

Leki przeciwdepresyjne w profilaktyce choroby afektywnej jednobiegunowej

Antidepressants in the prevention of unipolar affective disorder relapses

JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy

STRESZCZENIE. Opracowanie jest przeglądem współczesnych poglądów na temat profilaktycznego wykorzystania leków przeciwdepresyjnych w jednobiegunowej chorobie afektywnej (red.)

SUMMARY. An overview is presented of current approaches to the application of antidepressant drugs in the treatment of unipolar affective disorder (Eds.).

Słowa kluczowe: choroba afektywna jednobiegunowa / nawroty / zapobieganie/ farmakoterapia / leki przeciwdepresyjne

Key words: unipolar affective disorder / relapse / prevention / pharmacotherapy / antidepressants

Choroba afektywna jednobiegunowa w swej klasycznej postaci przejawia się okresowym występowaniem faz depresyjnych o cechach endogennych (według DSM-IV: nawracające "duże" zaburzenie depresyjne, *recurrent major depressive disorder*). Fazy depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej mogą mieć typowy obraz kliniczny z cechami melancholii, niekiedy obraz atypowy (z hipersomnią, hiperfagią, zaburzeniami lękowymi), czasem objawom depresji towarzyszą objawy psychotyczne.

Fazy depresyjne mogą pojawić się również w początkowym okresie choroby afektywnej dwubiegunowej i nawet po kilku fazach depresji istnieje jakieś prawdopodobieństwo wystąpienia stanu maniakalnego lub hipomania- kalnego.

Wprowadzone w DSM-III w miejsce depresji nerwicowej pojęcie dystymii oznacza stan depresji o mniejszym nasileniu, natomiast o większej przewlekłości niż depresja endogenna. Większość autorów traktuje obecnie stany dystymii jako pokrewne chorobie afektywnej jednobiegunowej. Występowanie u tego samego chorego przewlekłego stanu depresyjnego podobnego do dystymii, na który

nakładają się okresowo stany dużej depresji nazywane jest depresją "podwójną" (*double depression*). Natomiast utrzymywanie się stanu depresji przez okres ponad 2 lat spełnia kryteria depresji przewlekłej.

W ostatnich latach Angst i wsp. [1] wprowadzili określenie krótkotrwała nawracająca depresja (*brief recurrent depression*) dla choroby przebiegającej w postaci kilkudniowych okresów depresji powtarzających się ponad 8 razy w ciągu roku. Byłby to jednobiegunowy odpowiednik choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz. Autorzy ci uważają, że jest to również jedna z form choroby afektywnej jednobiegunowej. Dotychczas jednak brak szerszych doświadczeń dotyczących leczenia, a zwłaszcza profilaktyki takiej postaci choroby i nie będzie to też przedmiotem obecnych rozważań.

NAWRÓT

Pojęcie nawrotu w chorobie afektywnej jednobiegunowej ściśle wiąże się z długością stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu zapobiegania im. Rozróżniamy dwa rodzaje nawrotu: nawrót w czasie fazy chorobowej i nawrót nowej fazy chorobowej. Nawrót w

okresie trwania fazy chorobowej (*relapse*) może wystąpić po początkowej poprawie klinicznej depresji uzyskanej poprzez leczenie. Ponieważ średni czas trwania fazy depresyjnej wynosi kilka miesięcy, zachodzi konieczność kontynuowania podawania leków przeciwdepresyjnych przez kilka miesięcy od czasu uzyskania poprawy klinicznej i leczenie takie nazywane jest leczeniem utrwalającym (*continuation, consolidation*).

Nawrót w postaci wystąpienia nowej fazy chorobowej (*recurrence*) polega na pojawieniu się depresji po dłuższym okresie bezobjawowym. Długotrwałe podawanie leków mające na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia takiego nawrotu nazywa się leczeniem podtrzymującym (*maintenance*) lub częściej zapobiegawczym, albo profilaktycznym (*prophylaxis*). Prowadzone jest ono przez co najmniej rok, często wiele lat, a niekiedy do końca życia.

STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH PO USTĄPIENIU OBJAWÓW CHOROBY

Trzy pierwsze kontrolowane badania nad tego rodzaju leczeniem prowadzonym przez podawanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (imipraminy i amitryptyliny) przez okres 4-7 miesięcy obejmują łącznie 252 chorych. W okresie obserwacji nawroty choroby w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne wystąpiły u 18% badanych (15-22%), a w grupie otrzymującej placebo (w jednej z prac diazepam) - u 52% (38-68%) [16, 23, 34]. Ryzyko wystąpienia nawrotu depresji przy przedwczesnym przerwaniu podawania leków przeciwdepresyjnych było podobne zarówno po pierwszej fazie depresji, jak i u osób, u których w przeszłości występowały liczne fazy depresyjne [23].

Szczegółowa analiza okresu wystąpienia nawrotu depresji w czasie tej samej fazy chorobowej (*relapse*), po zastąpieniu leku przeciwdepresyjnego przez placebo wykazała, że

u 20% chorych nawrót pojawił się w czasie miesiąca, u około 1/3 chorych w ciągu 2 miesięcy, a u około połowy z nich po 4 miesiącach podawania placebo [23, 28].

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń uważa się, że podawanie leków winno być kontynuowane przez około 4 miesiące po uzyskaniu poprawy klinicznej. Zalecenia wynikające z wielośrodkowego badania pod patronatem WHO [36] określają 6 miesięcy jako minimalny okres leczenia fazy depresji.

WSKAZANIA DO PROFILAKTYKI FARMAKOLOGICZNEJ

Spośród osób z chorobą afektywną jednobiegową, kandydatami do wszczęcia długotrwałej kuracji profilaktycznej są chorzy, którzy przebyli trzy fazy depresyjne. Większość autorów jest obecnie zgodna co do liczby trzech przebytych faz chorobowych jako kryterium wszczęcia farmakologicznej profilaktyki wskazując, że u takich chorych istnieje znaczne ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu w najbliższej przyszłości.

Czy można jednak rozważyć celowość podjęcia profilaktyki już po dwóch epizodach depresji? Niektórzy autorzy na pytanie to odpowiadają twierdząco, jeżeli dwie fazy depresyjne wystąpiły w ostatnich 5 latach [25] lub, gdy dana osoba przekroczyła 40 rok życia [15]. To ostatnie zalecenie wiąże się z większym prawdopodobieństwem nawrotów depresji w starszym wieku. Według Gredena [11], u osób powyżej 50 roku życia rozpoczęcie długotrwałej profilaktyki depresji można rozważać nawet po pierwszej fazie depresyjnej.

LEKI STOSOWANE W CELACH PROFILAKTYCZNYCH

Klasyczne leki normotymiczne, takie jak sole litu i karbamazepina stosowane są obecnie głównie w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Należy jednak wspomnieć, że według niektórych autorów, skuteczność profilaktyczna soli litu w chorobie afe-

Tablica 1. Leki przeciwdepresyjne wykazujące działanie profilaktyczne w chorobie afektywnej jednobiegunowej (badania porównawcze z litem lub placebo, przy podawaniu przez okres co najmniej 1 roku)

Leki trójpierścieniowe	imipramina (Frank i wsp., 1990) amitryptylina (Glen i wsp., 1984) amineptyna (Ferreri i wsp., 1994)
Leki czteropierścieniowe	mianseryna (Coppen i wsp., 1978) maprotylina (Rouillon i wsp., 1991)
Inhibitory MAO (nieselektywne)	fenelzyna (Robinson i wsp., 1991)

ktywnej jednobiegunowej jest podobna jak w chorobie afektywnej dwubiegunowej [33]. Pierwsze opisy profilaktycznego działania litu obejmowały również chorych z okresową depresją [13]. Wykonana ostatnio metaanaliza dotycząca skuteczności litu w chorobie afektywnej jednobiegunowej wykazuje, że lek ten istotnie zapobiega nawrotom choroby [35].

Jedną z własności soli litu będącą częścią jego działania normotymicznego jest potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych w depresjach opornych na leczenie. W badaniu własnym stwierdzono, że działanie takie jest lepsze w zespołach depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, niemniej również w chorobie afektywnej jednobiegunowej potencjalizacja litem jest skuteczna u niemal połowy chorych [31]. Nie jest natomiast jasne, czy stosowanie litu łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi ma jakiś wpływ na stopień zapobiegania dalszym nawrotom choroby afektywnej jednobiegunowej.

Stosowanie karbamazepiny w chorobie afektywnej jednobiegunowej jest mniej rozpowszechnione. W badaniach własnych stwierdzono, że karbamazepina wywiera działanie przeciwdepresyjne [21], jak również, że potencjalizuje działanie leków przeciwdepresyjnych [32], aczkolwiek działanie takie jest słabsze w chorobie afektywnej jednobiegunowej w porównaniu z dwubiegunową. Jak dotychczas, opisano nieliczne choć dość zachęcające próby stosowania karbamazepiny w ce-

lach profilaktycznych w chorobie afektywnej jednobiegunowej [18].

W ostatnich latach wzrasta tendencja do stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu zapobiegania nawrotom w chorobie afektywnej jednobiegunowej. Uzyskano już bowiem przekonujące dowody kliniczne wskazujące, że długotrwałe stosowanie tych leków zapobiega nawrotom depresji. U osób z chorobą afektywną dwubiegunową natomiast leki te przy dłuższym stosowaniu nie zapobiegają pojawianiu się faz maniакаlnych i hipomaniакаlnych, a nawet mogą sprzyjać ich wystąpieniu.

RODZAJE LEKÓW PRZECIWDPRESYJNYCH SKUTECZNYCH W PROFILAKTYCE

W tablicy 1 zestawiono leki przeciwdepresyjne, stosowane przez okres roku lub dłużej, w odniesieniu do których wykazano mniejsze lub większe działanie profilaktyczne w chorobie afektywnej jednobiegunowej, porównując je z działaniem litu lub placebo. W większości prac badanie nad skutecznością profilaktyczną rozpoczynano po 1-4 miesięcznym okresie stabilizacji uzyskanym po ustąpieniu objawów depresji.

Badania porównujące działanie profilaktyczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z działaniem soli litu, w dwóch pracach wykazały podobną skuteczność tych dwóch sposobów profilaktyki [10, 27], w jed-

nej z prac nieco lepsze działanie imipraminy niż litu [28] i w jednej nieco gorsze [14]. W badaniu Priena i wsp. [28] stwierdzono, że w depresjach o umiarkowanym nasileniu podobną skuteczność profilaktyczną wykazuje zarówno imipramina, lit, jak i kombinacja tych dwóch leków. Jeżeli natomiast postępowanie profilaktyczne rozpoczęto od fazy depresyjnej o znacznym nasileniu, zaobserwowano istotnie większą skuteczność imipraminy niż litu, a nawet - niż kombinacji tych dwóch leków. Autorzy dochodzą do wniosku, że dodanie litu nie ma istotnego znaczenia dla profilaktycznego działania imipraminy.

Interesujące są ostatnie dane mówiące o skuteczności profilaktycznej amineptyny [7]. Mimo, że lek ten ma strukturę trójpierścieniową, to jego mechanizm farmakologiczny jest odmienny od klasycznych tymoleptyków i wiąże się głównie z wpływem na układ dopaminergiczny.

Badania skuteczności profilaktycznej leków przeciwdepresyjnych czteropierścieniowych, takich jak maprotylina i mianseryna wykazały nieco słabsze ich działanie w chorobie afektywnej jednobiegunowej w porównaniu z litem [4, 5]. W badaniu Rouillon i wsp. [30] wykonanym na dużej grupie chorych wykazano natomiast istotnie lepsze profilaktyczne działanie maprotyliny w porównaniu z placebo. Lek stosowano zarówno w dawce 75 mg, jak i 37,5 mg/dobę i pierwsza z nich była nieco bardziej skuteczna. Zaobserwowano natomiast tendencję do większej liczby prób samobójczych popełnianych przez osoby otrzymujące maprotylinę niż przez te, którym podawano placebo.

Informacja o skuteczności profilaktycznej klasycznego inhibitora MAO - fenzyliny, ma w Polsce wartość teoretyczną, ponieważ klasyczne (nieselektywne) inhibitory MAO nie są stosowane w naszym kraju. Jak dotychczas, nie zgromadzono doświadczeń dotyczących możliwości stosowania profilaktycznego w chorobie afektywnej jednobiegunowej inhibitorów MAO odwracalnych i selektywnych (np. moklobemidu).

BADANIA NAD PROFILAKTYCZNYM DZIAŁANIEM IMPRAMINY (projekt grupy z Pittsburga)

Spośród badań nad skutecznością profilaktyczną trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, na uwagę zasługuje program badawczy autorów z Katedry Psychiatrii Uniwersytetu w Pittsburgu wykonany u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową, którzy przebyli co najmniej 3 fazy chorobowe. Grupę wyjściową stanowiło 230 chorych, u których stosowano przez 3 miesiące imipraminę w celach leczniczych. Z grupy tej u 157 chorych, u których uzyskano stan klinicznej remisji, stosowano lek przez dalszych 17 tygodni w celach "utrwalających", uzyskując korzystny wynik u 128 chorych (82%).

Grupa 128 chorych została następnie podzielona na 5 podgrup, w których przez dalsze 3 lata stosowano imipraminę 200 mg/dobę (IMI), psychoterapię interpersonalną (IPT) w wymiarze jednej sesji na miesiąc i placebo (PL) w następujących kombinacjach: (1) IMI, (2) IMI+IPT, (3) PL, (4) IPT, (5) IPT+PL. Odsetek chorych bez nawrotów oraz średnia długość okresu remisji (w tygodniach) wynosiła w poszczególnych grupach odpowiednio: (1) 46% i 124, (2) 60% i 131, (3) 9% i 45, (4) 31% i 82, (5) 19% i 74. Skuteczność profilaktyczna stosowanych dawek imipraminy okazała się niewątpliwa i prowadzona dodatkowo psychoterapia powodowała niewielkie tylko dalsze polepszenie. W powyższym badaniu wykazano również profilaktyczne działanie systematycznej i odpowiednio zaprogramowanej psychoterapii w chorobie afektywnej jednobiegunowej, choć nie dorównywało ono działaniu imipraminy [8]. W osobnym badaniu porównywano działanie profilaktyczne dawek imipraminy 200 i 100 mg/dobę przez okres 3 lat i dawka wyższa okazała się istotnie bardziej skuteczna (średnie okresy remisji wynosiły odpowiednio 135 i 75 tygodni) [9]. Należy wspomnieć, że istotnym elementem oddziaływań niefarmakologicznych u badanych chorych było wzmacnianie ich mo-

tywacji do systematycznego przyjmowania dużych dawek leku.

Po zakończeniu trzyletniego okresu badań, 20 chorych wyraziło zgodę na udział przez dalsze 2 lata w badaniu porównawczym skuteczności profilaktycznej imipraminy 200 mg/dobę i placebo. Uzyskane wyniki (istotnie mniejsza liczba nawrotów w grupie otrzymującej aktywny lek) wskazują na istotne profilaktyczne działanie powyższych dawek imipraminy przez okres pięcioletni [19].

BADANIA NAD PROFILAKTYCZNYM DZIAŁANIEM SELEKTYWNYCH INHIBITORÓW WYCHWYTU SEROTONINY

Ostatnie lata zdają się wskazywać, że leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny mogą znaleźć szerokie zastosowanie w profilaktyce choroby afektywnej jednobiegunowej. Pierwsze badanie, które wykazało istotnie lepsze od placebo działanie profilaktyczne leku z tej grupy - zimelidyny, wykonał Björk [3]. Zimelidyna została jednak po kilku latach wycofana z rynku farmaceutycznego ze względu na możliwość występowania powikłań w postaci zespołów Guillain-Barré.

Pierwsze wykonane w Europie wieloośrodkowe badanie nad skutecznością profilaktyczną inhibitora wychwytu serotoniny w chorobie afektywnej jednobiegunowej dotyczyło fluoksetyny i obejmowało 220 chorych. Wszyscy oni spełniali następujące kryteria: co najmniej dwie fazy depresji w ciągu ostatnich 5 lat oraz ponad czteromiesięczny bezobjawowy okres leczenia "utrwalającego". Roczne porównanie działania fluoksetyny i placebo wykazało nawroty odpowiednio u 26% osób grupy pierwszej i 57% grupy drugiej [24]. Istotne działanie profilaktyczne fluoksetyny zostało potwierdzone w wymienionej grupie chorych zarówno po trzech, jak i po pięciu latach jej stosowania.

Wydaje się, że fluoksetyna warta jest zalecenia jako lek profilaktyczny w chorobie afe-

tywnej jednobiegunowej ze względu na udokumentowaną skuteczność zapobiegawczą oraz jej dobrą tolerancję somatyczną przez leczonych chorych. Ma to miejsce przy stosowaniu w celach profilaktycznych podobnej dawki fluoksetyny jak ta, którą używa się w leczeniu fazy depresji (20 mg/dobę), choć celowe byłyby dalsze badania nad możliwością profilaktycznego działania również dawek niższych. Długi okres półtrwania leku i jego metabolitu może przy stosowaniu długotrwałym stanowić własność korzystną zapobiegając objawom odstawienia przy przypadkowym lub celowym przerwaniu stosowania leku. Nadal konieczna jest jednak pilna obserwacja dotycząca możliwości niepożądanych objawów ubocznych mogących wystąpić dopiero w trakcie długotrwałego podawania leku.

W ostatnich latach udokumentowano również istotne zapobiegawcze działanie w chorobie afektywnej jednobiegunowej dwóch innych selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny: sertraliny [6] oraz paroksetyny [26]. Oba cytowane powyżej badania obejmowały chorych, u których wystąpiły co najmniej trzy fazy depresyjne i u których uzyskano remisję po 8 tygodniach stosowania leku w ostrym stanie choroby, a następnie kontynuowano podawanie leku przez okres 12 miesięcy na zasadzie podwójnie ślepej próby porównawczej z placebo. Tak więc wykazana skuteczność profilaktyczna tych leków obejmuje zarówno zapobieganie nawrotom w obrębie fazy, jak również - nowym nawrotom depresji.

CZAS TRWANIA PROFILAKTYKI LEKAMI PRZECIWDOPRESYJNYMI

Jak wspomniano powyżej, kontrolowane badania wskazują na skuteczność profilaktyczną leków przeciwdepresyjnych w zapobieganiu nawrotom depresji, jeżeli leki te są podawane przez okres 3-5 lat. Zazwyczaj dobre działanie danego leku w pierwszym roku jego podawania wskazuje na celowość stosowania w latach następnych. Niektórzy autorzy uważają, że długość stosowania leków winna wy-

nosić minimum 5 lat, jeżeli w ostatnich 5 latach przed rozpoczęciem profilaktyki depresji występowały co najmniej dwie fazy depresyjne [19].

Jak należy jednak postępować po pięcioletniej skutecznej kuracji profilaktycznej w chorobie afektywnej dwubiegunowej? Obecnie coraz więcej klinicystów uważa, że przy dobrym działaniu profilaktycznym i dobrej somatycznej tolerancji leku ryzyko wynikające z przerwania podawania leku (możliwość wystąpienia zespołu depresyjnego, niekiedy nasilonego i opornego na leczenie, zaburzającego w znacznym stopniu sytuację życiową chorego) jest istotnie wyższe niż ryzyko wynikające z kontynuowania kuracji. Dlatego w takim przypadku decyzja o zaprzestaniu stosowania leków przeciwdepresyjnych winna być starannie rozważona i przedyskutowana w czasie wizyty lekarskiej. W razie podjęcia decyzji o odstawieniu leku, należy czynić to bardzo stopniowo, zmniejszając dawkę w ciągu kilku tygodni lub nawet miesięcy.

ASPEKT EKONOMICZNY

W ostatnich latach podejmuje się również próby określenia ekonomicznego aspektu zachorowalności na depresję i jej leczenia. Skuteczna profilaktyka nawrotów depresji jest istotnym elementem wpływającym na koszty związane z tą chorobą.

Według badań amerykańskich, koszty depresji są podobnego rzędu jak koszty choroby wieńcowej czy AIDS [12]. Rozróżnia się tu koszty lecznicze związane z leczeniem depresji i jej powikłań medycznych oraz koszty społeczne wynikające głównie z utraty produktywności zawodowej chorych. Koszty społeczne przewyższają ponad trzykrotnie koszty medyczne [17].

Ważną przyczyną kosztów związanych z depresją są konsekwencje nieadekwatnego leczenia depresji. Chodzi tu m. in. o sytuację gdy leczenie jest nieskuteczne, a zwłaszcza gdy zostaje ono zaniechane lub zaprzestane zbyt wcześnie [22]. Dotyczy to w znacznym

stopniu postępowania profilaktycznego mającego na celu zapobieganie wystąpieniu nawrotów depresyjnych.

Ostatnie badania zdają się wskazywać, że jeśli weźmie się pod uwagę zarówno koszty zdrowotne jak i społeczne depresji i jej leczenia, stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny wykazuje szereg zalet w porównaniu z klasycznymi lekami trójpierścieniowymi. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny stosowane długotrwale niosą mniejsze ryzyko ich samowolnego odstawienia przez chorego z powodu objawów ubocznych, mniejsze ryzyko zatrucia oraz mniej upośledzają codzienną aktywność (w tym również zawodową) chorego. Może to w pewnym stopniu równoważyć wyższą cenę tych leków [2, 20].

PIŚMIENNICTWO

1. Angst J., Merikangas K., Scheidegger P., Wicki W.: Recurrent brief depression: a new subtype of affective disorder. *J. Affect. Disord.* 1990, 19, 87-94.
2. Beuzen J.N., Ravily V.F., Souetre E.J., Thomander L.: Impact of fluoxetine on work loss in depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 8, 319-321.
3. Björk K.: The efficacy of zimelidine in preventing depressive episodes in recurrent major-depressive disorders: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiat. Scand.* 1983, 68, 182-189.
4. Coppen A., Gupta R., Montgomery S.: A double-blind comparison of lithium carbonate and Ludiomil in the prophylaxis of unipolar affective illness. *Pharmacopsychiat.* 1976, 9, 94-99.
5. Coppen A., Ghose K., Rao R., Bailey J., Peet M.: Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. 1978.
6. Doogan D.P., Caillard V.: Sertraline in the prevention of depression. *Brit. J. Psychiat.* 1992, 160, 217-222.
7. Ferreri M., Colonna L., Leger J.M.: Efficacy of amineptine (Survector) in prevention of relapse in unipolar depression. *Brit. J. Psychiat.* 1994 (w druku).
8. 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. Psychiat.* 1990, 47, 1093-1099.
9. 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.

10. 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.
11. Greden J.F.: Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *J. Clin. Psychiat.* 1993, 54, 8 (suppl.), 39-47.
12. Greenberg P.E., Stiglin L.E., Finkelstein S.N., Berndt E.B.: Depression: a neglected major illness. *J. Clin. Psychiat.* 1993, 54, 1-6.
13. Hartigan G.P.: The use of lithium salts in affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* 1963, 109, 810-914.
14. Kane J.M., Quitkin F.M., Rifkin A., Ramos Lorenzi J.R., Nayak D.D., Howard A.: Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness - a prospective placebo-controlled comparison. *Arch. Gen. Psychiat.* 1982, 39, 1065-1069.
15. Kasper S.: The rationale for long-term antidepressant therapy. Konferencja: "Affective disorders - current and future perspectives", Praga, 17-18.04.1993.
16. Kay D.W.K., Fahy T., Garside R.F.: A seven month double-blind trial of amitriptyline and diazepam in ECT-treated depressed patients. *Brit. J. Psychiat.* 1970, 117, 667-671.
17. Kind P., Sorensen J.: The costs of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 7, 191-195.
18. Kobayashi T., Kishimoto A., Inagaki T.: Treatment of periodic depression with carbamazepine. *Acta Psychiat. Scand.* 1988, 77, 364-367.
19. Kupfer D., Frank E., Perel J., Comes C., Mallinger A., Thase M., McEachran A., Grochocinski V.J.: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 1992, 49, 769-773.
20. Le Pen C., Levy E., Ravily V., Beuzen J.N., Meurgey F.: The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs. tricyclics. *J. Affect. Disord.* 1994 (w druku).
21. Matkowski K., Rybakowski J.: Karbamazepina w leczeniu zespołów depresyjnych. *Psychiat. Pol.* 1992, 26, 251-258.
22. McCombs J.S., Nichol M.B.: The cost of treatment failure. W: Jönsson B., Rosenbaum J. (Red.): *Health Economics of Depression*. Wiley and Sons, Chichester 1993, 49-63.
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. 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. *Brit. J. Psychiat.* 1988, 153, suppl. 3, 69-76.
25. Montgomery S.: The choice of long-term treatment of depression depends on evidence of long-term efficacy. W: Cobb J., Goeting N.L.M. (Red.): *Current Approaches. Prediction and Treatment of Recurrent Depression*. Duphar Medical Relations, Southampton 1990, 84-93.
26. 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.
27. Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M.: Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes. *Arch. Gen. Psychiat.* 1973, 29, 420-425.
28. 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. Psychiat.* 1984, 41, 1096-1104.
29. Robinson D.S., Lerfald S.C., Bennett B., Laux D., Devereaux E., Kayser A., Corcella J., Albright D.: Continuation and maintenance treatment of major depression with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine: a double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Psychopharmacol. Bull.* 1991, 27, 31-39.
30. Rouillon F., Serrurier D., Miller H.D., Gerard M.J.: Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J. Clin. Psychiat.* 1991, 52, 423-431.
31. Rybakowski J., Matkowski K.: Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992, 2, 161-165.
32. Rybakowski J., Matkowski K.: Potentiation of antidepressant therapy with lithium and carbamazepine. Second International Conference on Refractory Depression. Amsterdam, 24-26.06.1992.
33. Schou: Lithium in unipolar affective illness. *Arch. Gen. Psychiat.* 1979, 36, 849-851.
34. Seager C.P., Bird R.L.: Imipramine with electrical treatment in depression: a controlled trial. *J. Ment. Sci.* 1962, 108, 704-707.
35. Souza F.G.M., Goodwin G.M.: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Brit. J. Psychiat.* 1991, 158, 666-675.
36. WHO Mental Health Collaborating Centre: consensus statement. *J. Affect. Disord.* 1989, 17, 197-198.

*Adres: Prof. Janusz Rybakowski, Katedra i Klinika Psychiatrii AM,
ul. Łomżyńska 56, 85-863 Bydgoszcz*