

## Rola farmakoterapii i psychoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych

źródło: archiwum prywatne



**Dr hab. med. Ewa Bałkowiec-Iskra**  
Katedra i Zakład Farmakologii  
Doświadczalnej i Klinicznej Warszawski  
Uniwersytet Medyczny

źródło: archiwum prywatne



**Dr n. med. Beata Ryszewska-  
-Pokraśniewicz**  
Samodzielny Wojewódzki Zespół  
Publicznych Zakładów Psychiatrycznej  
Opieki Zdrowotnej w Warszawie

źródło: archiwum prywatne



**Mgr Grzegorz Cessak**  
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Materiałów Medycznych i Produktów  
Biobójczych

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, leczenie zaburzeń depresyjnych powinno uwzględniać stosowanie zarówno farmakoterapii, jak i psychoterapii. Wiele kontrowersji dotyczących skuteczności leków przeciwdepresyjnych wynika z relatywnie późnego efektu klinicznego tych leków oraz niskiego, bo wynoszącego zaledwie 30, odsetka osób odpowiadających na leczenie. Dodatkowo, działania niepożądane leków, powodujące obniżenie jakości życia chorych, są częstym powodem rezygnacji lub zamiany stosowanego produktu leczniczego. Równoległe wdrożenie psychoterapii i farmakoterapii umożliwia skuteczniejszą pomoc chorym w pierwszym okresie leczenia, kiedy leki przeciwdepresyjne nie wykazują jeszcze działania. W artykule przedstawiono mechanizmy działania psychoterapii oraz wyniki badań porównujących skuteczność psychoterapii i farmakoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Opisano też wyniki metaanalizy podsumowującej skuteczność i bezpieczeństwo wybranych leków przeciwdepresyjnych.

### FARMAKOTERAPIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Pomimo wieloletnich badań nie udało się dotychczas określić mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój depresji. Jedna z aktualnie obowiązujących hipotez podkreśla rolę zaburzeń regulacji stężenia amin biogennych – serotoniny i noradrenaliny w obrębie struktur mózgu. Większość z zarejestrowanych w leczeniu depresji leków powoduje potencjalizację działania tych substancji. Odrębna hipoteza określa rozwój depresji jako zależny od zaburzeń w obrębie układu glutaminergicznego.

Najczęściej stosowaną obecnie grupę leków przeciwdepresyjnych stanowią selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Główny mechanizm działania tej grupy leków polega na hamowaniu funkcji transportera serotoniny (SET).

SET należy do rodziny białek transportowych, zależnych od  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ . Uczestniczy on w głównym mechanizmie unieczynnienia serotoniny, polegającym na jej wychwycie zwrotnym ze szczeliny synaptycznej do zakończenia neuronu, z którego została uwolniona. W podobnym mechanizmie unieczynniane są też dopamina oraz noradrenalina, łączące się odpowiednio z transporterami dopaminy (DAT) oraz noradrenaliny (NET). Jednak SSRI wykazują od 300 do 3 tys. razy większą wybiórczość w stosunku do transportera serotoniny niż noradrenaliny. W przeciwieństwie do nich leki z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) w sposób niewybiórczy hamują wychwyt zwrotny zarówno serotoniny, jak i noradrenaliny.[1] Zarówno TLPD, jak i SSRI wykazują niewielką zdolność do hamowania transportera dopaminy. Obecnie zarejestrowanych jest sześć leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI (fluoksetyna, sertralina, citalopram, paroksetyna, fluwoksamina i escitalopram).

W zależności od mechanizmu i wynikającego z niego wpływu na receptory, leki przeciwdepresyjne wykazują dodatkowe działania wykorzystywane w terapii. Fluoksetyna, należąca do selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, dzięki silnemu antagonizmowi wobec receptorów  $5\text{-HT}_{2C}$  wykazuje działanie aktywizujące, poprawia zdolność koncentracji uwagi, ale niesie też



foto: vege/fotolia.com

ryzyko pobudzenia. Fluwoksamina i sertralina, dzięki agonizmowi wobec receptorów  $\sigma_1$ , działają przeciwnie. Paroksetyna jest antagonistą receptorów cholinergicznym, co powoduje, iż wykazuje działanie uspokajające.

Niektóre z SSRI (paroksetyna i fluwoksamina) wykazują działanie sedatywne i z tego powodu są wskazane u chorych z zaburzeniami snu. Spośród innych leków przeciwdepresyjnych sedację powodują też TLPD (amitryptylina, klomipramina, doksepina, imipramina), jak również mirtazapina oraz trazodon. Z kolei pacjenci cierpiący na nadmierną senność i męczliwość w ciągu dnia powinni być leczeni SSRI o działaniu aktywizującym, takimi jak fluoksetyna i sertralina.[2]

Ograniczona selektywność receptorowa może być jednak powodem występowania działań niepożądanych. Jednym z poważniejszych, mogących pojawić się w trakcie leczenia zarówno SSRI, jak i TLPD, są zaburzenia funkcji seksualnych (obniżenie libido i anorgazmia). Wszystkie leki należące do obu wymienionych grup mogą wykazywać takie działania niepożądane, dlatego w przypadku ich wystąpienia konieczna jest zmiana terapii na lek z innej grupy, np. na bupropion, trazodon lub mirtazapinę.

Innym istotnym działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych jest wzrost ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i w konsekwencji zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Ryzyko to jest istotnie niższe dla SSRI niż TLPD. Wprawdzie w 2012 roku Food and Drug Administration (FDA) wydała zalecenie dotyczące nieprzekraczania dawki 40 mg/d. cytalopramu oraz 20 mg/d. escitalopramu, w celu zapobiegania wystąpienia wydłużenia

odstępu QT, jednak liczba tego rodzaju przypadków jest znacznie niższa dla SSRI niż dla TLPD. Podobnie do SSRI, pozytywny profil bezpieczeństwa pod względem ryzyka wywołania zaburzeń rytmu serca wykazują bupropion, mirtazapina oraz trazodon. Należy pamiętać też, iż wszystkie SSRI mogą powodować rozwój zespołu serotoninowego. Wystąpienie tego zespołu może być spowodowane łącznym zastosowaniem SSRI z innym lekiem o działaniu serotoninowym. Istotną rolę w tego rodzaju interakcjach lekowych odgrywa okres półtrwania leku ( $T_{1/2}$ ). Przykładem leku o długim okresie półtrwania jest fluoksetyna. Jej  $T_{1/2}$  wynosi 50 godzin. Dodatkowo, metabolit fluoksetyny (S-norfluoksetyna) jest substancją o sile działania zbliżonej do samej fluoksetyny i  $T_{1/2}$  wynoszącym do 10 dni. Niezachowanie wystarczająco długiej przerwy pomiędzy zastosowaniem fluoksetyny i np. TLPD może spowodować wystąpienie pełnoobjawowego zespołu serotoninowego, obejmującego hipertermię, drżenie mięśniowe, zaburzenia świadomości. Z drugiej strony SSRI o długim okresie półtrwania charakteryzują się mniejszym ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia. W klasycznej postaci objawia się on bólami głowy, osłabieniem, drażliwością, zaburzeniami snu.

Pomimo tak wielkiej różnorodności dostępnych leków przeciwdepresyjnych (a może właśnie z jej powodu) dobór terapii często następuje z wieloma trudnościami. Ze względu na relatywnie niską skuteczność leków przeciwdepresyjnych (określaną na ok. 30-40 proc. po 8-12-tygodniowym leczeniu) często występuje konieczność zamiany terapii lub dodania innego leku. W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację nowego leku przeciwdepresyjnego kryterium reakcji

na leczenie jest zmniejszenie liczby punktów w skalach oceny depresji (najczęściej w Skali Oceny Depresji Hamiltona) o co najmniej 50 proc. w stosunku do wyniku otrzymanego w pierwszym badaniu. Brakuje danych potwierdzających stosowanie tej zasady przez lekarzy psychiatrów w codziennej praktyce klinicznej. Można też przypuszczać, iż częstą przyczyną zmiany leczenia jest niewłaściwe dostosowanie dawki leku. Często też to sami pacjenci nie stosują się do zaleceń lekarskich, samodzielnie obniżając zalecaną dawkę leku. Innym powodem niewystarczającej odpowiedzi na lek mogą być osobnicze różnice w szybkości metabolizowania leków oraz spożywanie alkoholu.[3]

Powodem zmiany terapii są też występujące działania niepożądane. Trudno jest jednoznacznie porównać skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków przeciwdepresyjnych, ponieważ samo leczenie depresji jest zawsze zindywidualizowane i zależne od wielu czynników związanych z pacjentem. Niemniej jednak, dostępne od kilkunastu lat w farmakologii narzędzie, jakim jest metaanaliza, pozwala na podsumowanie wyników otrzymanych w wielu badaniach klinicznych. Metaanaliza porównująca skuteczność i tolerancję 12 leków przeciwdepresyjnych została opublikowana w 2009 roku w czasopiśmie „Lancet”. [4] Autorzy podsumowali wyniki 117 badań klinicznych, w których wzięło udział prawie 26 tys. pacjentów leczonych od 6 do 12 tygodni z powodu choroby afektywnej jednobiegunowej. Stosowanymi lekami były: bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, milnacypiran, mirtazapina, paroksetyna, reboksetyna, sertralina oraz wenlafaksyna. Leczenie było oceniane jako skuteczne, gdy uzyskana została przynajmniej 50-proc. redukcja w wyniku HDRS lub MADRS, jak również gdy uzyskano poprawę w CGI (*clinical global impression*). Tolerancja leczenia określana była na podstawie liczby chorych rezygnujących z uczestnictwa w badaniach przed upływem 8 tygodni. Badania prowadzone były w większości na terenie Ameryki Północnej oraz Europy, 64 proc. badanych stanowiły kobiety. 111 spośród analizowanych badań dotyczyło skuteczności produktów leczniczych, 112 – tolerancji. Średni czas trwania badania wynosił 8,1 tygodnia, 85 włączonych badań było dwuramiennych, 23 trójramienne (dwa badane leki + placebo), siedem było wieloramiennych (dwa leki w różnych dawkach + placebo), trzy trójramienne, badające trzy różne leki. Czas trwania 14 badań wynosił 12 tygodni. W 53 badaniach uczestniczyli chorzy w wieku poniżej 65. r.ż., 87 prowadzonych było ambulatoryjnie. W analizie porównującej poszczególne leki stwierdzono, iż escitalopram jest skuteczniejszy od cytalopramu, cytalopram od reboksetyny i paroksetyny, mirtazapina od fluoksetyny i wenlafaksyny, sertralina od fluoksetyny, a wenlafaksyna od fluoksetyny i fluwoksaminy. W analizie uwzględniającej wszystkie badane leki stwierdzono, iż escitalopram, mirtazapina, sertralina i wenlafaksyna charakteryzują się istotnie wyższą skutecznością od duloksetyny, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny i reboksetyny. Reboksetyna była istotnie

mniej skuteczna od wszystkich pozostałych badanych leków. Analiza tolerancji terapii ujawniła wyższość escitalopramu i sertraliny nad duloksetyną i paroksetyną, cytalopramu, escitalopramu i sertraliny nad fluwoksaminą, escitalopramu nad wenlafaksyną. Reboksetyna była znacznie gorzej tolerowana niż bupropion, cytalopram, escitalopram, fluoksetyna, sertralina, a escitalopram i sertralina były lepiej tolerowane niż duloksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i reboksetyna. Podsumowując, można stwierdzić, iż spośród analizowanych leków przeciwdepresyjnych, najwyższą skutecznością charakteryzowały się mirtazapina, escitalopram, wenlafaksyna i sertralina, natomiast najlepiej tolerowane były escitalopram, sertralina, bupropion i cytalopram. Lekami przeciwdepresyjnymi, które łączą skuteczność i dobrą tolerancję, są, zgodnie z cytowaną metaanalizą, escitalopram i sertralina. Lekiem najgorzej tolerowanym i mającym najniższą skuteczność w analizie była reboksetyna.

### MIEJSCE PSYCHOTERAPII W LECZENIU DEPRESJI

Psychoterapia jest formą oddziaływania terapeuty na pacjenta, której celem jest zmiana jego funkcjonowania w danych obszarach. Warunkiem niezbędnym każdej psychoterapii jest powstanie relacji terapeutycznej. Psychoterapia ma liczne zastosowania, jednak przeznaczona jest głównie dla osób, które są gotowe na zmiany pod jej wpływem. Celem jej ma być ustąpienie lub złagodzenie objawów, poznanie ich przyczyn oraz zmiana funkcjonowania psychospołecznego pacjenta.[5]

W zaburzeniach depresyjnych stosowane są techniki poznawcze, psychoterapia behawioralna oraz psychoterapia interpersonalna. Każdy z rodzajów psychoterapii w odmienny sposób tłumaczy koncepcję depresji i proponuje odmienne rozwiązania terapeutyczne.

Podejścia poznawcze interpretują depresję jako charakterystyczny system odbierania, kwalifikowania i gromadzenia informacji o sobie, innych ludziach oraz relacjach pacjent-świat. Prowadzić to może do wykształcenia u chorego błędnych przekonań, z których wynika czasem obniżona samoocena, nieprawidłowa ocena relacji z innymi ludźmi oraz pesymistyczna ocena przyszłości. W terapii poznawczej zasadnicze znaczenie mają negatywne, automatyczne myśli, błędy poznawcze oraz schematy. Twórcą tego nurtu terapii był Aaron Beck, który zdefiniował tzw. triadę depresyjną. Opisuje ona trzy obszary negatywnych myśli dotyczących siebie, otaczającej rzeczywistości (teraźniejszości) oraz przyszłości. Opiera się na założeniu, iż przekonania tworzone są w oparciu o wczesne doświadczenia człowieka. Wydarzenia o dużej istotności, np. trauma, utrata, powodują aktywację przekonań, a następnie pojawiają się negatywne, automatyczne myśli, odpowiedzialnych w konsekwencji za rozwój depresji. Podsumowując, podejście poznawcze podaje, iż każdy z ludzi posiada podatność uwarunkowaną biologicznie i psychologicznie, która

pod wpływem czynnika stresogennego, przy dodatkowym uwzględnieniu wrażliwości osobniczej, może doprowadzać do ujawnienia objawów depresji.[6]

Koncepcje behawioralne przedstawiają objawy depresyjne jako wynik braku nagrody lub nadmiernego karania, co związane jest z niedoborem wzmocnień pozytywnych i nadmiarem impulsów negatywnych. W podejściach behawioralnych zakłada się, że zmiana zachowania może wpływać na stan psychiczny człowieka. Celem tego podejścia jest nauczenie pacjenta zachowań zmniejszających izolację społeczną, które jednocześnie będą przez niego odbierane jako przyjemne. Terapia ta ma wskazywać choremu, iż pomimo objawów choroby możliwe jest podjęcie działań poprawiających jego samopoczucie i nastrojów.

Celem terapii łączącej elementy poznawcze i behawioralne jest rozwiązanie i usystematyzowanie problemu. Jest to zwykle terapia krótkoterminowa, prowadzona przy ograniczonej liczbie spotkań. Może być stosowana w różnych grupach wiekowych, w formie indywidualnej lub grupowej. W trakcie terapii poznawczo-behawioralnej chory ma poradzić sobie z negatywnymi automatycznymi myślami (NAM), które podtrzymują depresję oraz zwiększają podatność na kolejne epizody.[7]

Z kolei celem podejścia interpersonalnego jest analiza związków z ludźmi oraz interpretacja ich oddziaływania na samopoczucie chorego. Ma ona tłumaczyć wpływ pozytywnych relacji z otoczeniem, a następnie stworzyć sposoby zmian tych relacji, w celu rozwiązania problemu (terapia pary, małżeńska).[8]

### SKUTECZNOŚĆ PSYCHOTERAPII W LECZENIU DEPRESJI

W ciągu ostatnich trzydziestu pięciu lat opublikowano ponad 150 kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność psychoterapii. Większość z tych badań dotyczyła zastosowania psychoterapii w leczeniu depresji.[9]

Z badań wynika jednoznacznie, iż skuteczność psychoterapii uzależniona jest zarówno od czynników związanych z pacjentem, jak i samą chorobą. Istotnym elementem wpływającym na odpowiedź chorego jest jego przeszłość. Wykazano, iż u chorych z depresją, którzy doświadczyli traumy w wieku dziecięcym (wczesnej utraty rodziców, wykorzystywania fizycznego lub seksualnego, zaniedbania), psychoterapia jest skuteczniejsza od leczenia farmakologicznego. U tych chorych łączne stosowanie farmakoterapii i psychoterapii jest tylko nieznacznie skuteczniejsze od psychoterapii.[10]

Innym czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia jest wybór metody psychoterapii.

Najczęściej stosowanymi w leczeniu depresji metodami psychoterapii są terapia poznawczo-behawioralna i terapia interpersonalna. Zgodnie z National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) terapia poznawczo-behawioralna jest zalecana jako leczenie pierwszego wyboru

w depresji.[11] Szacuje się jednak, iż jedynie 40-50 proc. chorych z depresją wyzdrowieje po jednorazowym kursie. Co więcej, 3-5 proc. może rozwinąć przewlekłą i oporną na leczenie postać depresji. Ograniczenia skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej spowodowały zainteresowanie terapeutów terapią schematu. Została ona opracowana przez Younga w 1990 roku do leczenia zaburzeń osobowości. W przeciwieństwie do terapii poznawczo-behawioralnej koncentruje się na schemacie. Zwrócono uwagę, iż każde niepowodzenie leczenia powoduje wzrost ryzyka wystąpienia nawrotu depresji na skutek reaktywacji schematów złej adaptacji do pojawiających się trudności. Terapia koncentrująca się na zagadnieniach interpersonalnych oraz rozwojowych związana jest z dłuższymi okresami remisji objawów depresji i mniejszym ryzykiem nawrotu. Dotychczas potwierdzono skuteczność terapii schematu w leczeniu zaburzeń u chorych z osobowością typu *borderline*, uzależnieniami, agorafobią oraz PTSD. W leczeniu depresji skuteczność terapii schematu oceniana jest jako zbliżona do skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej.[12]

Terapia interpersonalna jest polecana w leczeniu depresji obok terapii poznawczo-behawioralnej jako jedna z dwóch terapii psychologicznych pierwszego wyboru. Terapia interpersonalna jest systematyczną, ograniczoną czasowo interwencją psychologiczną opartą na teorii interpersonalnej, opracowaną specyficznie do leczenia depresji. W dotychczas przeprowadzonych analizach stwierdzono, iż terapia interpersonalna ma skuteczność porównywalną z amitrypyliną, nortryptyliną, imipraminą i sertralina.[13]

Potwierdzono też, iż zarówno terapia poznawczo-behawioralna, jak i interpersonalna są skuteczne w leczeniu depresji poporodowej oraz depresji współwystępującej z chorobami somatycznymi, takimi jak m.in. stwardnienie rozsiane oraz choroby nowotworowe.

W metaanalizie, w której porównywano skuteczność szeroko rozumianej farmakoterapii, bez podziału na poszczególne leki, ze skutecznością psychoterapii, wykazano, iż farmakoterapia skuteczniejsza jest w leczeniu dystymii oraz depresji poporodowej. Nie wykazano różnic w skuteczności obu metod leczniczych w leczeniu depresji przewlekłej oraz depresji u osób w podeszłym wieku.[14]

Z metaanalizy i przeglądów systematycznych porównujących skuteczność psychoterapii z terapią łączoną (psychoterapia + farmakoterapia) jednoznacznie wynika, iż połączenie tych dwóch metod leczniczych przynosi szybsze i lepsze efekty terapeutyczne. Potwierdzono to u pacjentów w podeszłym wieku, chorych z ciężką i przewlekłą depresją, depresją oporną na leczenie, zaburzeniami funkcji poznawczych oraz z depresją współwystępującą z zaburzeniami osobowości. Nie wykazano natomiast różnic w skuteczności terapii łączonej i farmakoterapii u chorych z dystymią.[15] Należy wspomnieć, iż w jednym z badań oceniających wyższą skuteczność stosowania terapii łączonej niż psychoterapii w leczeniu depresji, stwierdzono, iż u chorych leczonych jedynie psychoterapią częściej występowały

działania niepożądane typowe dla leków, takie jak m.in. bóle głowy, nudności i drżenie. U chorych leczonych terapią łączoną nie odnotowano częstszych skarg na dolegliwości somatyczne.[16]

Warto podkreślić, iż część chorych na depresję nie akceptuje leczenia farmakologicznego, co w głównej mierze związane jest z występującymi działaniami niepożądanymi. Psychoterapia może być jednak jedyną stosowaną formą leczenia tylko w wyjątkowych przypadkach. Należą do nich: odmowa zgody na farmakoterapię, ciąża, zła tolerancja leczenia przeciwdepresyjnego, współistnienie niektórych chorób somatycznych i przyjmowanie leków wchodzących w niekorzystne interakcje. Psychoterapia może być też stosowana jako leczenie podtrzymujące w okresie remisji, ponieważ ma udowodnioną skuteczność zapobiegającą nawrotom.

### PODSUMOWANIE

Dotychczas nie zidentyfikowano czynników prognostycznych zdrowienia w depresji, które mogłyby być oznaczane laboratoryjnie i tym samym w sposób wymierny i pewny informować lekarza o skuteczności terapii. Oceniane objawy, takie jak zaburzenia snu czy lęk, nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie skuteczności leczenia. Nie udało się również dotychczas skorelować czynników wystąpienia depresji, takich jak płeć, występowanie depresji w przeszłości, pozytywny wywiad rodzinny lub uraz we wczesnym wieku, z najskuteczniejszą formą terapii. Na podstawie metaanaliz

i przeglądów systematycznych określić można skuteczność leków przeciwdepresyjnych i sprecyzować ich profil bezpieczeństwa. Należy jednak podkreślić, iż każda z publikacji (zarówno metaanaliz, jak i przeglądów systematycznych) podsumowujących wyniki badań ma liczne ograniczenia. Są one związane przede wszystkim z brakiem ujednoczenia grup badanych chorych, obejmującym różnice w ciężkości choroby oraz schemat, a nawet sposób leczenia farmakologicznego. Obserwowane różnice mogą też wynikać ze zmienności demograficznej oraz czynników społecznych. Dlatego też każdorazowo decyzja dotycząca zastosowania farmakoterapii, psychoterapii czy terapii łączonej powinna być podejmowana indywidualnie, a terapia modyfikowana w miarę postępów leczenia. Dzięki różnorodności leków dostępnych na rynku możliwe jest dobranie skutecznego leczenia farmakologicznego, pozbawionego uciążliwych dla chorego działań niepożądanych.

Pomoc psychoterapeutyczna w leczeniu depresji ma różną funkcję. W ciężkich epizodach depresyjnych może być stosowana jedynie jako wsparcie farmakoterapii oraz forma edukacji o objawach choroby oraz sposobach jej przetrwania. Po ustąpieniu epizodu depresji leczenie psychoterapeutyczne może być utrzymane jako leczenie zapobiegające kolejnym epizodom lub jako dodatkowe, wykorzystujące podejścia systemowe (takie jak psychoterapia rodzinna lub małżeńska). Terapia łączona powinna być stosowana od początku leczenia i, w zależności od uzyskanej poprawy stanu chorego, może być zastępowana farmakoterapią lub psychoterapią stosowanymi wyłącznie.

### Piśmiennictwo

1. Heitzman J, Vetulani J Farmakoterapia depresji – współczesne podstawy teoretyczne i doświadczenia kliniczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012.
2. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Via Medica, Gdańsk 2010
3. Świącicki Ł. Postępowanie terapeutyczne w chorobach afektywnych. Elsevier Urban Partner, Wrocław 2009
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746-758.
5. Reber A, Reber E: Słownik psychologii, Warszawa, Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR, 2005
6. Koszewska I, Habrat-Pragłowska E: O depresji, o manii, o nawracających zaburzeniach nastroju, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
7. Clark D, Fairburn Ch, (red): Terapia poznawczo-behavioralna. Badania naukowe I praktyka kliniczna. Gdynia, Alliance Press, 2006
8. Hollon S: Cognitive and Behavior Therapy in the Treatment and Prevention of Depression *FOCUS* 2012;10:506-509
9. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2009;26:279-88
10. Nemeroff Ch., Heim Ch., Thase., Klein D., Rush A., Schatzberg A. i inn. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *PNAS*, 2003; 100: 14293-14296
11. NICE clinical guideline 90 Depression: the treatment and management of depression in adults (partial update of NICE clinical guideline 23) 2009.
12. Carter J., McIntosh V., Jordan J., Porter R., Frampton Ch., Joyce P. Psychotherapy for depression: A randomized clinical trial comparing schema therapy and cognitive behavior therapy. *J Affective Dis*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.034>
13. Cuijpers P., Geraedts A., Oppen P., Andersson G., Markowitz J., van Straten A. Interpersonal Psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 581-592
14. Cuijpers P, Reynolds CF 3rd, Donker T, Li J, Andersson G, Beekman A. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *Depress Anxiety* 2012, 10:855-64
15. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013, 12:137-48
16. De Jonghe F, Hendriksen M., van Aalst G., Kool S. i inn., Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psych* 2004, 185: 37-45