



## Znaczenie objawów resztkowych w przebiegu leczenia depresji

*The significance of residual symptoms in the course of treatment for depression*

MARCIN BUGAJ<sup>1</sup>, ANDRZEJ JAKUBCZYK<sup>1</sup>, MARCIN WOJNAR<sup>1,2</sup>

1. Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
2. University of Michigan, Department of Psychiatry, Ann Arbor, MI, USA

### STRESZCZENIE

**Cel.** Omówienie definicji i znaczenia objawów resztkowych (rezydualnych) w przebiegu i leczeniu depresji.

**Poglądy.** Remisja jest stanem, którego uzyskanie i utrzymanie w przypadku pacjentów z rozpoznaną depresją, a także innymi chorobami psychicznymi powinno być celem prowadzonych działań terapeutycznych. Jednakże pomimo ciągłego postępu w zakresie diagnozy i terapii cel ten nie zawsze jest osiągnięty, a długoterminowe wyniki leczenia nie są w dalszym ciągu zadowalające. Objawy resztkowe towarzyszące pełnej lub częściowej remisji są bardzo ważnymi czynnikami mającymi wpływ na przebieg choroby. Najczęściej są to typowe objawy depresji występujące w mniejszym nasileniu, takie jak: obniżony nastrój, problemy ze snem, zmęczenie czy też często niewiązane z depresją objawy somatyczne, głównie bólowe. Wiele badań potwierdza fakt szybszego nawrotu objawów choroby u osób, u których obecne są objawy resztkowe.

**Wnioski.** Rozpoznanie uwzględniające obecność objawów resztkowych i prawidłowo wdrożone leczenie mające na celu ich zminimalizowanie powinny stanowić standard postępowania w przypadku tak powszechnego i upośledzającego życie schorzenia, jakim są zaburzenia depresyjne.

### SUMMARY

**Objectives.** To discuss the definition of residual symptoms and their significance in the course and treatment of depression.

**Review.** Remission is a target state to be achieved and maintained as a result of therapeutic procedures provided to patients diagnosed with depression or other mental disorders. However, despite continuous advancements in diagnostics and therapeutics, this target is not always achieved and long-term treatment outcomes are still unsatisfactory. Residual symptoms accompanying complete or partial remission are important factors affecting the course of illness. The most common manifestations include typical depression symptoms of mild severity, such as depressed mood, sleep problems, tiredness, or somatic symptoms (pain mostly) that are often perceived as unrelated to depression. Many studies have shown earlier relapse of the disease in patients with residual symptoms.

**Conclusion.** Residual symptoms should be taken into account in the diagnosis, and properly implemented treatment should be aimed at their minimization. This should be a standard practice in the management of such a common and life-impairing condition as depressive disorder.

---

**Słowa kluczowe:** depresja / objawy resztkowe / remisja

**Key words:** depression / residual symptoms / remission

---

Leczenie depresji, pomimo znacznego postępu medycyny, w dalszym ciągu pozostaje wielkim wyzwaniem dla lekarzy i pacjentów zmagających się z tym zaburzeniem. Według danych z 27 badań przeprowadzonych w Europie, w których wzięło udział ponad 150 000 osób, u około 27% pacjentów w wieku 18–65 lat rozpoznano w ciągu ostatniego roku różnego rodzaju zaburzenia psychiczne. Wśród postawionych rozpoznań dominowały zaburzenia nastroju. 12-miesięczny wskaźnik rozpowszechnienia depresji w populacji ogólnej wahał się od 3,1% do 10,1% (mediana 6,9%, 18,4 mln ludzi). Do najczęściej rozpoznawanych zaburzeń zaliczono zaburzenia lękowe, depresyjne, zaburzenia występujące

pod postacią somatyczną i uzależnienia od substancji psychoaktywnych [1].

Wittchen i wsp. opublikowali w 2010 roku kolejne badanie [2], wzbogacone o dane pochodzące z większej liczby krajów (nowych członków EU), a także obejmujące więcej jednostek chorobowych, włącznie z diagnozami stawianymi u dzieci i młodzieży oraz u osób w wieku podeszłym. Procent stwierdzanych zaburzeń psychicznych w ciągu roku wzrósł do 38,2%, a najczęściej raportowane były zaburzenia lękowe (14%), bezsenność (7%), depresja (6,9%), zaburzenia występujące pod postacią somatyczną (6,3%), uzależnienia (>4%), a także zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*Attention Deficit*

and *Hyperactivity Disorder*, ADHD) (5%). Warto zauważyć, że odsetek osób, u których rozpoznano depresję, pomimo większej populacji poddanej analizie, nie zmienił się. W jednym z niewielu przeprowadzonych w Polsce badań, Wojnar i wsp. [3] ocenili rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych wśród osób zgłaszających się do lekarzy rodzinnych na 20,5%.

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organisation*, WHO) przewiduje, że do roku 2030 depresja, obok zakażenia HIV oraz choroby niedokrwiennej serca, stanie się głównym problemem zdrowotnym w krajach o wysokim dochodzie, stanowiąc 9,8% tzw. całkowitej utraconej długości życia skorygowanej względem niepełnosprawności (*disability adjusted life years*, DALY – współczynnik określający liczbę lat przeżytych w niepełnej sprawności z powodu określonej choroby i/lub przedwczesnej śmierci z powodu tej choroby) [4]. Równie ważnym problemem pozostaje ekonomiczne obciążenie społeczeństwa związane z zaburzeniami depresyjnymi. W Europie koszty związane z leczeniem depresji oceniono w 2004 roku na 118 miliardów euro [5], co czyni depresję najbardziej kosztowną chorobą w Unii Europejskiej. Koszty te pochłaniają 1% całkowitego produktu krajowego brutto wszystkich krajów UE. Dzieje się tak pomimo coraz lepszej diagnostyki, zwiększonego dostępu do lekarzy specjalistów i wprowadzania w ostatnich latach nowych leków stosowanych w terapii depresji. Ostatnie opracowanie Gustavssona i wsp. [6] szacuje koszt związany z chorobami OUN na 798 miliardów Euro w 2010 roku, z czego zaburzenia nastroju stanowią, obok zaburzeń lękowych i zaburzeń psychotycznych, jedno z wiodących schorzeń w zestawieniu chorób o największym wpływie na budżet (113,4 miliardów euro).

## REMISJA

Podstawowym i optymalnym celem leczenia depresji i innych zaburzeń afektywnych jest uzyskanie pełnej remisji objawowej, czyli stanu bezobjawowego, będącego powrotem do przedchorobowego samopoczucia i funkcjonowania. W związku z tym, że nie istnieje oficjalnie uznana i stosowana definicja stanu określanego mianem „remisji”, jest on określany przede wszystkim na podstawie subiektywnej oceny lekarza i pacjenta i w związku z tym często nie jest rozumiany w sposób jednorodny. W warunkach badań klinicznych, w celu oceny skuteczności leczenia, stosuje się różne skale i kwestionariusze. Jakkolwiek i w tym przypadku inny rodzaj użytych narzędzi diagnostycznych, inny punkt odcięcia dla wyników uzyskanych w przeprowadzonych badaniach, inne ramy czasowe badań czy też inny dobór pacjentów mogą w rezultacie przynieść odmienne i trudne do porówna-

nia wyniki. Brak markerów biologicznych lub innych obiektywnych parametrów określających status choroby sprawiają, że subiektywna opinia lekarza wydaje się być w codziennej praktyce jedyną możliwą do zastosowania metodą.

Nie udało się dotychczas zharmonizować pojęć określających stany częściowej i pełnej remisji. Część autorów prac uznaje obecność niektórych, nawet bardzo słabo zaznaczonych, objawów choroby za dowód braku osiągnięcia pełnej remisji i formę kontynuacji choroby w mniejszym nasileniu (tzw. częściowa remisja) [7]. Inni badacze opisując podobnych pacjentów, biorą pod uwagę znamienne poprawę ich stanu i, pomimo istniejących pewnych objawów choroby, opisują ich jako będących w stanie pełnej remisji [8]. Dodatkowym czynnikiem wpływającym, jednocześnie utrudniającym postawienie ostatecznego rozpoznania, jest opinia samego pacjenta, która niewątpliwie powinna być brana pod uwagę. Część pacjentów, nie wiążąc niektórych w dalszym ciągu występujących objawów choroby z rozpoznaną u nich depresją, nie zgłasza ich lekarzowi, co może mieć wpływ na dalszy przebieg leczenia. Brak określonych informacji dotyczących samopoczucia i funkcjonowania pacjenta może bowiem wpłynąć na decyzję lekarza o zmianie bądź też zaprzestaniu leczenia pacjenta. Jest też oczywiście możliwa sytuacja odwrotna, kiedy to pomimo spełnionych według zastosowanych w trakcie oceny pacjenta skal i kwestionariuszy kryteriów remisji pacjenci w dalszym ciągu zgłaszają złe samopoczucie i czują się chorzy [9].

Stan psychiczny pacjentów, którzy nie osiągnęli pełnej remisji, charakteryzuje się obecnością pewnych objawów choroby, pomimo prowadzonej terapii. Objawy te, nazywane objawami rezydualnymi (resztkowymi), są określone w klasyfikacji DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) [10] jako aktualnie występujące objawy depresji niespełniające pełnej definicji epizodu depresyjnego. Klasyfikacja ICD-10 (*International Classification of Diseases*) [11] nie uwzględnia natomiast tych objawów.

Jednym z pierwszych opracowań, podejmujących kwestię klasyfikacji pojęć dotyczących stopnia reakcji na zastosowane leczenie, była praca Frank i wsp. [12], w której podjęto się próby standaryzacji pojęć związanych z efektami leczenia depresji, takich jak: reakcja na leczenie, remisja, nawrót, pogorszenie czy też wyzdrowienie. Praca stanowiła próbę ujednoczenia znaczenia powyższych pojęć, co miało umożliwić porównanie wyników osiągniętych w różnych badaniach, do tej pory nieporównywalnych ze względu na inaczej rozumiane kryteria reakcji na zastosowane leczenie.

Częściowa remisja została zdefiniowana w pracy Frank i wsp. jako okres, w którym obserwowana jest istotna poprawa objawowa, a pacjent nie spełnia

pełnych kryteriów rozpoznania epizodu depresyjnego, natomiast są obecne objawy choroby (resztkowe) w nasileniu większym niż minimalne. Według Frank i wsp. częściowa remisja może być uzyskana pod wpływem zastosowanego leczenia bądź też spontanicznie. Z kolei definicja pełnej remisji, poza określeniem pacjenta jako „bezobjawowego”, dopuszcza objawy choroby w nasileniu *co najwyżej minimalnym*. Zarówno częściowa, jak i pełna remisja dopuszczają zatem występowanie objawów choroby.

Próby ponownego zdefiniowania pojęć związanych z nasileniem objawów depresji podjęła się także parę lat grupa zadaniowa przy towarzystwie naukowym *American College of Neuropsychopharmacology* (ACNP) [13]. Według ACNP, stwierdzenie remisji powinno się opierać na ocenie dziewięciu kryteriów rozpoznania epizodu dużej depresji zawartych w DSM-IV. Powinny także upłynąć co najmniej 3 tygodnie, podczas których nie stwierdza się u pacjenta kryteriów rozpoznania depresji. ACNP określiła także objawy, które mogą być obecne u pacjenta pomimo opisywanej remisji. Natomiast do objawów, które według ACNP nie powinny występować u pacjentów w remisji, zaliczono obniżenie nastroju, utratę zainteresowań i anhedonię. Według ACNP dopuszczalne jest natomiast stwierdzenie trzech z pozostałych siedmiu objawów kluczowych dla depresji, takich jak pogorszenie koncentracji uwagi, zmiana apetytu czy zaburzenia snu. Jak pokazało wiele kolejnych badań, wymienione kryteria dotyczące objawów, których obecność wyklucza rozpoznanie remisji, nie są przez badaczy jednakowo respektowane.

W badaniach oceniających stopień nasilenia depresji, a jednocześnie stopień remisji objawów, zastosowanie znalazło wiele skal, takich jak: Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (*Patient Health Questionnaire*, PHQ), Krótki Inwentarz Objawów Depresji (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QUIDS)), służąca do samooceny Skala Depresji Becka (BDI-II), Skala Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D) czy też Skala Depresji Montgomery-Asberg (MADRS). Warto jednakże zauważyć, że kryteria punktowe używane w trakcie badań przez poszczególnych badaczy są często określane na zupełnie różnym poziomie. I tak Hamilton w swojej pracy [14] zdefiniował remisję, ocenianą przy użyciu skonstruowanej przez siebie skali na  $\leq 7$  punktów. Podobnie we wspomnianych powyżej pracy Frank i wsp. i opracowaniu ACNP do opisanego stanu remisji był wymagany wynik równy lub mniejszy niż 7 punktów uzyskanych w skali HAM-D17. Natomiast w badaniach prowadzonych przez Thase i wsp. [15] oraz Ghatavi i wsp. [16] za kryterium remisji uznano wynik punktacji w skali Hamiltona odpowiednio na poziomie  $\leq 6$  i  $\leq 5$  punktów. W innej pracy Carmody i wsp. [17], porównując najczęściej stosowane skale HAM-D17 i MADRS, ustali-

li, że wynik wynoszący 7 punktów w skali Hamiltona odpowiada mniej więcej wynikowi 9 punktów uzyskanych w skali Montgomery Asberg. Pomimo to praca Zimmermana i wsp. [18] mówi o wyniku uzyskanym w skali MADRS na poziomie  $\leq 5$  punktów jako klasyfikującym remisję. W innej, stosowanej przy ocenie reakcji na zastosowane leczenie skali PHQ-9, wynik określający remisję został ustalony przez Kroenke i wsp. na  $\leq 9$  punktów [19], natomiast Rush i wsp. ustalili kryterium uzyskania remisji w skali QUIDS na  $\leq 5$  punktów [20]. Dodatkowym problemem, który może mieć wpływ na interpretację wyników badania, jest stosowanie w badaniach różnych wersji Skali Oceny Depresji Hamiltona (17-, 21- i 24-elementowych). Brak informacji dotyczących wersji stosowanej skali w opisie metodologii badania, bądź też ocena reakcji na zastosowane leczenie na podstawie ogólnie określonego kryterium punktowego bez uwzględnienia stosowanej wersji skali mogą prowadzić do fałszywych wniosków.

Podczas oceny współwystępujących objawów rezydualnych stosowanie określonych skal może wiązać się z możliwością pominięcia niektórych istotnych objawów, które przez te skale nie są opisywane. Skale MADRS i HAM-D17 nie zawierają między innymi wielu pytań istotnych w ocenie pacjenta, na przykład dotyczących zwiększenia zapotrzebowania na sen czy też wzmożonego apetytu. W ocenie nasilenia zaburzenia niezmiernie ważna jest także, często pomijana, ogólna ocena psychospołecznego poziomu funkcjonowania pacjenta. Jak zauważa Keller w swojej pracy [21], u pacjentów z przewlekłym przebiegiem choroby, często uzyskujemy istotną redukcję punktacji w zastosowanych skalach, co nie wyklucza jednoczesnego funkcjonowania na niskim poziomie czy też małej satysfakcji wynikającej z oceny jakości swojego życia. To może prowadzić do sytuacji, w której pacjent spełniający kryteria remisji po zakończonej terapii w dalszym ciągu ma duże problemy z funkcjonowaniem w codziennym życiu, powrotem do pracy czy też szkoły. Poza tym dla części pacjentów ważniejsze okazać się mogą inne aspekty ich choroby niż te oceniane przy pomocy skal, takie jak optymizm i poczucie własnej wartości. To one będą ostatecznie wpływać na ocenę wyników procesu terapeutycznego przez pacjenta [22]. Oddzielne traktowanie podstawowych objawów choroby bez uwzględnienia innych parametrów, takich jak poziom ogólnego funkcjonowania, może zatem zacierać obraz faktycznego stanu pacjenta.

Biorąc to pod uwagę, ideałem byłoby stworzenie skali zawierającej, poza definicyjnymi kryteriami choroby, także kryteria dotyczące funkcjonowania pacjenta. Wartościowa mogłaby być również możliwość dodania informacji przedstawionych przez samego pacjenta. Dane takie, które nawet nie mają bez-

pośredniego związku z chorobą, mogą być również istotne diagnostycznie (np. objawy bólowe w przebiegu depresji) i być prognostykiem pogorszenia stanu pacjenta i nawrotu choroby. Dlatego też między innymi ACNP rekomenduje przeprowadzenie badań mających na celu poznanie kolejnych specyficznych czynników wpływających na trwałość remisji. Israel [23] proponuje wprowadzenie podziału pacjentów pod względem obecności objawów rezydualnych i poziomu funkcjonowania. W zestawieniu tym oczywiście najlepiej rokującą jest grupa pacjentów bez objawów rezydualnych i zaburzeń funkcjonowania psychospołecznego. Taki podział mógłby pozwolić na bardziej dokładne opisanie stanu pacjenta w różnych wymiarach, co mogłoby mieć istotne implikacje terapeutyczne. Niestety, jak wynika z badań, osiągnięcie remisji objawowej i funkcjonalnej jest niezwykle trudne u pacjentów chorujących na depresję.

Trzecią domeną, którą obok nasilenia objawów choroby i poziomu funkcjonowania pacjenta należało by wziąć pod uwagę według Israela [24], są zmiany patofizjologiczne w trakcie przebiegu choroby. Niestety nasze zrozumienie i możliwość badania zmian neurofizjologicznych i neurobiologicznych są na razie na dość początkowym etapie. Także powyższa propozycja ma w chwili obecnej znaczenie jedynie teoretyczne i nie niesie za sobą implikacji praktycznych.

## CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OBJAWÓW REZYDUALNYCH

Uzyskanie pełnej remisji, jak dowodzą tego liczne badania i praktyka kliniczna, jest trudne do osiągnięcia u wszystkich pacjentów poddanych farmakoterapii. Z danych pochodzących z badania *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D)* przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego (*National Institute of Mental Health, NIMH*) wynika, że ostatecznie udało się uzyskać remisję u około 67% pacjentów biorących udział w badaniu. Związane to było jednak z wprowadzeniem kilku kolejnych etapów farmakoterapii i psychoterapii [25]. Po pierwszym etapie leczenia odsetek remisji, w zależności od zastosowanej skali, wyniósł odpowiednio 28% (skala  $HAMD \leq 7$ ) i 33% (skala  $QUIDS-SR \leq 5$ ) [26].

Niestety większość badań dotyczących terapii depresji nie skupia się na problemie objawów resztkowych. Znanych jest kilka badań, które zajęły się tą problematyką bardziej dokładnie, określając odsetek pacjentów, u których pomimo stwierdzonej remisji obserwowane były objawy rezydualne. I tak w badaniu Nierenberga i wsp. [27], w którym w przebiegu terapii depresji zastosowano fluoksetynę, u prawie 26% pacjentów, u których wystąpiła reakcja na

zastosowane leczenie był stwierdzany jeden objaw rezydualny, a u ponad 56% pacjentów obecne były co najmniej 2 objawy depresji. W badaniu Paykela i wsp. [28], w którym obserwowano 64-osobową grupę pacjentów poddanych leczeniu, po 15 miesiącach stwierdzono objawy rezydualne u 32% pacjentów uznanych za będących w remisji. W fazie przedłużonej badania prowadzonego przez *National Institute of Mental Health (Collaborative Depression Study Group)* [29] obecność objawów rezydualnych stwierdzono u podobnego odsetka pacjentów (34%). Natomiast w pracy Nierenberga i wsp. [30] wykazano, że aż 90% spośród pacjentów z remisją miało co najmniej jeden objaw rezydualny. Prawie 3% tych pacjentów zgłaszało aż 6 takich objawów. W badaniu prowadzonym przez Gasto i wsp. [31] na populacji 108 pacjentów po 60 r.ż. po 9 miesiącach terapii u 82,3% pacjentów uznanych za będących w remisji wykazano obecność objawów rezydualnych. Brodaty i wsp. w długoterminowym badaniu grupy pacjentów powyżej 60 r.ż. [32] stwierdzili obecność objawów rezydualnych u 38% pacjentów w rok po uzyskaniu remisji, a u kolejnych 20% w 2–4 roku. W badaniu przeprowadzonym przez Fava i wsp. [33] spośród 49 pacjentów będących w stanie remisji tylko 6 pacjentów nie zgłosiło obecności objawów rezydualnych po przeprowadzonej terapii. Z kolei w badaniu dotyczącym 267 pacjentów ze zdiagnozowaną depresją [34] Conradi i wsp. wykazali obecność objawów rezydualnych u około 40% pacjentów będących w remisji. W długoterminowym badaniu Weissmana i wsp. [35] objawy rezydualne zostały stwierdzone u 50% pacjentów, niezależnie od zastosowanego leczenia.

## OBJAWY REZYDUALNE

Natura objawów rezydualnych jest bardzo różna. Część z nich można uznać za słabo nasilone objawy depresji i zaliczyć do nich takie objawy, jak obniżony nastrój, poczucie winy, bezsenność, lęk, utratę zainteresowań, drażliwość, zmęczenie czy też obniżone libido. Istnieje niewiele badań oceniających występowanie objawów rezydualnych u pacjentów określonych jako będących w częściowej bądź też pełnej remisji. Paykel i wsp. [28] u pacjentów w częściowej remisji najczęściej stwierdzali słabo lub średnio nasilone objawy somatyczne i zmęczenie, objawy psychiczne i somatyczne lęku, zaburzenia libido, obniżony nastrój, a także w mniejszym stopniu występujące zaburzenia snu i poczucie winy. W pracy Nierenberga i wsp. [27], zajmujących się populacją pacjentów w remisji, najczęściej opisywano zaburzenia snu (44%), zmęczenie (38%) i anhedonię (27%). Nastrój depresyjny i myśli samobójcze obserwowano natomiast bardzo rzadko. Badanie Fava i wsp. [36] przyniosło zupełnie inne wy-

niki. Najczęściej relacjonowanymi przez pacjentów objawami rezydualnymi były: lęk uogólniony (73%), objawy somatyczne lęku (55%) oraz drażliwość (40%). W innej, cytowanej już pracy Nierenberga i wsp. [30], najczęściej stwierdzanymi objawami resztkowymi okazały się być zaburzenia snu (71,7%) oraz zmiany apetytu (35,9%) (obniżenie lub zwiększenie łaknienia). Z kolei Opdyke i wsp. [37] w badaniu przeprowadzonym na populacji osób starszych jako główne objawy resztkowe opisali: lęk, apatię, bezsenność, brak energii, poczucie winy i utratę libido.

Coraz większą uwagę zwraca się aktualnie na dolegliwości somatyczne, będące rodzajem objawów resztkowych, które często traktowane są przez lekarzy i pacjentów jako objaw niezależnego schorzenia towarzyszącego depresji. Przeprowadzono wiele badań dotyczących występowania objawów bólowych w przebiegu depresji. W badaniu Trivediego [38] pacjenci poza typowymi objawami depresji zgłaszali także: ból okolicy krzyżowej, ból żołądka, bóle mięśniowe, bóle nóg i stawów. Podobne objawy bólowe były zgłaszane przez pacjentów w badaniu, które przeprowadzili Ohayon i Schatzberg [39]. W prowadzonym w Stanach Zjednoczonych badaniu ARTIST (*A Randomized Trial Investigating SSRI Treatment*) [40], w którym wzięło udział 573 pacjentów z depresją, ponad dwie trzecie uczestników zgłosiło dolegliwości bólowe (69%) o co najmniej łagodnym nasileniu. W międzynarodowym ankietywnym badaniu telefonicznym [41] przeprowadzonym w grupie ponad 18 000 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji częstość występowania objawów bólowych określono na 43,4%. Międzynarodowe badanie FINDER (*Factors Influencing Depression Endpoints Research*) [42] wykazało, że tylko 43,7% z 3468 pacjentów ze zdiagnozowanym epizodem depresji nie zgłosiło żadnego lub zgłosiło łagodne dolegliwości bólowe. Oceniając wyniki zastosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów zgłaszających obecność objawów bólowych w badaniu ARTIST, Greco i wsp. [43] zauważyli słabszą redukcję objawów somatycznych w porównaniu z objawami emocjonalnymi u pacjentów leczonych lekami z grupy SSRI. Z kolei badanie przeprowadzone przez Fava i wsp. [36] wykazało, że redukcja objawów resztkowych o charakterze bólowym zwiększa dwukrotnie prawdopodobieństwo osiągnięcia stanu remisji u poddanych terapii pacjentów. Krótszy czas do uzyskania remisji u pacjentów bez dolegliwości bólowych potwierdziło także badanie Karpa i wsp. [44]. Część autorów zwraca też uwagę na objawy resztkowe występujące pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych [45]. Powyższe wyniki badań potwierdzają potrzebę zwrócenia uwagi także na inne, często mniej charakterystyczne objawy choroby, których pominięcie może wydłużyć leczenie chorego, a nawet przyspieszyć nawrót choroby.

## SKUTKI BRAKU OSIĄGNIĘCIA PEŁNEJ REMISJI

Pomimo tego, że stan wielu pacjentów poddanych terapii ulega w trakcie jej trwania znacznej poprawie, uzyskanie, a następnie utrzymanie stanu remisji u wielu z nich jest bardzo trudne i często ostatecznie cel ten nie jest osiągnięty. Na podstawie wielu przeprowadzonych badań można zgodzić się z regułą podaną w pracy Kupfera i Spikera [46], która zakłada podział pacjentów poddawanych terapii na 3 podobne pod względem liczebności grupy – grupę pacjentów, u której ostatecznie osiąga się remisję; grupę, która nie reaguje na zastosowane leczenie i grupę, u której uzyskuje się częściową remisję. Większość przeprowadzonych badań potwierdza duże znaczenie postawienia właściwej diagnozy niepełnej remisji bądź remisji ze współistniejącymi objawami resztkowymi, a następnie prowadzenia leczenia zmierzającego do zmniejszenia ilości objawów resztkowych. Objawy te są potencjalnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii, pogorszenia stanu pacjenta, a w następstwie nawrotu choroby. Wiele badań potwierdza fakt istnienia większego prawdopodobieństwa nawrotu choroby u osób z obecnymi objawami resztkowymi w porównaniu do pacjentów, u których te objawy nie zostały zaobserwowane. W badaniu prowadzonym przez Judda i wsp. [47] nawrót choroby u pacjentów z występującymi objawami rezydualnymi, wystąpił w przybliżeniu po 28 tygodniach w porównaniu do 157 tygodni w grupie pacjentów bez opisywanych objawów resztkowych. W innym badaniu tego samego autora [29] pacjenci ze stwierdzonymi objawami resztkowymi i pacjenci bez takich objawów byli poddani długoterminowej, 10-letniej obserwacji. Nawrót choroby był opisywany trzykrotnie częściej u pacjentów z objawami rezydualnymi. W opisywanym już powyżej badaniu Paykela i wsp. [28] u 76% pacjentów, u których obecne były objawy resztkowe, w ciągu 10 miesięcy nastąpił nawrót choroby, podczas gdy w przypadku pacjentów bez objawów resztkowych odsetek ten wyniósł 25%. Pintor i wsp. [48] w swoim 2-letnim badaniu obserwacyjnym wykazali, że u 67,6% pacjentów z występującymi objawami rezydualnymi w porównaniu do 15,2% pacjentów bez objawów resztkowych doszło do pogorszenia ich stanu. Po 4 latach odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby, wyniósł odpowiednio 92% i 50%. W innym badaniu Faravelli i wsp. [49] podczas jednorocznej obserwacji u 50% pacjentów stwierdzili nawrót objawów choroby, który okazał się być znamienne częstszy u osób z większą ilością objawów resztkowych. Fakt ten potwierdziło także badanie Van Londena i wsp. [50]. Badanie przeprowadzone przez Trivediego wykazało istnienie ścisłego związku pomiędzy brakiem osiągnięcia pełnej

remisji a zaburzeniami w funkcjonowaniu pacjenta [51]. W innym badaniu Trivedi i wsp. [52] zwrócili uwagę na możliwe przyczyny braku osiągnięcia pełnej remisji u pacjentów. Zaliczyli do nich brak przestrzegania zaleceń lekarza dotyczących schematu i dawkowania przyjmowanych leków przez pacjentów, a także różnorodność genetyczną pacjentów i związaną z tym inną skuteczność i tolerancję zastosowanego leczenia. Keller [53] uważa, że dopiero szczegółowe poznanie struktur i funkcji mózgu, w połączeniu z określeniem genotypu danego pacjenta, pozwoli w przyszłości na prowadzenie leczenia „celowanego”, które będzie skutecznie prowadzić do osiągnięcia pełnej remisji.

Nie istnieją opracowane algorytmy postępowania z pacjentem w przypadku występowania częściowej remisji czy też objawów resztkowych. Proponowane strategie polegają na zwiększeniu dawki aktualnie stosowanego leku, zamianie na inny lek przeciwdepresyjny, sekwencyjnym leczeniu na przemian z psychoterapią bądź też na augmentacji leczenia z użyciem leku o innym mechanizmie działania [54]. Ostatnio opublikowana przez Gaynesa i wsp. [55] retrospektywna analiza wyników badania STAR\*D nie przyniosła jednoznacznych wskazówek co do wyboru optymalnej strategii postępowania terapeutycznego. Otrzymane wyniki wskazują, że u pacjentów, u których po 12-tygodniowym okresie leczenia osiągnięto częściową remisję i u których nadal utrzymują się objawy resztkowe, bardziej korzystna może okazać się strategia augmentacji leczenia niż zmiany na inny lek. Wyniki niestety nie były jednoznaczne i wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.

Stosunek pacjentów do proponowanej zmiany rodzaju terapii starali się prześledzić, korzystając z danych badania STAR\*D, Wisniewski i wsp. [56]. Generalnym i zarazem oczywistym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonej analizy była korelacja pomiędzy efektem działania leku podstawowego a wyborem strategii zmiany leczenia bądź też augmentacji. Okazało się, że pacjenci (46%) dobrze reagujący na leczenie lekiem podstawowym nie wyrażali chęci zmiany leczenia na inny lek, preferując dodanie kolejnego leku w przeciwieństwie do tych, którzy doświadczyli słabego efektu leczenia czy też działań niepożądanych po zastosowaniu leku podstawowego. Tylko 29% pacjentów zgodziło się na wprowadzenie psychoterapii jako drugiego etapu leczenia.

Schemat aktualnie prowadzonych badań klinicznych [57] często oparty jest na strategii dodania leku o innym mechanizmie działania do aktualnie stosowanego leku u osób z niepełną reakcją na zastosowane leczenie. Jako lek pierwszego rzutu rekomendowany jest najczęściej lek z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) [58]. Lekami, których zastosowanie jako leków dodawanych do leku pierwszego rzutu jest

aktualnie przedmiotem badań klinicznych, są między innymi: edivoxetyna, nowy lek z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny (*Noradrenaline Reuptake Inhibitors*, NRI), leki psychostymulujące – lisdeksamfetamina i armodafinil, a także leki przeciwpsychotyczne takie jak arypiprazol. Nowe cząsteczki o innym mechanizmie działania będące aktualnie w fazie badań to na przykład brexpiprazol, częściowy agonista receptora dopaminowego typu 2 i RO4917523, będący antagonistą receptora metabotropowego kwasu glutaminowego (typ 5).

## PODSUMOWANIE

Pomimo różnic definicyjnych określających pojęcia pełnej i częściowej remisji oraz różnych doniesień opisujących charakter i częstość występowania objawów resztkowych potwierdzonym wydaje się być fakt niekorzystnego wpływu współistniejących objawów resztkowych na powodzenie terapii i trwałość uzyskanego efektu terapeutycznego. Objawy resztkowe są powszechnie stwierdzane u osób chorujących na depresję i jak dowodzą wyniki wielu badań, mają zdecydowanie negatywny wpływ na przebieg procesu terapeutycznego i osiągnięcie zakładanego celu, jakim jest remisja objawowa. Odpowiednio wczesne rozpoznanie występujących objawów resztkowych, psychicznych bądź somatycznych i odpowiednia reakcja w postaci zmiany stosowanego leczenia może zapobiec pogorszeniu stanu pacjenta i nawrotowi choroby.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(4): 357–76.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(9): 655–79.
3. Wojnar M, Drózd W, Araszkiwicz A, Latkowski B, Nawacka-Pawlaczyk D, Urbański R. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej.* 2002; 2(3): 187–198.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442.
5. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ.* 2006; 9(2): 87–98.
6. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, den Bergh PV, van Os J, Vos P, Xu W,

- Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(10): 718–79.
7. Riso LP, Thase ME, Howland RH, Friedman ES, Simons AD, Tu XM. A prospective test of criteria for response, remission, relapse, recovery, and recurrence in depressed patients treated with cognitive behavior therapy. *J Affect Disord.* 1997; 43(2): 131–42.
  8. Cuffel BJ, Azocar F, Tomlin M, Greenfield SF, Busch AB, Croghan TW. Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(4): 397–402.
  9. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Heterogeneity among depressed outpatients considered to be in remission. *Compr Psychiatry.* 2007; 48(2): 113–7.
  10. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th. ed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
  11. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
  12. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(9): 851–5.
  13. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31(9): 1841–53.
  14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23: 56–62.
  15. Thase ME, Simons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry.* 1992; 149(8): 1046–52.
  16. Ghatavi K, Nicolson R, MacDonald C, Osher S, Levitt A. Defining guilt in depression: a comparison of subjects with major depression, chronic medical illness and healthy controls. *J Affect Disord.* 2002; 68(2–3): 307–15.
  17. Carmody TJ, Rush AJ, Bernstein I, Warden D, Brannan S, Burnham D, Woo A, Trivedi MH. The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16(8): 601–11.
  18. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(2): 163–8.
  19. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001; 16(9): 606–13.
  20. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, Markowitz JC, Ninan PT, Kornstein S, Manber R, Thase ME, Kocsis JH, Keller MB. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(5): 573–83.
  21. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA.* 2003; 289(23): 3152–60.
  22. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(1): 148–50.
  23. Israel JA. The Impact of Residual Symptoms in Major Depression. *Pharmaceuticals.* 2010; 3: 2426–2440.
  24. Israel JA. Remission in depression: definition and initial treatment approaches. *J Psychopharmacol.* 2006; 20 (supplement 3): 5–10.
  25. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(11): 1905–17.
  26. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(1): 28–40.
  27. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Rosenbaum JF, Fava M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60(4): 221–5.
  28. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med.* 1995; 25(6): 1171–80.
  29. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord.* 1998; 50(2–3): 97–108.
  30. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, Fava M, Warden D, Wisniewski SR, Miyahara S, Rush AJ. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report. *Psychol Med.* 2010; 40(1): 41–50.
  31. Gasto C, Navarro V, Catalan R, Portella MJ, Marcos T. Residual symptoms in elderly major depression remitters. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 108(1): 15–9.
  32. Brodaty H, Luscombe G, Peisah C, Anstey K, Andrews G. A 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychol Med.* 2001; 31(8): 1347–59.
  33. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 1994; 151(9): 1295–9.
  34. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med.* 2010; 8: 1–10.
  35. Weissman MM, Prusoff BA, Klerman GL. Personality and the prediction of long-term outcome of depression. *Am J Psychiatry.* 1978; 135(7): 797–800.
  36. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(4): 521–30.
  37. Opdyke KS, Reynolds CF 3rd, Frank E, Begley AE, Buysse DJ, Dew MA, Mulsant BH, Shear MK, Mazumdar S, Kupfer DJ. Effect of continuation treatment on residual symptoms in late-life depression: how well is „well“? *Depress Anxiety.* 1996; 4(6): 312–9.
  38. Trivedi MH. The link between depression and physical symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004; 6(supplement 1): 12–6.
  39. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60(1): 39–47.
  40. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med.* 2004; 66(1): 17–22.
  41. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 (supplement 12): 5–9.
  42. Garcia-Cebrian A, Bauer M, Montejo AL, Dantchev N, Demyttenaere K, Gandhi P, Grassi L, Monz BU, Perahia DG, Quail D, Tylee A. Factors influencing depression endpoints research (FINDER): study design and population characteristics. *Eur Psychiatry.* 2008; 23(1): 57–65.

43. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med.* 2004; 19(8): 813–8.
44. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(5): 591–7.
45. Merens W, Booij L, Van Der Does AJ. Residual cognitive impairments in remitted depressed patients. *Depress Anxiety.* 2008; 25(6): E27–36.
46. Kupfer DJ, Spiker DG. Refractory depression: prediction of non-response by clinical indicators. *J Clin Psychiatry.* 1981; 42(8): 307–12.
47. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord.* 1997; 45(1–2): 5–17, discussion 17–8.
48. Pinter L, Gasto C, Navarro V, Torres X, Fananas L. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord.* 2003; 73(3): 237–44.
49. Faravelli C, Ambonetti A, Pallanti S, Pazzagli A. Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *Am J Psychiatry.* 1986; 143(7): 888–91.
50. Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, Zwinderman AH, Rooijmans HG. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med.* 1998; 28(3): 731–5.
51. Trivedi MH, Corey-Lisle PK, Guo Z, Lennox RD, Pikalov A, Kim E. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009; 24(3): 133–8.
52. Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(2): 246–58.
53. Keller MB. Remission versus response: the new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(supplement 4): 53–9.
54. Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom.* 2006; 75(3): 139–53.
55. Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, Hansen RA, Farley JF, Miller WC, Sturmer T. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR\*D. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32(1): 114–9.
56. Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Thase ME, Warden D, Niederehe G, Friedman ES, Biggs MM, Sackeim HA, Shores-Wilson K, McGrath PJ, Lavori PW, Miyahara S, Rush AJ. Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(5): 753–60.
57. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
58. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 2000; 157 (supplement 4): 1–45.

*Nadeslano/Submitted: 08.08.2012. Zrecenzowano/Reviewed: 21.08.2012. Przyjęto/Accepted: 21.08.2012.*

*Adres/Address: lek. Marcin Bugaj, Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa, tel.22–8251236, e-mail: mbugaj@wum.edu.pl*