



Zasady rozpoznawania i leczenia zaburzeń afektywnych

Prof. dr hab. Dominika Dudek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedry Psychiatrii CMUJ

Depresja



Częstość występowania depresji

- Populacja ogólna – 3-5%
- Pacjenci POZ – 5-10%
- Pacjenci hospitalizowani 10-14%

Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów lekarzy ogólnych w Polsce

szacunkowo **co 5 pacjent**
zgłaszający się do lekarza internisty
cierpi z powodu depresji



Charakterystyka zaburzeń depresyjnych – obraz epizodu depresyjnego

- Objawy osiowe
 - **Obniżenie nastroju** (smutek, przygnębienie)
 - **Anhedonia** (niemożność odczuwania przyjemności) lub utrata zainteresowań
 - **Męczliwość lub spadek energii**



Objawy epizodu depresyjnego wg ICD-10

Objawy dodatkowe

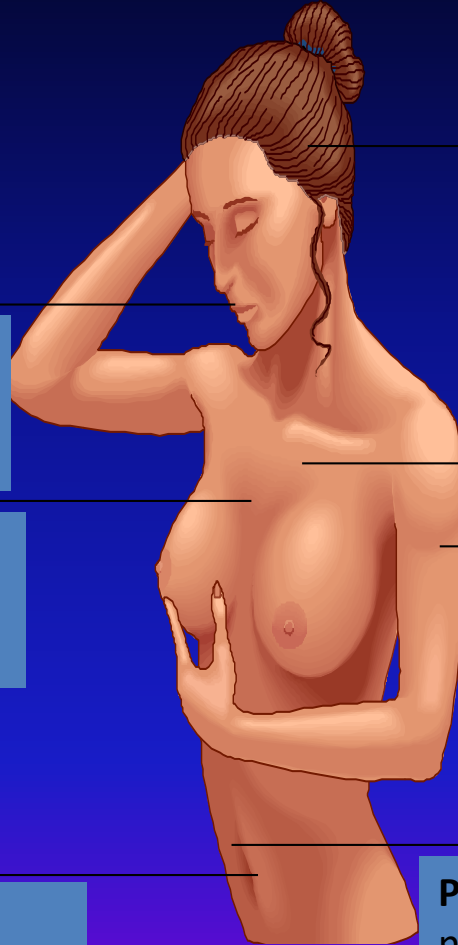
- Poczucie winy i wyrzuty sumienia
- Spadek zaufania lub szacunku dla siebie
- Zmniejszona zdolność myślenia lub koncentracji uwagi

Objawy epizodu depresyjnego wg ICD-10

Objawy dodatkowe

- Pobudzenie lub zahamowanie ruchowe
- Myśli lub zachowania samobójcze
- Zaburzenia snu
- Spadek lub wzrost łaknienia

Objawy wegetatywne w depresji



Inne: napięciowe bóle i zawroty głowy, neuralgie,

Skóra i śluzówki: pieczenie lub świąd skóry i błon śluzowych, wysychanie w ustach

Układ krążenia: kołatanie serca, lęk w okolicy serca, bóle przedsercowe

Układ oddechowy: płytki oddech, brak powietrza, ucisk w klatce piersiowej

Układ mięśniowo-szkieletowy: męczliwość, osłabienie lub bóle mięśni, bóle stawów

Układ moczowo-płciowy: spadek libido, częstomocz, bóle spastyczne lub kolki nerkowe

Przewód pokarmowy: zaparcia, niestrawność, nudności, odbijanie, bóle wrzodopodobne, bóle spastyczne i kolkowe

Nawracające zaburzenia depresyjne – cele leczenia

- Uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawowej
- Zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów (*relapse*)
- Usunięcie rezydualnych objawów depresji
- Powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego

Ogólne zasady postępowania

- Prawidłowa diagnoza, zgodna z kryteriami diagnostycznymi
- Wykluczenie CHAD – stosowanie w depresji CHAD LPD w monoterapii jest mniej skuteczne niż w CHAJ , a cechy CHAD stanowią czynnik ryzyka lekooporności u pacjentów zgłaszających się do leczenia z objawami epizodu depresyjnego . Z tego powodu rekomenduje się wykorzystanie przesiewowych narzędzi badawczych np. Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju – KZN czy Hypomania Checklist – HCL
- Rozpoznanie i leczenie współistniejących chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych
- Ocena ryzyka interakcji proponowanego LPD z innymi stosowanymi przez chorego lekami
- Ocena ryzyka samobójstwa
- Budowanie relacji terapeutycznej opartej na współpracy z pacjentem. W tym celu konieczna jest podstawowa psychoedukacja
- W uzasadnionych przypadkach wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (zwłaszcza oceniających funkcję wątroby i tarczycy)
- Wybór optymalnej metody leczenia
- Monitorowanie wyników terapii, tolerancji i objawów niepożądanych (początkowo co 1-2 tygodnie, w późniejszym okresie w zależności od postępów leczenia co 2-6 tygodni)
- Odpowiedni czas terapii

Podstawowe informacje dla chorego przez rozpoczęciem leczenia LPD

- Leki przeciwdepresyjne nie uzależniają
- Należy lek zażywać codziennie, zgodnie z zaleceniem
- Działanie terapeutyczne może być widoczne dopiero po 2-4 tygodniach – nie należy bez konsultacji z lekarzem odstawić leku mimo braku zauważalnej poprawy
- Nie należy odstawić samodzielnie leku nawet przy dobrym samopoczuciu, gdyż grozi pogorszeniem stanu psychicznego. Zakończenie leczenia musi być uzgodnione z lekarzem
- Niewielkie objawy niepożądane mogą się pojawić na początku leczenia, zazwyczaj są przemijające. Nie należy odstawić samodzielnie leku, tylko powiadomić lekarza
- Przerwanie zażywania niektórych LPD może powodować wystąpienie objawów odstawiennych

Skuteczność LPD

- Większość obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych bez uwagi na mechanizm działania charakteryzuje się generowaniem porównywalnych **odsetków odpowiedzi na leczenie: 50-60% i znacząco większym od placebo (30-33 %)**
- W populacji pacjentów traktowanej całościowo:
 - Żaden z mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych nie stanowi czynnika predykcyjnego większych wskaźników odpowiedzi terapeutycznej.
 - Nie wykazuje się również przewagi podwójnego czy potrójnego mechanizmu działania nad selektywną blokadą wychwytu zwrotnego serotoniny
- W przypadku większego nasilenia depresji, skuteczność
 - **Wenlafaksyna, mirtazapina, TLPD > SSRI**

Skuteczność LPD

- Metaanaliza badań 12 LPD (Cipriani i wsp. Lancet, 2009): najbardziej skuteczne to **sertlalina, escitalopram** (najlepsza tolerancja), **wenlafaksyna i mirtazapina**, najmniej skuteczna **reboksetyna**

Czynniki wpływające na wybór LPD

- Leczenie w poprzednich epizodach
 - skuteczność,
 - tolerancja,
 - objawy uboczne,
- Współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi,
- Profil objawów niepożądanych (w tym tycie, dysfunkcje seksualne)
- Bezpieczeństwo stosowania danego leku w ewentualnych współwystępujących chorobach somatycznych, wiek chorego
- Stosowane leki (możliwość interakcji),
- Cechy kliniczne depresji (nasilenie, cechy atypowe, depresja psychotyczna, depresja z lękiem itp.)
- Stosowanie się pacjenta do zaleceń,
- Skuteczność leku u krewnych I stopnia,
- Doświadczenie lekarza z danym lekiem,
- Preferencje pacjenta, wygoda stosowania
- Dostępność i cena leku

Współpraca

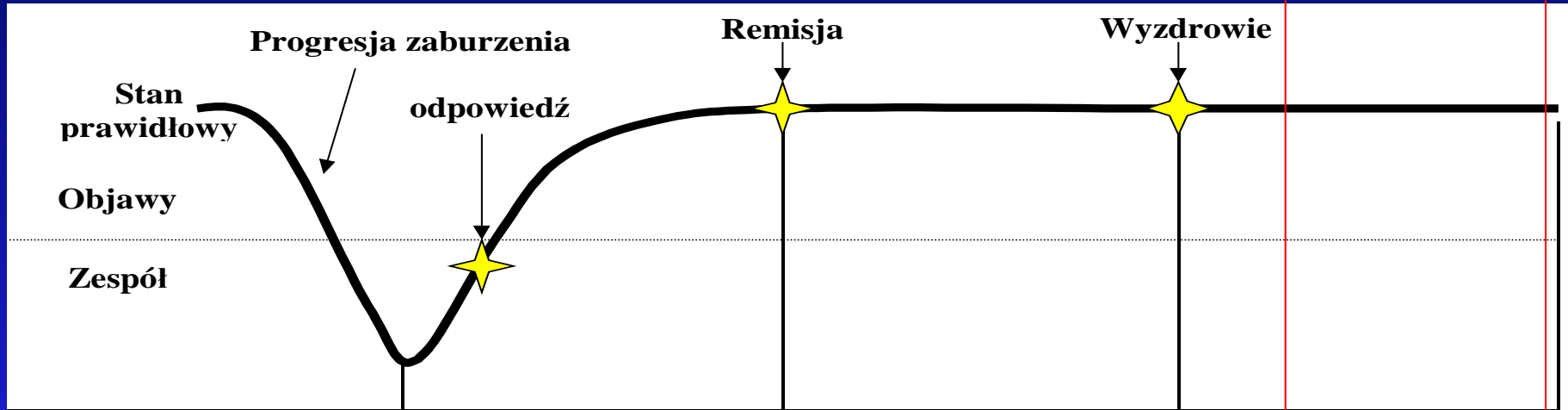
- Wypracowanie wspólnie z chorym kontraktu terapeutycznego. Wymiana informacji, rozeznanie jakie pacjent ma przekonania na temat choroby i jej leczenia oraz psychoedukacja. Negocjacja sposobu prowadzenia leczenia, ze szczególnym naciskiem na czas trwania, możliwe objawy uboczne i konieczność regularnego zażywania leków. Należy promować aktywną postawę chorego i brać pod uwagę jego własne pomysły i strategie radzenia sobie z objawami depresji i niedogodnościami leczenia.
- Zabezpieczenie systemu wsparcia (dostępność lekarza pomiędzy wizytami kontrolnymi, możliwość szybkiego uzyskania pomocy w razie powikłań czy nasilonych objawów ubocznych, współpraca z rodziną pacjenta).
- Dostosowaniu w miarę możliwości reżimu terapeutycznego do oczekiwań i stylu życia pacjenta
- Regularna ewaluacja poziomu współpracy

Czas trwania leczenia depresji

Leczenie depresji nawracającej

Optimum czasowe leczenia pierwszego epizodu

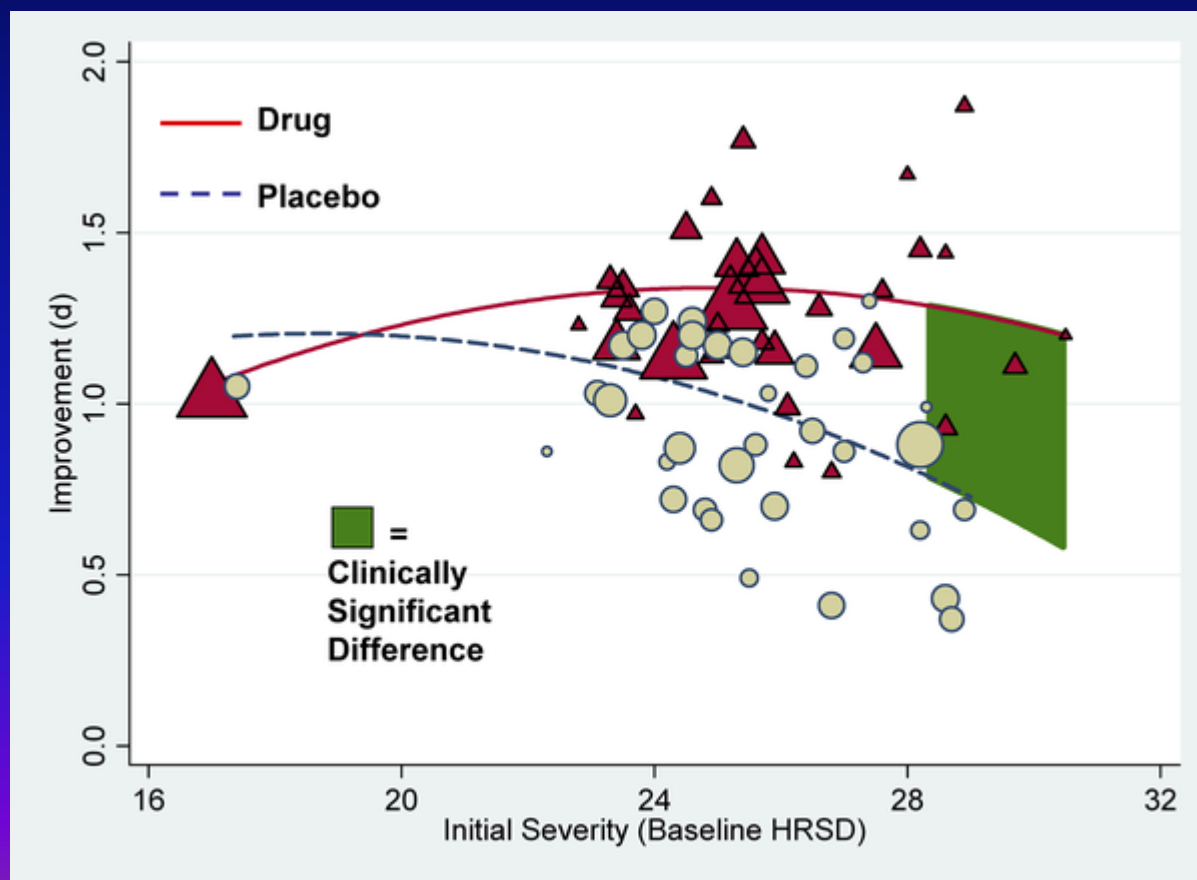
Minimum czasowe leczenia pierwszego epizodu



	Leczenie ostrej fazy	Leczenie podtrzymujące	Leczenie profilaktyczne	
Czas trwania	6-12 tygodni	3-6 miesięcy	rok	> 5 lat
Dawkowanie	Dawki terapeutyczne	Jak w ostrej fazie lub stopniowe zmniejszanie dawki		

Łagodna depresja

- Skuteczność LPD jest dyskusyjna (Kirsch i wsp., 2008)
- LPD są dozwolone, jednak interwencje psychospołeczne lub psychoterapia mogą być bardziej adekwatne



Depresja psychotyczna

- LPD + LPP I lub II generacji (brak badań porównujących skuteczność LPP I z LPPII)
- Obiecujący kierunek – LPP II w monoterapii ze względu na działanie przeciwdepresyjne (np. kwetiapina)
- LPP + LPD > LPD, LPP w monoterapii
- EW

Depresja atypowa

- SSRI, moklobemid, bupropion (też w sezonowej)
- W sezonowej - fototerapia

Depresja z lękiem, agitacją, bezsennością

- LPD o działaniu uspokajającym, przeciwlękowym, poprawiającym sen
- LPD + BDZ (ale BDZ do 4 tyg, unikać u osób z ryzykiem uzależnienia, ostrożnie u starszych)

Depresja z bezsennością

- Mirtazapina
- Agomelatyna
- Mianseryna
- Trazodon – dawki przeciwdepresyjne wyższe niż nasenne (!!!!) – 150-600 mg/d. W leczeniu depresji nowa forma **trazodon XR**
- Doksepina

Depresja z tendencjami samobójczymi

- Zawsze należy oszacować ryzyko samobójstwa
- Brak leków o szybkim działaniu przeciwsamobójczym
- Lit – w leczeniu długoterminowym, brak dowodów, aby działał antysuicydalnie w ostrym epizodzie depresji
- Przy dużym ryzyku: EW jako leczenie I rzutu
- Przy wyborze LPD brać pod uwagę toksyczność (TLPD> wenlafaksyna, mirtazapina>citalopram> pozostałe SSRI)
- Ograniczyć porcję przepisywanego leku
- Częstsze wizyty ambulatoryjne

Depresja z zaburzeniami poznawczymi

- U ok. 95% pts w ostrym epizodzie i u ok. 45% w okresie remisji
- Problem niedoszacowany
- Większa liczba epizodów – więcej deficytów poznawczych
- **Wortioksetyna** – nowy multimodalny LPD
- Poprawa funkcji poznawczych w depresji po SSRI, duloksetynie, bupropionie

Dystymia

- Leczenie z wyboru – farmakoterapia
- Słaba odpowiedź placebo
- duże ryzyko nawrotów po odstawieniu leków
- Sulpiryd, amisulpryd
- Brak danych o różnicach pomiędzy poszczególnymi klasami LPD

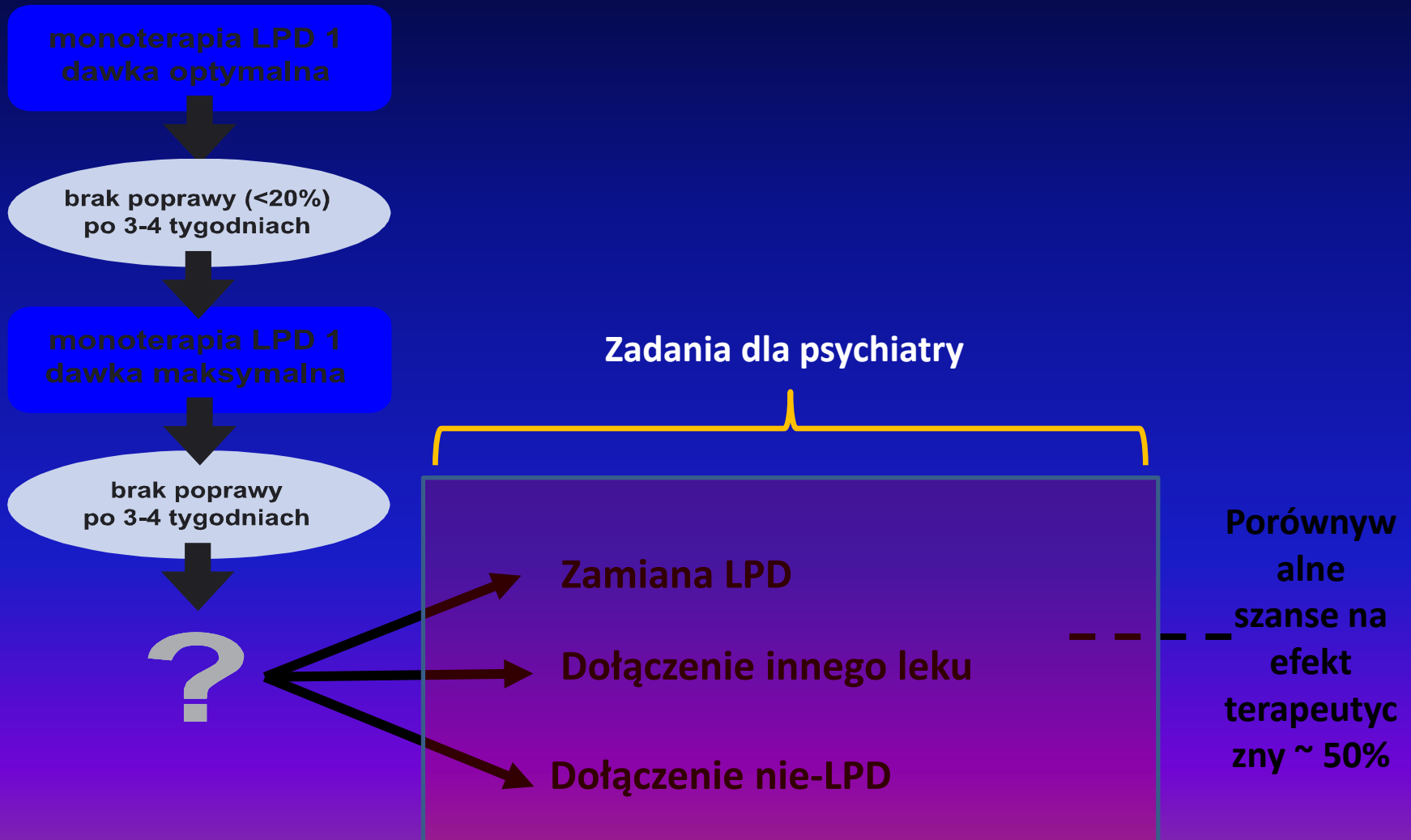
Cechy kliniczne depresji a wybór LPD

Zahamowanie, apatia, brak motywacji, wycofanie społeczne	Lęk uogólniony, napadowy, lęk społeczny, mieszane stany lękowe	Natrętne myśli, ruminacje, kompulsje	Agitacja, niepokój	Depresja z bezsennością	Depresja z zaburzeniami funkcji poznawczych	Depresja z bólem
Bupropion, wenlafaksyna, nasetralina, reboksetyna, milnacipran, moclobemid	SSRI, Wenlafaksyna, agomelatyna, tianeptyna, moklobemid	Klomipramina, SSRI, wenlafaksyna	Mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitriptylina, doksepina, klomipramina,	Agomelatyna, mianseryna, mirtazapina, trazodon, doksepina	Wortioksetyna, SSRI, duloksetyna, bupropion	Duloksetyna, wenlafaksyna, amitriptylina, milnacipran

Depresja lekooporna

- A - adekwatność terapii
- B – behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę
- C – compliance
- D - diagnoza

Strategie w przypadku braku skuteczności



Wybór strategii leczenia

- Dotychczasowy efekt leczenia (częściowa odpowiedź terapeutyczna będzie skłaniać ku pozostawieniu pierwszego LPD i dodaniu innego leku)
- Tolerancję (zła tolerancja będzie wskazaniem do zmiany LPD)
- Wiek i stan somatyczny pacjenta (starszy wiek i współistniejące choroby somatyczne będą skłaniać do zmiany LPD na inny LPD, aby w miarę możliwości stosować monoterapię i minimalizować ryzyko interakcji)
- Koszty leczenia
- Preferencje pacjenta, poziom współpracy

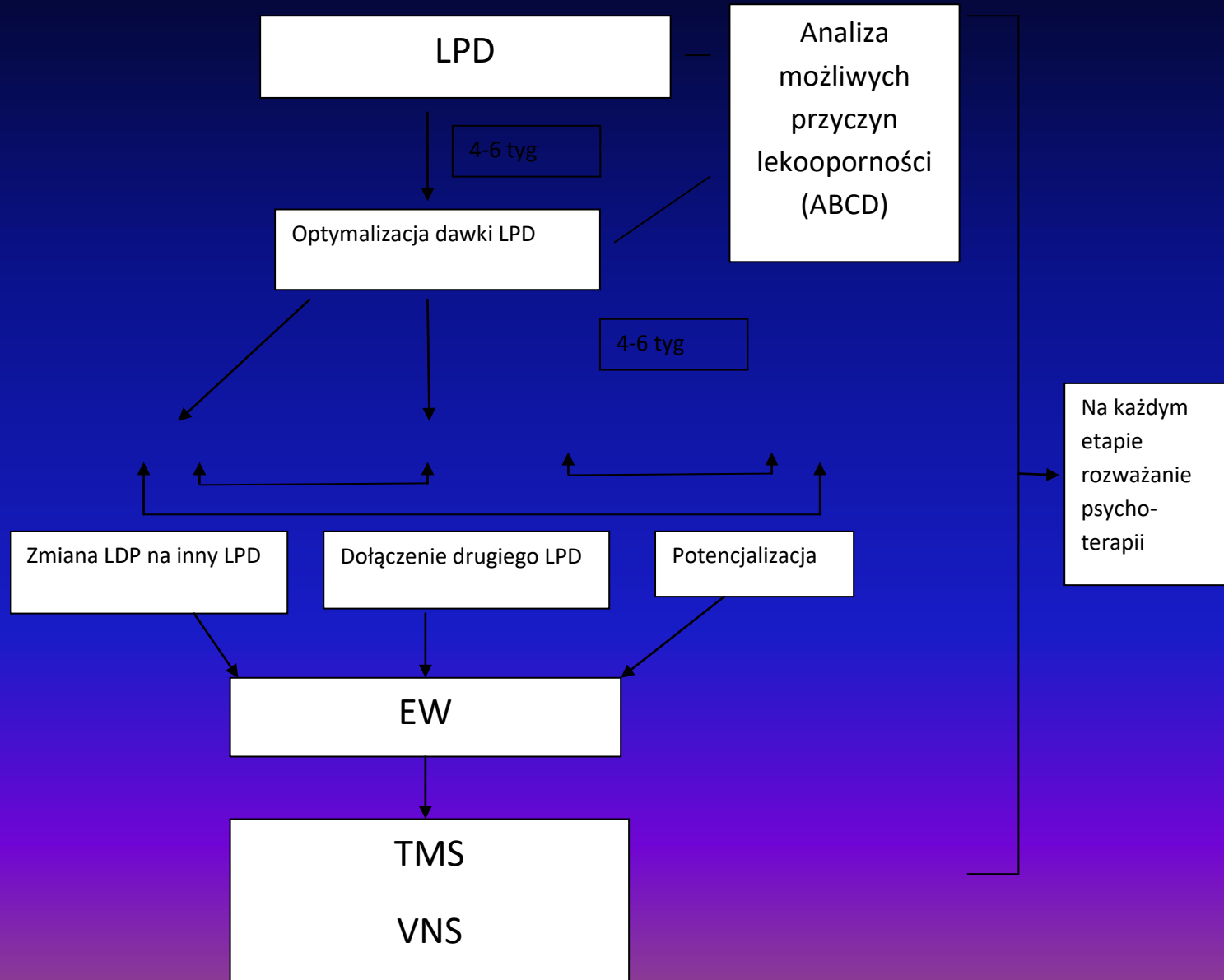
Zamiana LPD – wskazania ogólne

- Ocena jak szybka zamiana jest konieczna (nasilenie depresji, objawy nietolerancji leku, preferencje chorego)
- Ocena dawki aktualnie stosowanego leku
- Ryzyko objawów „z odbicia” przy odstawianiu LPD o działaniu antycholinergicznym (np. TLPD): ból głowy, niepokój motoryczny, biegunka, nudności, wymioty
- Ryzyko objawów odstawiennych przy odstawianiu SSRI, wenlafaksyny
- Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego przy zamianie jednego leku o działaniu serotonergicznym (zwłaszcza o długim okresie półtrwania) na inny, posiadający ten sam mechanizm działania (np. przy zamianie fluoksetyny na klomipraminę)
- Interakcje farmakokinetyczne (np. zwiększony lub obniżony poziom leku we krwi ze względu na zmieniony metabolizm przez poprzedni LPD)

Augmentacja

Skuteczność	Strategia
Najlepiej udokumentowana	Lit > T3, ALP (ari, ola+flx, ris, kwe, zip)
Możliwa	Antykonwulsanty, buspiron, psychostymulanty, modafinil, pindolol, substancje dopaminergiczne (np. amantadyna). DHEA, estrogeny, wodorooasparaginian cynku, kwas foliowy, kobalamina, T4

Algorytm leczenia depresji lekoopornej



Zaburzenia afektywne dwubiegunowe



CHAD – FAKTY

Rozpowszechnienie

- ✓ CHAD I: 0.5-2.4%
- ✓ CHAD II: 0.2-5.0%
- ✓ SPEKTRUM - CHAD: 3.0-6.5%
- ✓ ♂ = ♀ (CHAD I)

Wiek zachorowania:

- ✓ Średnio: 17-21 r. ż.

CHAD – FAKTY

Duże zagrożenie samobójstwem

- ✓ Ryzyko w ciągu życia: 17-19%
- ✓ 20 x większe niż w populacji ogólnej
- ✓ ≥ 1 próba samobójcza u 25-50%

Częste współwystępowanie innych zaburzeń

- ✓ U większości chorych, 71.2 % dane krakowskie (*Grabski, 2006*)
- ✓ Uzależnienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych
- ✓ Zaburzenia lękowe
- ✓ Zaburzenia osobowości

CHAD – FAKTY

Następstwa choroby

- ✓ Negatywny wpływ na życie zawodowe, prywatne i relacje społeczne
- ✓ „Nr 6” na liście przyczyn niesprawności wg WHO (1990) w grupie 15-44 lat
- ✓ Zwiększone korzystanie ze świadczeń opieki zdrowotnej i rentowej
- ✓ Wysokie koszty: 24 miliardów US \$ (1998)

CHAD – FAKTY

Cechy przebiegu

- ✓ 10% przebieg chroniczny, do 20% przebieg z szybką zmianą faz (≥ 4)
- ✓ Zjawisko wydłużania się czasu trwania nawrotów i skracania czasu remisji w przebiegu choroby
- ✓ Często niepełne remisje (subdepresje)
- ✓ Niespełnianie kryteriów diagnostycznych \neq poprawa funkcjonalna

Podtypy CHAD

- CHAD I - z. maniakalne i depresyjne
- CHAD II - z. hypomaniakalne i depresyjne
- CHAD III - depresja +
 - hypomania indukowana lekami
 - CHAD w rodzinie
 - osobowość cyklotymiczna/hypertymiczna
- **Falszywie jednobiegunowa:** depresja nawracająca z rozwinięciem manii lub hypomanii w trakcie długotrwałego przebiegu

Drugi biegun - typy

- MANIA
 - euforyczna (czysta mania)
 - dysforyczna (agresja, wrogość)
 - psychotyczna (z urojeniami spójnymi lub niespójnymi z nastrojem)
- HYPOMANIA

Obraz epizodu maniakalnego według klasyfikacji ICD 10

- Dominacja nastroju: wzmożonego (mania euforyczna), ekspansywnego lub drażliwego (mania gniewliwa)
- Wzmożona aktywność lub niepokój fizyczny
- Wzmożona rozmowność (potrzeba mówienia)
- Gonitwa myśli lub subiektywne poczucie ich przyspieszenia
- Utrata normalnych zahamowań społecznych prowadząca do zachowań niedostosowanych do okoliczności
- Zmniejszona potrzeba snu
- Wzmożona samoocena lub poczucie wyższości
- Łatwa odwracalność lub stałe zmiany aktywności bądź planów
- Zachowanie bezceremonialne lub lekkomyślne, z niedocenianiem ryzyka (np.. Wydatki, nierozsądne interesy, lekkomyślna jazda samochodem)
- Wzmożona energia seksualna, seksualny nietakt
- Subiektywna nadwrażliwość na dźwięki, odbieranie barw jako szczególnie żywych

Mania psychotyczna

- Przekształcanie się:
 - Podwyższonej samooceny i idei wielkościowych w urojenia wielkościowe, urojenia mocy oraz posłannictwa
 - Drażliwości i podejrzliwości w urojenia prześladowcze
 - Wzmoczonej aktywności i ruchliwości w zachowania agresywne, przemoc
- Nasiloną gonitwą myśli i słowotok - niezrozumiałość wypowiedzi pacjenta
- Silna bezsenność i zaniedbywanie picia i odżywiania się – niebezpieczeństwo odwodnienia, wycieńczenia, zaburzeń elektrolitowych
- Niekiedy głosy oraz urojenia o treści niezgodnej z nastrojem (np. urojenia grzeszności i winy)

Przebieg choroby dwubiegunowej

Z czasem, zwłaszcza jeżeli leczenie było niesystematyczne oraz gdy chorobie towarzyszą uzależnienia następuje:

- Zwiększenie lekooporności
- Wydłużenie czasu trwania epizodów
- Skrócenie czasu remisji
- Niepełne remisje
- Skłonność do epizodów mieszanych
- Pojawiają się przebiegi z szybką zmianą faz:
 - *Rapid cycling* – cztery lub więcej epizodów w ciągu roku
 - *Ultra rapid cycling* – kilkanaście epizodów w ciągu roku
 - *Ultra ultra rapid cycling* – zmiana faz następuje nawet w ciągu jednego dnia

Leczenie CHAD

- Leczenie epizodów afektywnych (mania, hypomania, depresja, epizody mieszane)
- Profilaktyka nawrotów

*Podstawowymi lekami są **leki normotymiczne** stosowane zarówno w okresie remisji jak i podczas epizodów maniakalnych czy depresyjnych – leki te mają zabezpieczyć pacjenta przed zmianą fazy lub nawrotem choroby.*

Monoterapia jednym lekiem normotymicznym dotyczy zazwyczaj początkowego okresu leczenia niektórych pacjentów, u większości z nich z czasem lub od razu konieczna jest terapia kombinowana:

2 LN

1LN + „add on”

2LN + „add on”

Leki normotymiczne

- Działanie lecznicze jako monoterapia w stanie manii i/lub depresji
- Działanie profilaktyczne jako monoterapia zapobiegające nawrotom manii i/lub depresji wykazane w badaniu trwającym co najmniej rok
- Nie powodowanie pogorszenia w żadnym z aspektów leczniczych i profilaktycznych wymienionych powyżej

Leki normotymiczne

```
graph TD; A[Leki normotymiczne] --> B[„KLASYCZNE”  
(I generacji)]; A --> C[„NOWEJ GENERACJI”  
(II generacji)]; B --- D[Lit  
Walproiniany  
Karbamazepina]; C --- E[LAMOTRYGINA  
ATYPOWE LPP  
Kwetiapina  
Olanzapina  
Klozapina  
Arypiprazol  
Ziprazidon  
Risperidon];
```

„KLASYCZNE”
(I generacji)

Lit
Walproiniany
Karbamazepina

„NOWEJ GENERACJI”
(II generacji)

LAMOTRYGINA
ATYPOWE LPP
Kwetiapina
Olanzapina
Klozapina
Arypiprazol
Ziprazidon
Risperidon)

Leki normotymiczne

Klasa A – działające „od góry” (from **above**)

- Wyraźne działanie przeciwmaniakalne, bez powodowania lub nasilania depresji. Zapobiegają przede wszystkim epizodom manii/hypomanii (lit, karbamazepina, walproinian, ALA)

Klasa B – działające „od dołu” (from **below**)

- Wyraźne działanie przeciwdepresyjne, bez pogarszania przebiegu choroby, większej cykliczności, zmiany fazy (lamotrygina, lit, niektóre ALA – np. kwetiapina)

Lit – pierwszy lek normotymiczny

- Działanie przeciwmaniakalne (*Cade, 1949*)
- Działanie zapobiegające nawrotom manii i depresji (*Hartigan, 1963*)
- Działanie przeciwdepresyjne
 - monoterapia (*Mendels, 1976*)
 - potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych (*De Montigny i wsp. 1981*)
- Lit spełnia kryteria leku normotymicznego wywierającego działanie lecznicze i profilaktyczne w obu biegunach choroby (*Bauer & Mitchner, 2004*)



Lit w profilaktyce CHAD

- Skuteczność profilaktyczna
 - *excellent lithium responders* ok.1/3 chorych
 - efekt częściowy 30-40%
 - non-responders 20-30%
 - u części : pogorszenie skuteczności po kilku latach
- Odstawienie litu

50% ryzyko nawrotu w ciągu 3 miesięcy

 - największe ryzyko - typ 1
 - u części: oporność na ponowne włączenie litu
- Działanie przeciwsamobójcze
 - Najbardziej wyraźne – po > 2 latach profilaktyki
 - Brak istotnego związku z działaniem zapobiegającym nawrotom

Excellent lithium responders

- osoby, których życie uległo zasadniczej zmianie dzięki profilaktyce litem (*Paul Grof, 1999*)
- Całkowite przerwanie ekspresji choroby w okresie stosowania litu (do 30 lat)
- Dotyczy około **1/3 pacjentów** leczonych litem
- Charakterystyka kliniczna:
 - „klasyczna” forma choroby
 - wyraźne bezobjawowe okresy remisji między epizodami
 - umiarkowana częstość epizodów
 - u potomstwa: podobny typ przebiegu choroby

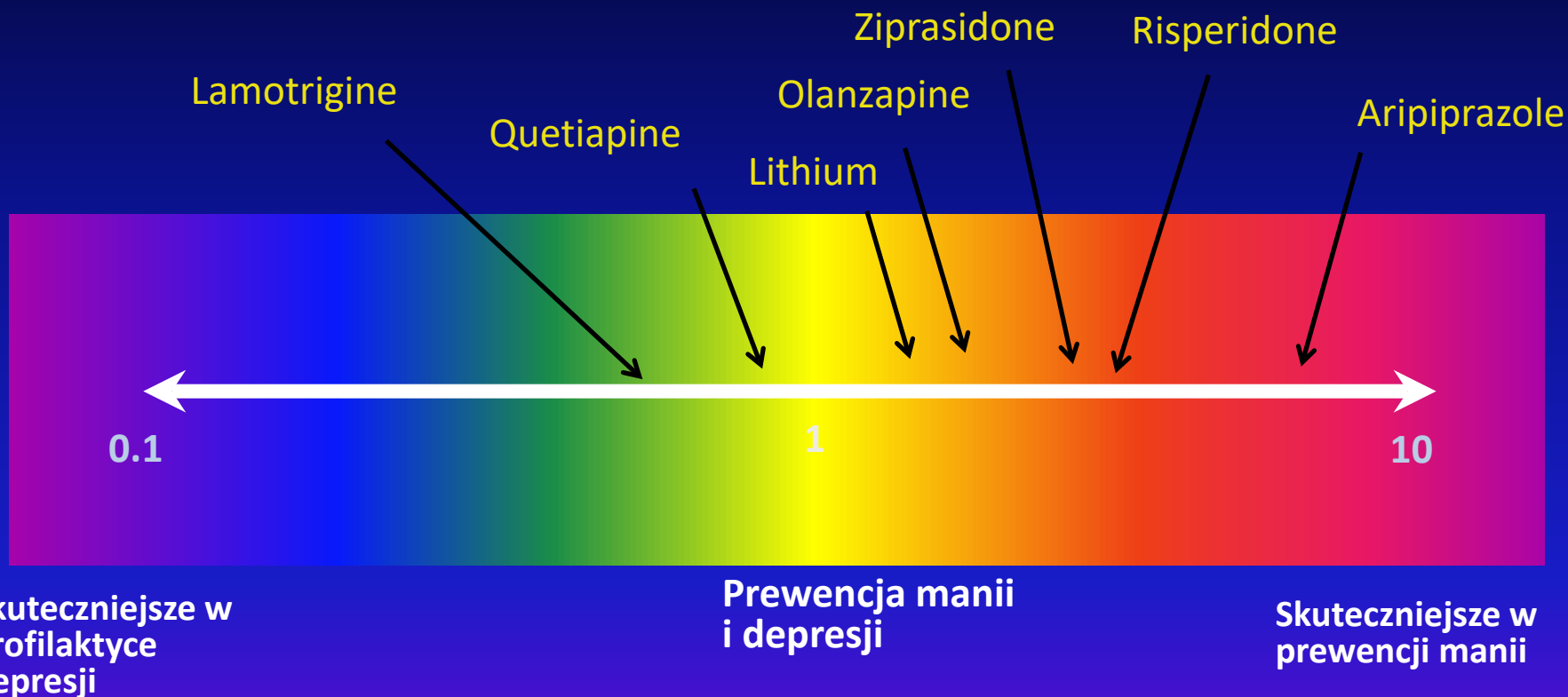
Leki normotymiczne

- Tradycyjne (najczęściej i najpowszechniej stosowane, uznawane za preparaty pierwszego rzutu)
 - **Węglan litu**
 - Leki przeciwpadaczkowe
 - **Kwas walproinowy**
 - **Karbamazepina**
- Nowej generacji
 - Atypowe neuroleptyki
 - Olanzapina
 - Klozapina
 - Kwetiapina
 - aripiprazol
 - Nowe atykonwulsanty
 - Lamotrygina
 - Blokery kanału wapniowego
 - Nimodypina

Leczenie długoterminowe spektrum CHAD

- LPD w długoterminowym stosowaniu bezpieczniejsze niż w CHAD I
- CHAD II – epizody chorobowe częstsze i więcej czasu chorobie niż CHAD I
- Większe ryzyko „S” - argument za **litem** (*Suppes i Dennehy, 2002*)
- **Walproiniany** – w dysforii, impulsywności i drażliwości częstych w CHAD II, skuteczniejsze przy częstych zmianach faz
- Monoterapia **lamotryginą** – zapobieganie depresji i częstej zmianie faz w CHAD II

Indeks biegunowości i profil leczenia



Dziękuję za uwagę!

