depresji nazywamy leczeniem utrwalającym lub kontynuacją leczenia (*consolidation, continuation*).

O nawrocie nowej fazy chorobowej (*recurrence*) mówimy wtedy, gdy kolejny epizod depresji występuje po okresie bezobjawowym trwającym co najmniej 6 miesięcy. Długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych mające na celu zapobiec nawrotowi nowego epizodu depresji nazywa się leczeniem podtrzymującym lub profilaktycznym (*maintenance, prophylaxis*). Leczenie takie prowadzone jest przez okres co najmniej roku, a zwykle trwa wiele lat [Rybakowski 1995b].

Badania przeprowadzone w ostatnim dwudziestolecu wykazały skuteczność stosowania klasycznych trójpierścieniowych le-

ków przeciwdepresyjnych u chorych z depresją okresową nawracającą, zarówno dla zapobiegania nawrotu w obrębie fazy chorobowej (*relapse*), jak również nawrotu nowej fazy depresyjnej (*recurrence*). Najszerszej cytowane są prace dotyczące długotrwałego stosowania imipraminy, które powstały w ramach projektu badawczego Katedry Psychiatrii Uniwersytetu w Pittsburgu. W pracach tych wykazano, że długotrwałe stosowanie imipraminy istotnie zmniejsza możliwość nawrotu bezpośrednio po ustąpieniu ostrej fazy depresyjnej, jak również znacznie zmniejsza ryzyko przyszłych nawrotów [Frank i wsp. 1990]. Profilaktyczne działanie imipraminy utrzymywało się przez cały okres trwania projektu, czyli przez 5 lat [Kupfer i wsp. 1992]. Autorzy ci wykazali również, że zarówno kontynuacja leczenia depresji imipraminą, jak i działanie profilaktyczne imipraminy było lepsze, jeżeli lek był stosowany w dawce leczniczej (200 mg/dobę), niż gdy chorzy otrzymywali dawkę zredukowaną do połowy (100 mg/dobę) [Frank i wsp. 1993]. Istotnym problemem związanym z utrzymywaniem wyższej dawki u wielu chorych były objawy uboczne, które zwykle negatywnie wpływały na motywację chorych do długotrwałego przyjmowania leku.

Oprócz imipraminy, niekwestionowaną skuteczność profilaktyczną w depresji okresowej nawracającej wykazano również w odniesieniu do innych leków trójpierścieniowych, takich jak amitryptylina [Glen i wsp. 1984], a także czteropierścieniowych, takich jak mianseryna [Coppen i wsp. 1978] oraz maprotylina [Rouillon i wsp. 1991].

Wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych nowej generacji, takich jak selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), selektywne i odwracalne inhibitory monoamino-oksydazy typu A (*reversible inhibitors of monoamine oxidase A* – RIMA) oraz tianeptyny można uznać za dalszy postęp co do możliwości długotrwałego leczenia depresji okresowej nawracającej. Ze względu na do-

brą tolerancję somatyczną, leki te, jeżeli sytuacja tego wymaga, mogą być stosowane przez dłuższy okres czasu w tej samej dawce, jak w okresie leczenia ostrej fazy depresji, a przy dłuższym stosowaniu objawy uboczne nie różnią się istotnie od objawów występujących przy stosowaniu placebo. W odniesieniu do większości tych leków przeprowadzono badania kontrolowane z zastosowaniem placebo, w których wykazano ich skuteczność dla zapobiegania nawrotom typu *relapse* w okresie kontynuacji leczenia, jak również dla zapobiegania przyszłym nawrotom depresji. Dotyczy to fluoksetyny [Montgomery i wsp. 1988], sertraliny [Doogan, Caillard 1992], citalopramu [Montgomery i wsp. 1992], paroksetyny [Montgomery, Dunbar 1993], fluwoksaminy [Terra, Noël 1996], moklobemidu [Moll i wsp. 1994] oraz tianeptyny [Dalery i wsp. 1997].

Leki normotymiczne, zwłaszcza sole litu, używane są ostatnio w depresji okresowej nawracającej głównie dla potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w przypadkach lekoopornych [Rybakowski, Matkowski 1992]. Istotna poprawa kliniczna ma miejsce u około połowy chorych i dalej można stosować łącznie lit i lek przeciwdepresyjny jako kontynuację leczenia i postępowanie profilaktyczne, zwykle jednak w późniejszym okresie wystarcza stosowanie tylko jednego leku. Należy jednak przypomnieć, że w populacji chorych opisanych przez Hartigana [1963], u których po raz pierwszy wykazano profilaktyczne działanie soli litu, około 1/3 pacjentów cierpiała na jednobiegunową postać choroby, a wielu autorów wykazało korzystne działanie profilaktyczne zarówno soli litu, jak i karbamazepiny w tej postaci choroby afektywnej [Schou 1979, Stuppaeck 1993].

Dysponując obecnie szeroką gamą leków przeciwdepresyjnych, zarówno klasycznych, jak i nowej generacji, można określić pewne zasady długotrwałego ich stosowania w depresji okresowej nawracającej. U każdego pacjenta przez 3–4 miesiące po uzyskaniu

poprawy klinicznej depresji należy prowadzić kontynuację leczenia przeciwdepresyjnego. U chorych, u których istnieją wskazania do dalszego podawania leków w celach profilaktycznych, zazwyczaj stosuje się ten sam lek, za pomocą którego uzyskano efekt kliniczny w ostrej fazie i w leczeniu konsolidującym. W trakcie leczenia profilaktycznego istnieje możliwość zastąpienia przez lek przeciwdepresyjny nowej generacji stosowanego leku przeciwdepresyjnego, zwłaszcza trójpierścieniowego, w przypadku braku efektu klinicznego lub objawów ubocznych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia lub zwiększenie dawki.

Jakie mogą być zalecenia co do długości stosowania farmakoterapii profilaktycznej w depresji okresowej nawracającej? Kontrolowane badania wykazują skuteczność takiej terapii przez okres co najmniej 5 lat i taki minimalny czas trwania profilaktyki można polecać, jeżeli ostatnie dwie fazy chorobowe występowały w okresie 5 lat przed rozpoczęciem długotrwałego podawania leków. Nie oznacza to, że po tym okresie istnieją bezwzględne wskazania do zaprzestania farmakoterapii. Większość autorów uważa, że przy dobrym działaniu klinicznym i braku objawów ubocznych podawanie leków należy kontynuować z korzyścią dla chorego. Nie ma jeszcze doświadczeń z tak długim prowadzeniem leczenia za pomocą leków przeciwdepresyjnych nowej generacji i konieczne są dalsze obserwacje w tym zakresie. Zawsze jednak przy podejmowaniu decyzji o zaprzestaniu podawania leków należy rozważyć ewentualne ryzyko dla pacjenta wystąpienia nawrotu depresji i jego konsekwencji. Odstawianie leków po dłuższym okresie ich stosowania należy zawsze czynić bardzo stopniowo, najlepiej w ciągu kilku tygodni, a nawet miesięcy.

Wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych nowej generacji, zwłaszcza typu SSRI i RIMA, dało również nowy impuls do farmakologicznego leczenia zaburzeń dystymicznych. Uprzednio, ze względu na niewielkie niekiedy nasilenie objawów w tym

schorzeniu, a jednocześnie dużą wrażliwość chorych na objawy uboczne występujące po podaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, długoterminowe leczenie farmakologiczne stosowano jedynie u niewielkiego odsetka chorych. Kliniczne efekty takiego postępowania były jednak oceniane jako korzystne.

Obecnie znane są dowody dobrego efektu klinicznego w dystymii przy jednocześnie dobrej tolerancji somatycznej trzech grup leków: SSRI, RIMA oraz stosowanych w małych dawkach neuroleptyków o działaniu dopaminergicznym, takich jak sulpiryd czy amisulpiryd. Na uwagę zasługują badania w tym zakresie wykonane metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Thase i wsp. [1966], przedstawiając rezultaty wieloosrodkowego badania porównawczego leku z grupy SSRI – sertraliny i klasycznego leku trójpierścieniowego – imipraminy w porównaniu z placebo w dużej grupie 416 chorych na dystymię wskazują, że zarówno sertralina jak i imipramina były istotnie bardziej skuteczne od placebo, natomiast znacznie więcej chorych otrzymujących imipraminę niż sertralinę przerwało leczenie z powodu objawów ubocznych. Porównanie leku z grupy RIMA – moklobemidu z imipraminą i placebo na dużej grupie 315 chorych na dystymię dokonali Versiani i wsp. [1992]. Moklobemid był równie skuteczny klinicznie jak imipramina, natomiast znacznie lepiej tolerowany somatycznie. Smeraldi i wsp. [1996] wykazali podobną skuteczność kliniczną i podobnie dobrą tolerancję somatyczną w dystymii 20 mg fluoksetyny i 50 mg amisulpirydu.

Z definicji zaburzeń dystymicznych wynika, że stosowanie leków winno być tu długotrwałe, podawanie w dystymii leków przez okres dwóch lat spełnia kryteria leczenia utrwalającego, a dopiero po tym okresie możemy mówić o postępowaniu profilaktycznym. Wykazano również, że długotrwałe stosowanie leków typu RIMA i SSRI wykazuje działanie profilaktyczne w tzw. depresji podwójnej (*double depression*), w której

na przewlekłe zaburzenie dystymiczne nakładają się okresowe epizody „dużej depresji” [Hellerstein i wsp. 1994, Versiani i wsp. 1992].

Najmniej doświadczeń do chwili obecnej zgromadzono w odniesieniu do postępowania profilaktycznego w depresji okresowej nawracającej. Niepowodzeniem zakończyły się próby zastosowania w tym celu leków z grupy SSRI. W jedynym opublikowanym badaniu Montgomery i wsp. [1994] nie stwierdzili korzystnego wpływu fluoksetyny podawanej w dawce 120 mg/tydzień ani na liczbę nawrotów, ani prób samobójczych. Wskazuje to na pilną konieczność dalszych badań nad profilaktyką farmakologiczną depresji krótkotrwałej nawracającej, w pierwszym rzędzie z zastosowaniem leków normotymicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Ahrens B., Müller-Oerlinghausen B., Grof P.: Length of lithium treatment needed to eliminate the high mortality of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1992, 163, Suppl. 21, 27–29.
- Angst J.: *Zür Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen*. Springer Verlag, Berlin 1966.
- Angst J., Merikangas K., Scheidegger P., Wicki W.: Recurrent brief depression: a new subtype of affective disorder. *J. Affect. Disord.* 1990, 19, 87–89.
- Beręsewicz M.: Ryzyko związane z przerwaniem długotrwałej kuracji węglanem litu. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1994, 3, 341–347.
- Beręsewicz M.: Wyniki długotrwałej (powyżej 10 lat) kuracji węglanem litu. *Psychiatr. Pol.* 1996, 30, 583–592.
- Calabrese J.R., Delucchi G.A.: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid cycling bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 431–434.
- Coppen A., Ghose K., Rao R., Bailey J., Peet M.: Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. *Br. J. Psychiatry* 1978, 133, 206–210.
- Coppen A., Standish-Barry H., Bailey J., Houston G., Silcocks P., Hermon C.: Does lithium reduce mortality of recurrent mood disorders? *J. Affect. Disord.* 1991, 23, 1–7.
- Dalery J., Dagens-Lafont V., de Bodinat C.: Intérêt de la tianeptine dans le traitement des dépressions majeures unipolaires récurrentes. *L'Encephale* 1997 (w druku).
- Doogan D.P., Caillard V.: Sertraline in the prevention of depression. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160, 217–222.
- DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC 1994.
- Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M., Cornes C., Jarrett D.B., Mallinger A.G., Thase M.E., McEachran A.B., Grochocinski V.J.: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 1093–1099.
- Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M., Cornes C., Mallinger A.G., Thase M.E., McEachran A.B., Grochocinski V.J.: Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J. Affect. Disord.* 1993, 27, 139–145.
- Glen A.I.M., Johnson A.L., Shepherd M.: Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized, double-blind, controlled trial. *Psychol. Med.* 1984, 14, 37–50.
- Greil W., Schmidt S.: Lithium withdrawal reactions. W: Birch N.J. (red.): *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*. IRL Press, Oxford 1988, 149–153.
- Grof E., Haag M., Grof P., Haag H.: Lithium response and the sequence of episode polarities: preliminary report on a Hamilton sample. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 1987, 11, 199–204.
- Hartigan G.P.: The use of lithium salts in affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1963, 109, 810–814.
- Hellerstein D.J., Yanowitch P., Rosenthal J., Hemlock C., Kasch K., Samstag L.W., Winston A.: Long-term treatment of double depression: a preliminary study with serotonergic antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1994, 18, 139–147.
- Kasper S., Eder H.: Who should benefit from long-term antidepressant therapy? W: Mendlewicz J., Glassman A.: *Depression as a lifetime disorder. Proceedings from XIX CINP Congress, Washington DC 1994*, 17–28.

20. Kupfer D., Frank E., Perel J., Cornes C., Mallinger A., Thase M., McEachran A., Grochocinski V.J.: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 769-773.
21. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius” i Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 1997.
22. Leonhard K.: *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Akademie Verlag, Berlin 1957.
23. Mindham R.H.S., Howland O., Shepherd M.: An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. *Psychol. Med.* 1973, 3, 5-17.
24. Moll E., Neumann N., Schmid-Burgk W., Stabl M., Amrein R.: Safety and efficacy during long-term treatment with moclobemide. *Clin. Neuropharmacol.* 1994, 17, Suppl. 1, S74-S87.
25. Montgomery S.A., Dufour H., Brion S., Gailledrau J., Laqueille X., Ferrey G., Moron P., Parant Lucena N., Singer L., Danion J.M.: The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153, Suppl. 3, 69-76.
26. Montgomery S.A., Rasmussen J.G.C., Tranahoj P.: A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse in major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 6, Suppl. 5, 65-70.
27. Montgomery S.A., Dunbar G.: Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 8, 189-195.
28. Montgomery D.B., Roberts A., Green M., Bullock T., Baldwin D., Montgomery S.A.: The lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 244, 211-215.
29. Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B., Grof E., Grof P., Lenz G., Schou M., Simhandl C., Thau K., Volk J., Wolf R., Wolf T.: The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992, 86, 218-222.
30. Perris C.: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1966, 42, Suppl. 194.
31. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B., Johnson W.E.: Drug therapy in the prevention of recurrence in unipolar and bipolar affective episodes. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984, 41, 1096-1104.
32. Puzyński S., Kłosiewicz L.: Valproic acid amide as a prophylactic agent in affective and schizoaffective disorders. *Psychopharmacol. Bull.* 1984, 20, 151-159.
33. Rouillon F., Serrurier D., Miller H.D., Gerard M.J.: Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52, 423-431.
34. Rybakowski J., Matkowski K.: Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur. Neuro-psychopharmacol.* 1992, 2, 161-165.
35. Rybakowski J., Kanarkowski R., Służewska A.: Plasma concentrations of carbamazepine in psychiatric patients during the first month of therapy. W: Bres J., Panis G. (red.): *Pharmacocinetique: de la recherche a la clinique*. John Libbey Eurotext, 1992, 312-317.
36. Rybakowski J.: Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1995a.
37. Rybakowski J.: Leki przeciwdepresyjne w profilaktyce choroby afektywnej jednobiegunowej. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995b, 4, 217-220.
38. Rybakowski J.: Działanie przeciwwirusowe i immunomodulacyjne litu w chorobach afektywnych. W: Dziedzicka-Wasylewska M. (red.): *Zmiany adaptacyjne w ustroju pod wpływem terapii solami litu*. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 1995c, 49-59.
39. Rybakowski J., Chłopocka-Woźniak M.: Długotrwałe stosowanie węglanu litu - refleksje na podstawie 25-letniej profilaktyki litem. *Psychiatr. Pol.* 1996, 30, 731-740.
40. Schou M.: Lithium in unipolar affective illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979, 36, 849-851.
41. Schou M.: Lit w leczeniu chorób afektywnych. Fundacja IPiN, Warszawa 1994.
42. Smeraldi E., Haefele E., Crespi G., Casadei G.L., Biondi F., Vigorelli E.: Amisulpride versus fluoxetine in dysthymia: preliminary results of a double-blind comparative study. *Eur. Psychiatry* 1996, 11, Suppl. 3, 141-143.
43. Stuppaeck C., Barnas C., Schwitzer J., Fleischhacker W.W.: The role of carbamazepine

- pine in the prophylaxis of unipolar depression. *Neuropsychobiology* 1993, 27, 154–157.
44. Suppes T., Philips K.A., Judd C.R.: Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol. Psychiatry* 1994, 36, 338–340.
45. Terra J.L., Noël F.: Fluvoxamine effective in preventing recurrence of major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, 6, Suppl. 4, 45.
46. Thase M.E., Fava M., Halbreich U., Kocsis J.H., Koran L., Davidson J., Rosenbaum J., Harrison W.: A placebo-controlled randomized trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996, 53, 777–784.
47. Versiani M., Nardi D., Capponi R., Costa D.A., Magistris H., Ucha Udabe R.: Moclobemide compared with imipramine in the treatment of chronic depression (dysthymia DSM-III-R): a double-blind placebo-controlled trial. *Clin. Neuropharmacol.* 1992, 15, Suppl. 1, 148b.
48. WHO Mental Health Collaborating Centre: consensus statement. *J. Affect. Disord.* 1989, 17, 197–198.

*Adres: Prof. Janusz Rybakowski, Klinika Psychiatrii Dorosłych AM,
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*