



ZŁOŻONOŚĆ DIAGNOSTYCZNĄ ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH W TYCH KLASYFIKACJACH ODZWIERCIEDLA ICH WIELOOSIOWA STRUKTURA ORAZ MOŻLIWOŚĆ STAWIANIA RÓWNOLEGLE WIĘCEJ NIŻ JEDNEGO ROZPOZNANIA, CO W PRZYPADKU ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH JEST ISTOTNE Z UWAGI NA CZĘSTE WSPÓŁWYSTĘPOWANIE Z INNYMI ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI, A W SZCZEGÓLNOŚCI ZABURZENIAMI LĘKOWYMI – 50-60 PROC. PACJENTÓW Z DEPRESJĄ.

[podyplonie.pl/psychiainapodyplonie](http://podyplonie.pl/psychiainapodyplonie)

# Jak choroby somatyczne utrudniają leczenie depresji i jak umykają psychiatrom

**Dr n. med. Tadeusz Piotrowski**

Katedra i Klinika Psychiatryczna  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## WPROWADZENIE

Depresja jest schorzeniem heterogennym, co wiąże się z różnorodnym obrazem klinicznym oraz z koniecznością odpowiedniego doboru leków, adekwatnie do charakteru objawów poszczególnych typów depresji. Należy odróżnić znaczenie kliniczne depresji na podłożu organicznym od dwukierunkowej zależności między chorobą somatyczną a towarzyszącym epizodem depresyjnym. Niestety, często zapominamy, że liczne choroby ogólnoustrojowe oraz ich leczenie mogą spowodować wystąpienie objawów podobnych do depresji, a nie zawsze będą wymagały stosowania leków przeciwdepresyjnych. Nierozpoznanie ich może prowadzić do poważnych błędów diagnostycznych. Znaczna współchorobowość zaburzeń depresyjnych z chorobami somatycznymi powoduje, że w planowaniu leczenia musimy uwzględnić patofizjologię poszczególnych schorzeń towarzyszących, co często ogranicza możliwości terapeutyczne.

## EPIDEMIOLOGIA

Do rozpoznania epizodu depresyjnego według ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta, 1998)[1] jest niezbędne utrzymywanie się przez co najmniej dwa tygodnie obniżonego nastroju, anhedonii, utraty zainteresowań, a także spadku napędu i męczliwości, którym towarzyszą zaburzenia uwagi, niska samoocena, poczucie winy, pesymistyczny światopogląd, myśli i zachowania samobójcze, wahania apetytu, zaburzenia snu.

Chorobowość w ciągu życia w USA dla osób po 18. r.ż. wynosi około 17 proc. (ponad 12 proc. u mężczyzn, około 20 proc. u kobiet), a chorobowość roczna – 6,6 proc.[2] Chorobowość roczna w 27 krajach Unii Europejskiej wynosi 6,9 proc.[3] Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni.[4]

Według danych WHO zaburzenia depresyjne są na czwartym miejscu wśród chorób powodujących niepełnosprawność. Przewiduje się, że do 2020 roku znajdą się na drugim miejscu,[5] a do roku 2030 mogą się stać główną przyczyną niepełnosprawności.[6]

## HETEROGENNOŚĆ DEPRESJI

W klasyfikacji ICD-10 (1998) zaburzenia depresyjne wchodzą w skład kategorii diagnostycznej obejmującej zarówno zaburzenie afektywne dwubiegunowe i epizody depresyjne, jak również uporczywe zaburzenia nastroju, które są chronicznymi odpowiednikami wcześniej wymienionych zespołów, ale o mniejszym nasileniu.

W ICD-10 (1998) uwzględniono nasilenie i nawrotowość zespołu (epizod depresyjny łagodny, umiarkowany lub epizod depresji ciężkiej; zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny łagodny, umiarkowany lub epizod depresji ciężkiej), a także występowanie objawów somatycznych i objawów psychotycznych. W DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000)[7] używa się pojęć

takich jak duża depresja z pojedynczym epizodem i duża depresja nawracająca. Określa się nasilenie objawów depresji oraz występowanie objawów psychotycznych. W przeciwieństwie do ICD-10 (1998), w DSM-IV-TR (2000) wyodrębniono objawy katatoniczne, cechy atypowe oraz zespół melancholiczny, któremu w klasyfikacji ICD-10 (1998) odpowiadają objawy somatyczne.

Zróznicowanie obrazu psychopatologicznego znajduje odzwierciedlenie w wyodrębnionych postaciach klinicznych: depresji melancholicznej, lękowej, psychotycznej i atypowej.[8] Depresja melancholiczna charakteryzuje się znacznym obniżeniem nastroju i anhedonią lub minimalnie zachowaną zdolnością odczuwania przyjemności. Zespół melancholiczny obejmuje ponadto utratę zainteresowań, zmniejszenie reaktywności emocjonalnej, wczesne budzenie się, wyraźniejsze obniżenie nastroju w godzinach porannych, objawy zahamowania psychoruchowego lub pobudzenia, utratę masy ciała i spadek libido.[9] W klasyfikacji DSM-IV-TR (2000) przewidziane jest odrębne kodowanie dla cech melancholii, które w ICD-10 (1998) odpowiada depresji z objawami somatycznymi. Typowe jest skrócenie latencji snu REM (*rapid eye movement*, sen z szybkimi ruchami gałek ocznych), nadmierne wydzielanie kortyzolu, brak hamowania sekrecji kortyzolu deksametazonem,

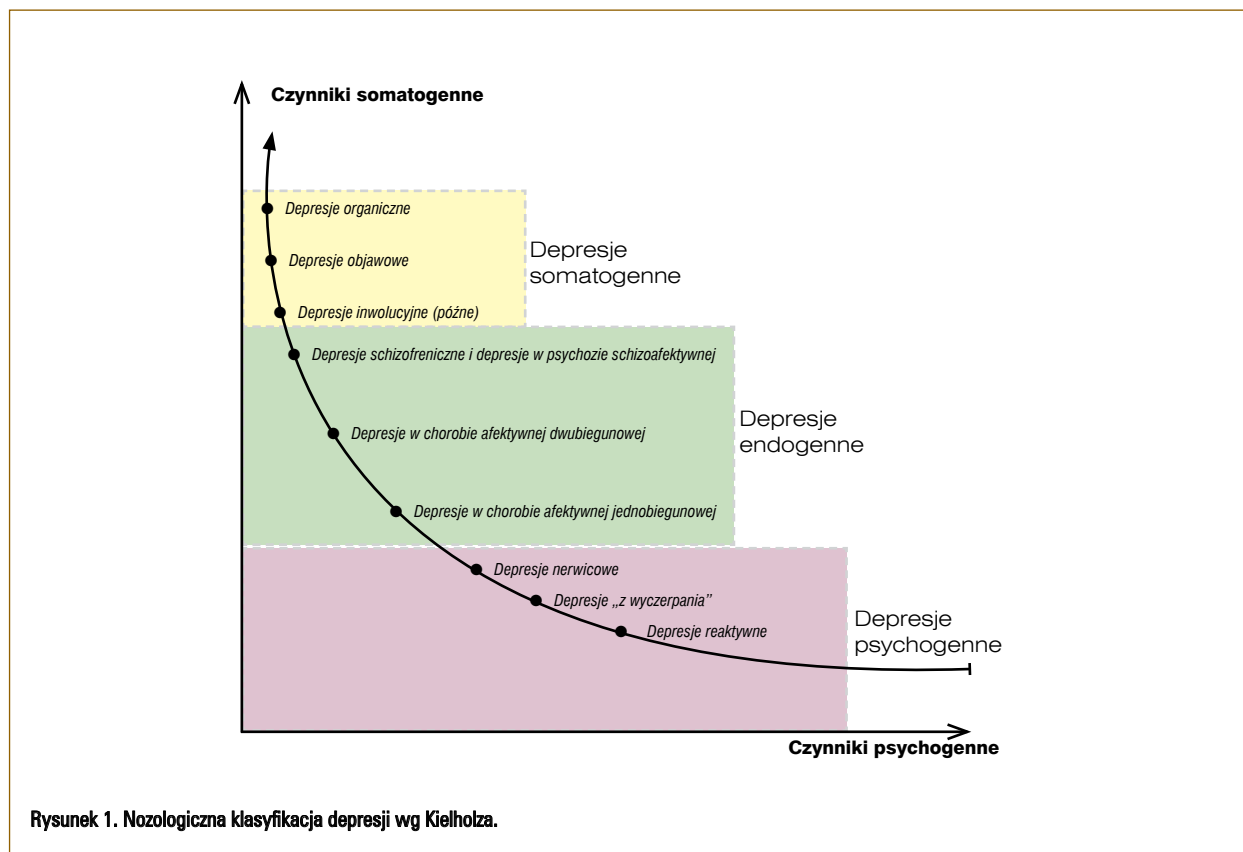
nieprawidłowy wynik stymulacji tyreoliberyną, zaburzenia rytmów biologicznych.[9, 10] Obecność melancholii w obrazie klinicznym wiąże się z większą skutecznością trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych.[8, 9]

Depresja lękowa zdefiniowana jest w klasyfikacji DSM-IV jako duża depresja z nasilonymi objawami lęku lub współwystępującymi zaburzeniami lękowymi, natomiast w klasyfikacji ICD-10 (1998) zespół ten został zaliczony do zaburzeń lękowych jako zaburzenie depresyjne i lękowe mieszane. Według badania STAR\*D chorzy z depresją lękową stanowią 46 proc. wszystkich pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.[11] Utrzymywanie się objawów lęku po leczeniu środkami przeciwdepresyjnymi jest czynnikiem sprzyjającym nawrotom.[12]

U 10-18 proc. pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi stwierdza się epizody z objawami psychotycznymi,[13] urojeniami i omamami. U tych pacjentów jest większe nasilenie zaburzeń poznawczych, a mianowicie upośledzenie pamięci słownej i funkcji wykonawczych.[14] Podobnie jak w depresji melancholicznej, również w depresji z objawami psychotycznymi wzmożona jest aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, w skrócie HPA),[15] natomiast skuteczność leków przeciwdepresyjnych oraz wieloletnie rokowanie są gorsze.

TABELA 1

<b>SKRÓCONY SCHEMAT POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W ZALEŻNOŚCI OD TYPU I NASILENIA DEPRESJI (TLPD – TRÓJCYKLICZNE LEKI PRZECIWDOPRESYJNE, MAOI – NIEODWRACALNE INHIBITORY MONOAMINOOKSYDAZY, SSRI – INHIBITORY ZWROTNEGO WYCHWYTU SEROTONINY)</b>	
TYP DEPRESJI	POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE
Stopień nasilenia depresji	W epizodach o nawet łagodnym nasileniu należy rozważyć farmakoterapię, jeżeli postępowanie psychoterapeutyczne nie daje efektu lub epizod wywołuje znaczący dyskomfort
Depresja z objawami somatycznymi (melancholiczna)	Leki przeciwdepresyjne dobrane pod względem profilu dominujących objawów – najczęściej wenlafaksyna, mirtazapina, TLPD. SSRI – częściej wymagają skojarzenia z innymi lekami przeciwdepresyjnymi
Depresja z lękiem lub depresja ze współwystępującymi zaburzeniami lękowymi	Stosowanie TLPD, wenlafaksyny i SSRI Niesłusznie uznawana za łagodniejszą postać depresji. Leczenie jej jest często bardziej uporczywe, wymaga większych dawek leków i skojarzonej terapii dwoma lekami przeciwdepresyjnymi
Depresja z objawami psychotycznymi	Łączenie neuroleptyków z lekami przeciwdepresyjnymi, choć nieraz stosowanie leków przeciwdepresyjnych w monoterapii nie jest błędem. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku samobójstwa i znaczniejszej tendencji do nawrotowości
Depresja z objawami katatonii	Lorazepam parenteralnie lub doustnie w początkowym okresie leczenia, leki przeciwdepresyjne, do rozważenia elektrowstrząsy
Depresja atypowa	Z uwagi na niedostępność w Polsce MAOI (skuteczność u 55-75 proc. pacjentów) zaleca się stosowanie fluoksetyny, moklobemidu
Epizod manii lub hipomanii w wywiadzie (epizod depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego)	Stosowanie leków przeciwdepresyjnych może spowodować zmianę fazy u 5 do 20 proc. leczonych lub spowodować przebieg z szybką zmianą faz. Zaleca się lamotryginę, kwetiapinę lub lit  Ostrożnie, jeżeli jest to hipomania poporodowa – nie musi oznaczać zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
Nawracające epizody	Leczenie profilaktyczne – lek, który dał poprawę w ostatnim epizodzie



Rysunek 1. Nozologiczna klasyfikacja depresji wg Kielholza.

Blisko 1/3 pacjentów z depresją spełnia kryteria DSM-IV-TR (2000) dla depresji atypowej, u ponad 2/3 chorych depresja atypowa występuje w toku choroby afektywnej dwubiegunowej typu II. Do objawów tego zespołu zalicza się nadmierną senność, wzmożony apetyt, uczucie ciągłego zmęczenia, anergię, nadwrażliwość na odrzucenie,[16] a także zachowaną reaktywność nastroju, ale to kryterium jest ostatnio podważane. Symptomatologię depresji atypowej tłumaczy się obniżoną aktywnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, nie tylko w porównaniu z innymi pacjentami z depresją, ale także z osobami zdrowymi.[17] Często jest współwystępowanie tej postaci depresji z innymi zaburzeniami psychicznymi[18] oraz otyłością i zespołem metabolicznym. Odrębny problem diagnostyczny i terapeutyczny stanowi epizod depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej występujący niekiedy z silnym zahamowaniem oraz dość często charakteryzujący się współwystępowaniem objawów psychotycznych.

Aktualne klasyfikacje zaburzeń psychicznych ICD-10 (1998) oraz DSM-IV-TR (2000) opierają się na zespołach objawów psychopatologicznych. Złożoność diagnostyczną zaburzeń psychicznych w tych klasyfikacjach odzwierciedla ich wieloosiowa struktura oraz możliwość stawiania równolegle więcej niż jednego rozpoznania, co w przypadku zaburzeń depresyjnych jest istotne z uwagi na częste współwystępowanie z innymi zaburzeniami psychicznymi, a w szczególności zaburzeniami lękowymi – 50-60 proc. pacjentów z depresją.[2]

Poszczególne typy depresji, stopień nasilenia objawów czy tendencja do nawrotowości wymagają odrębnego podejścia terapeutycznego (tabela 1).

## DEPRESJE ORGANICZNE

Liczne objawy somatyzacyjne towarzyszące epizodom depresyjnym (dolegliwości bólowe o zmiennej lokalizacji, świąd psychogenny, uczucie zmęczenia i subiektywne poczucie osłabienia siły mięśniowej, zawroty głowy, spadek lub brak apetytu, zaparcia, biegunki, wrażenie braku tchu i duszności, uczucie kołatania serca, zaburzenia snu itp.), jeżeli dominują w obrazie klinicznym, mogą powodować maskowanie objawów depresyjnych. Częściej jednak mamy do czynienia z nadmiernym przypisywaniem patomechanizmu psychogennego objawom schorzeń somatycznych towarzyszących depresji, co niestety prowadzi do zaniechania właściwej diagnostyki somatycznej.

Złożoność etiologiczną depresji dobrze ilustruje schemat klasyfikacji Kielholza.[19] (rys. 1). Opiera się on na proporcji czynników organicznych i psychogennych. Na przeciwnych biegunach tej klasyfikacji znajdują się depresje organiczne i depresje psychogenne. Depresje endogenne odpowiadające depresji z cechami melancholii (depresja z objawami somatycznymi wg ICD-10) znajdują się bliżej depresji organicznych i depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Trudniej w klasyfikacji Kielholza jednoznacznie umieścić depresję atypową i depresję z lękiem.

TABELA 2

SOMATYCZNE PRZYCZYNY OBJAWÓW DEPRESYJNYCH	
GRUPA SCHORZEŃ	JEDNOSTKI CHOROBY, SUBSTANCJE I LEKI
Leki i substancje toksyczne	Analgetyki (np. indometacyna, opiaty), leki przeciwwirusowe (np. interferon), niektóre leki hipotensyjne (np. propranolol, rezerpina, $\alpha$ -metylodopa, klonidyna), leki przeciwnowotworowe (np. cyklofosfamid, wincrydyna, winblastyna, amfoterycyna B, prokarbazyna, interferon), leki stosowane w hamowaniu perystaltyki (np. metoklopramid), antagoniści receptora H <sub>2</sub> (ranitydyna, cymetydyna), metale ciężkie (ołów, rtęć), L-dopa, insektycydy, doustne leki antykoncepcyjne, leki nasenne (np. benzodiazepiny), leki immunosupresyjne (kortykosteroidy)
Nadużywanie substancji psychoaktywnych	alkohol, opiaty, amfetamina, kokaina i kanabinoły
Choroby układu krążenia	Choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca
Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne	Cukrzyca, niedoczynność tarczycy, nadczynność „apatyczna” tarczycy, nadczynność przytarczyc, niedoczynność przysadki, anemia, pellagra, porfiria, niedobór witaminy B <sub>12</sub> i kwasu foliowego, choroba Addisona, choroba Cushinga
Choroby nowotworowe	Zespół rakowiaka, nowotwory trzustki, nowotwory OUN, chłoniaki, rozсіяna choroba nowotworowa
Choroby neurologiczne	Udary mózgowo, przewlekły krwawk podtwardówkowy, otępienia, choroba Huntingtona, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane i inne choroby demielinizacyjne, padaczka skroniowa, choroba Wilsona
Choroby układowe	Toczeń rumieniowaty, twardzina, reumatoidalne zapalenie stawów
Inne schorzenia	Przewlekłe choroby nerek i wątroby, zapalenie trzustki, depresja poporodowa

Nie obejmuje też ona zagadnienia współwystępowania depresji i chorób somatycznych.

W tabeli 2 przedstawiono schorzenia, które mogą wywołać objawy depresji.

### WSPÓLCHOROBOWOŚĆ DEPRESJI

Choroby somatyczne stwierdza się jednocześnie z depresją u 10-50 proc. pacjentów.[20] Zależność jest tu dwukierunkowa: depresja jest czynnikiem ryzyka chorób takich jak choroba wieńcowa, udar mózgu i cukrzyca typu 2, a liczne schorzenia somatyczne, takie jak udar mózgu lub choroba niedokrwienna serca, mogą się przyczynić do rozwoju depresji.[21]

Jak pokazały badania w Polsce, u pacjentów podstawowej opieki medycznej, gdy depresję potwierdzono badaniem psychiatrycznym, częściej występuje nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, cukrzyca i udary mózgowo oraz niedoczynność tarczycy.[22]

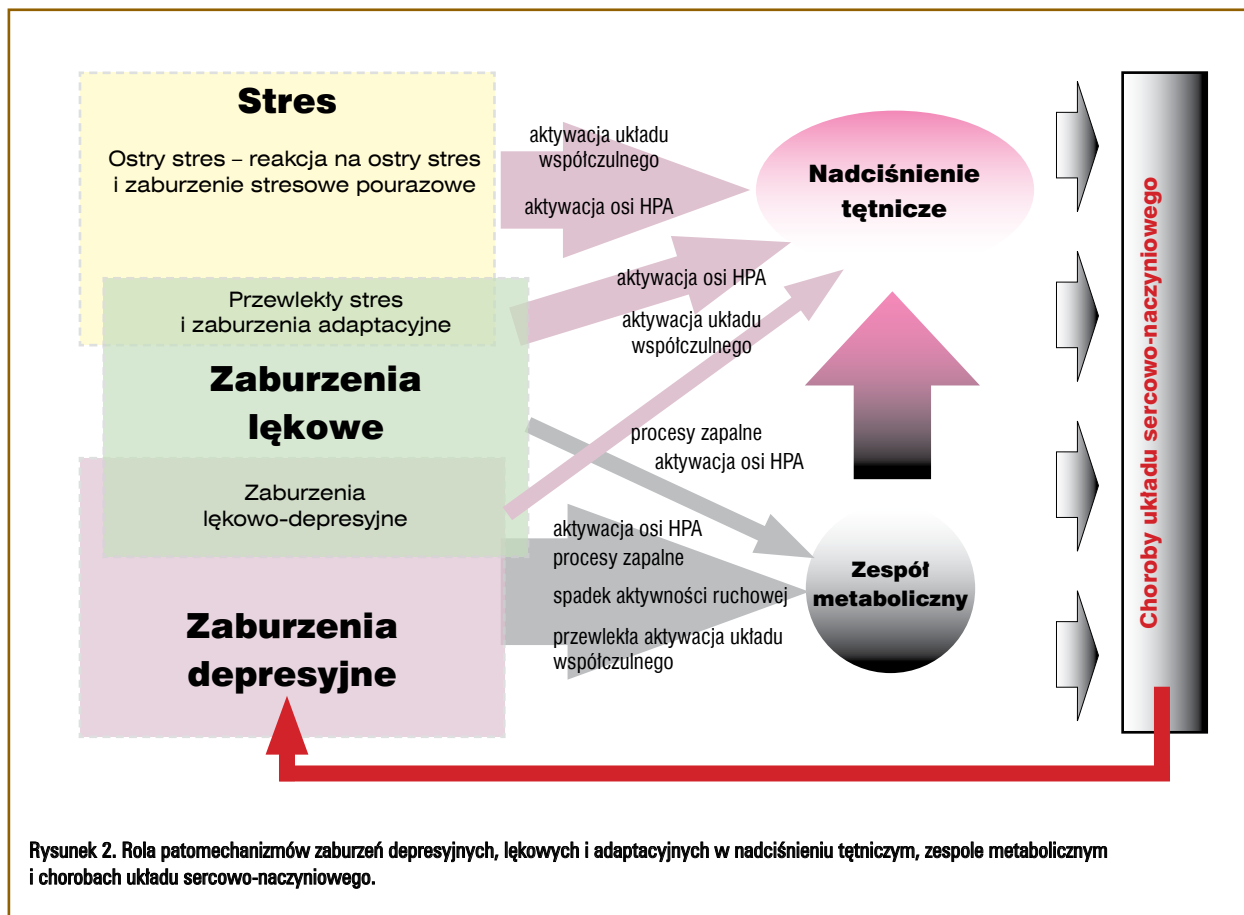
### CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Związek między depresją a chorobami somatycznymi najlepiej został zbadany w grupach pacjentów z chorobami układu krążenia. Depresja w przybliżeniu występuje trzy razy częściej niż w populacji ogólnej u pacjentów po ostrym incydencie wieńcowym.[23] Depresja podwaja ryzyko ponownego incydentu wieńcowego w ciągu dwóch lat.[24]

Ford i wsp.[25] podają, że w toku czterdziestoletniej obserwacji ryzyko choroby niedokrwiennej i zawału serca jest 2,12 razy większe u chorych z depresją. Kanadyjskie badania prospektywne wykazały, że u osób z zaburzeniami depresyjnymi o 60 proc. większe było ryzyko nadciśnienia tętniczego.[26] Przeprowadzone w Polsce badania wykazały związek między objawami depresji a cechami zespołu metabolicznego.[27] Prawdopodobnie mechanizmem patofizjologicznym łączącym zaburzenia depresyjne z chorobami układu krążenia i zaburzeniami metabolicznymi jest wzrost czynników prozapalnych[28] i wzmożona aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.[29]

Stwierdzono też trzykrotnie większe ryzyko braku współpracy w leczeniu chorób przewlekłych u pacjentów ze współwystępującą depresją. Co więcej, opublikowane w 2010 roku w „New England Journal of Medicine” wyniki badań dotyczących zintegrowanego podejścia do leczenia chorób układu krążenia z uwzględnieniem leczenia współwystępującej depresji oraz udzieleniem większego wsparcia psychospołecznego dało istotnie lepsze wyniki nie tylko w zakresie parametrów metabolicznych, ale i w poprawie wartości średniego ciśnienia skurczowego oraz ogólnej jakości życia.[30]

Na rysunku 2 przedstawiono schemat poglądowy ilustrujący zależności między zaburzeniami nastroju, nadciśnieniem tętniczym, zespołem metabolicznym a chorobami układu krążenia. Stanowi on ilustrację dwukierunkowej zależności między zaburzeniami depresyjnymi a chorobami somatycznymi. Uwzględni współwystępowanie zaburzeń



lękowych oraz nadciśnienia tętniczego, a także rolę chorób układu sercowo-naczyniowego w zwiększonym ryzyku zaburzeń depresyjnych.

Chociaż badania epidemiologiczne wskazują zarówno na zwiększone, jak i zmniejszone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związane z przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych, to randomizowane badania wykazały, że dwa inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, sertralina i cytalopram, są skuteczne i bezpieczne w leczeniu umiarkowanych, ciężkich i nawracających epizodów depresji u pacjentów z [31, 32]. Badanie Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) wykazało zmniejszenie o 42 proc. ryzyka ponownego incydentu wieńcowego u pacjentów leczonych SSRI

w porównaniu z pacjentami z depresją, którzy nie otrzymywali leków.[33] Mimo dużego bezpieczeństwa SSRI stosowanie ich może się wiązać z możliwością wydłużenia odstępu QT. Choć doniesienia na ten temat mają charakter kazuistyczny, jednak zalecana jest kontrola EKG.

Niestety, informacje tego typu odstręczają lekarzy od stosowania leczenia przeciwdepresyjnego, co powoduje, że blisko połowa pacjentów z depresją po ostrych incydentach wieńcowych nie otrzymuje właściwego leczenia.

W tabeli 3 przedstawiono przesłanki teoretyczne wskazujące na dysfunkcję układu serotonergicznego u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego mogące tłumaczyć skuteczność SSRI.[34]

TABELA 3

DANE WSKAZUJĄCE NA ZWIĄZEK AKTYWNOŚCI UKŁADU SEROTONINERGICZNEGO Z CHOROBYMI UKŁADU KRĄŻENIA
Zwiększenie serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym u kotów trzykrotnie podwyższyło próg migotania komór oraz zmniejszyło aktywność współczulną we włóknach siatki sercowego
Neurony serotonergiczne znajdujące się w brzusznej części rdzenia przedłużonego zdają się regulować obwodową aktywność współczulną
Leki serotonergiczne redukują zmienność czynności serca, która jest miarą reaktywności serca i jej wzrost ma znaczenie arytmogenne
Leki serotonergiczne wywierają wpływ antyagregacyjny
SSRI przez wysokie powinowactwo do transportera serotoniny powodują zmniejszenie magazynowania serotoniny wewnątrzplątkowej
Stosowanie SSRI zmniejsza aktywność osi HPA u ludzi i zwierząt (spadek CRF w płynie mózgowo-rdzeniowym, spadek stężenia kortyzolu w surowicy)

TABELA 4

LECZENIE DEPRESJI W PRZEBIEGU CUKRZYCY
Konieczność wykonywania badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u pacjentów z depresją
Leki pierwszego rzutu to SSRI
SNRI – prawdopodobnie równie skuteczne, ale mniej badań kontrolowanych potwierdzających bezpieczeństwo
Mirtazapina związana jest z przyrostem masy ciała, przez co może zwiększać ryzyko złej kontroli glikemii, ale brak badań kontrolowanych
Należy unikać TLPD
W trakcie leczenia depresji konieczne monitorowanie glikemii, po rozpoczęciu kuracji, po zmianie dawki i po zakończeniu kuracji

### CUKRZYCA

Pacjenci z cukrzycą mają o 15-25 proc. zwiększone ryzyko wystąpienia depresji.[35] Badania prospektywne wskazują, że cukrzyca jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka depresji nawet po uwzględnieniu wpływu wieku, płci, rasy, statusu ekonomicznego, dostępności opieki zdrowotnej, wykształcenia, masy ciała i innych zaburzeń psychicznych.[36] Depresja związana jest z gorszą kontrolą glikemii u pacjentów z cukrzycą, wyższymi stężeniami glikozylowanej hemoglobiny HgA<sub>1c</sub>, obniżonym poziomem aktywności fizycznej, gorszym stosowaniem się do zaleceń dietetycznych i zmniejszoną regularnością stosowania leków.[37] Wszystko to tłumaczy zwiększoną śmiertelność i liczbę powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze współwystępującą depresją i cukrzycą.[38] Biorąc pod uwagę powyższe zależności, leczenie epizodów depresji w cukrzycy nie tylko może poprawić jakość życia, ale także może polepszyć kontrolę glikemii, zredukować liczbę powikłań i poprawić rokowanie. Konieczna jest jednak ocena profilu działania leków przeciwdepresyjnych, szczególnie pod kątem kontroli masy ciała i profilu metabolicznego pacjenta (tabela 4).

### UDARY MÓZGOWE

Zarówno krawienie wewnątrzczaszkowe, jak i udar niedokrwienny wiążą się z 30-40-proc. ryzykiem wystąpienia depresji, co bardzo utrudnia, a niekiedy uniemożliwia, prowadzenie rehabilitacji, a co za tym idzie – pogarsza rokowanie. Depresja znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgowego.[39] Stosowanie leków przeciwdepresyjnych

może spowodować ustąpienie depresji i przyspieszyć powrót do zdrowia. Ocenia się, że SSRI są stosunkowo bezpieczne, chociaż nadal brakuje badań kontrolowanych na ten temat. Stosunkowo najlepiej przebadanym lekiem jest fluoksetyna, zarówno po ostrym udarze, jak i po wielu latach od jego ustąpienia[40]. Leki z grupy SSRI mogą jednak zwiększać ryzyko krwawienia sumujące się z efektem kwasu acetylosalicylowego oraz NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych). W tabeli 5 przedstawiono istotne klinicznie informacje dotyczące depresji poudarowej.

### NIEDOCZYNNOŚĆ I NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Zaburzenia depresyjne mają wiele wspólnych mechanizmów z zaburzeniami czynności tarczycy, które sugerują, że zaburzenia w układzie przysadka-tarczyca odgrywają istotną rolę w regulacji nastroju. Łagodny wzrost stężenia tyroksyny w depresji ulega obniżeniu w wyniku skutecznego leczenia. U 25 proc. pacjentów osłabieniu ulega odpowiedź TSH na podanie hormonu uwalniającego tyreotropinę. Łagodne postaci niedoczynności tarczycy (TSH powyżej 10 mIU/ml) częściej towarzyszą epizodom depresyjnym i zaburzeniom lękowym. Ponadto niskie wartości trójjodotyrozyny, a nie tylko tyroksyny, mogą powodować stany apatii, spowolnienia psychoruchowego, które nierzadko mogą być mylone z depresją. 1 do 4 proc. pacjentów z niedoczynnością tarczycy ma rozpoznaną depresję, ale 4 do 40 proc. pacjentów z subkliniczną niedoczynnością zdradza objawy depresji.[41] Subkliniczna niedoczynność tarczycy może być jedną z przyczyn lekooporności w leczeniu depresji.

Warto też pamiętać o tzw. apatycznej postaci nadczynności tarczycy. U osób w podeszłym wieku mogą wtedy

TABELA 5

UWAGI DOTYCZĄCE DEPRESJI POUDAROWEJ
DEPRESJA POUDAROWA (ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS 2005) Przyczyny wystąpienia depresji poudarowej <ul style="list-style-type: none"> <li>• emocjonalna odpowiedź na niepełnosprawność</li> <li>• bezpośredni efekt uszkodzenia mózgu</li> <li>• epizody depresji w wywiadzie</li> </ul>
Przyczyny występowania objawów naśladujących depresję po udarze <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy apatii i labilności emocjonalnej wynikające z uszkodzenia OUN</li> <li>• objawy spadku energii, apetytu i libido, zaburzenia snu, zaburzenia uwagi, problemy w podejmowaniu decyzji – wszystkie spowodowane hospitalizacją</li> <li>• bezpośrednie objawy udaru: ograniczenie mimiki, trudności w artykulacji, spowolnienie ruchowe</li> </ul>

TABELA 6

<b>CZNNIKI RYZYKA HIPONATREMII PRZY STOSOWANIU LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH</b>
Hiponatremia w wywiadzie
Przyjmowanie leków powodujących utratę sodu (diuretyki, karbamazepina, leki chemioterapeutyczne)
Upośledzenie funkcji nerek (GFR < 50 ml)
Liczne schorzenia somatyczne w wywiadzie
Wiek podeszły, szczególnie > 80. r.ż.
Mała masa ciała
Płeć żeńska

występować objawy depresji. Wykazano też zwiększone ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z nadczynnością tarczycy.[42]

Pośród wszystkich leków przeciwdopresyjnych znaczący wpływ na obniżenie stężenia tyroksyny w surowicy stwierdzono w terapii sertralina i wenlafaksyna.

#### **WPLYW LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROÓB SOMATYCZNYCH NA DEPRESJĘ**

Stosowanie wielu leków może się wiązać z występowaniem objawów dopresyjnych lub lękowych. Na szczególną uwagę zasługują kortykosteroidy, interferon, leki stosowane w chemioterapii nowotworów oraz tak często w ostatnim czasie nadużywane benzodiazepiny.

Kortykosteroidy częściej dają objawy wzmożonego nastroju, ale zdarzają się też objawy lęku i depresji z towarzyszącym niepokojem i pobudzeniem psychoruchowym. Przy większych dawkach kortykosteroidów u blisko 10 proc. pacjentów objawom dopresyjnym mogą towarzyszyć treści urojeniowe, halucynacje oraz nasilony lęk, do napadów paniki włącznie. Depresja jednobiegunowa towarzyszy przede wszystkim przewlekłym terapiom kortykosteroidami.[43] Waznym czynnikiem ryzyka jest wcześniejsze stwierdzenie zaburzeń afektywnych w wywiadzie, które zwiększa prawdopodobieństwo występowania zaburzeń nastroju w trakcie przewlekłej sterydoterapii. Jak na razie pojedyncze prace wskazują na skuteczność TLPD, SSRI i wenlafaksyny w leczeniu depresji.[44] W opracowaniach tych nie obserwowano zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych. W depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego należy rozważyć stosowanie lamotryginy.

Skojarzona kuracja interferonu z rybawiryna może spowodować wystąpienie depresji u jednego na czterech pacjentów leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C.[45] Stosowanie SSRI powoduje nie tylko skuteczne zmniejszenie nasilenia objawów depresji w tej grupie pacjentów, ale także poprawia tolerancję leczenia przeciwwirusowego.

Jednym z częściej nadużywanych leków w ostatnich czasach są benzodiazepiny, które choć skuteczne w krótkotrwałej terapii, przy stosowaniu przewlekłym prowadzą do zaburzeń uwagi, pamięci czy labilności nastroju. Choć jedną

z głównych cech tego leku jest wydłużanie tzw. wskaźnika efektywności snu stanowiącego stosunek czasu efektywnie przespanego do czasu spędzonego w łóżku, to nawet pojedyncza dawka któregośkolwiek leku z tej grupy może doprowadzić do znacznej redukcji lub całkowitego pozbawienia pacjenta snu wolnofalowego i snu REM, co w konsekwencji daje sen nieregenerujący i utrwała objawy bezsenności. Przewlekłe stosowanie benzodiazepin jest też istotnym czynnikiem ryzyka depresji[46] oraz zmniejsza efektywność stosowanych leków przeciwdopresyjnych.[47] Nadużywanie benzodiazepin wiąże się też z częstym występowaniem zespołów abstynencyjnych o długotrwałym przebiegu i często powodujących przerwanie przez pacjenta kuracji. Wiele osób, szczególnie w podeszłym wieku, nie przyznaje się do nałogu bądź nie jest świadomych ryzyka związanego z przewlekłym stosowaniem anksjolityków z tej grupy.

Z drugiej strony leki przeciwdopresyjne mogą niekorzystnie wpływać na przebieg współwystępujących chorób somatycznych, co uwzględniłem przy omawianiu najczęściej współwystępujących z depresją schorzeń somatycznych obserwowanych w warunkach podstawowej opieki medycznej w Polsce. Na uwagę zasługuje zjawisko hiponatremii wywołanej przez większość leków przeciwdopresyjnych. Z wiekiem pacjenta rośnie liczba zachorowań na depresję, ale także zwiększa się liczba towarzyszących chorób somatycznych. Właśnie pacjenci w podeszłym wieku stanowią największą grupę ryzyka tego groźnego powikłania. W tabeli 6 przedstawiono cechy charakterystyczne osób najbardziej zagrożonych hiponatremią w przebiegu leczenia przeciwdopresyjnego. Jednym z wazniejszych czynników sprzyjających hiponatremii, poza wiekiem, są współwystępujące choroby somatyczne. W razie wystąpienia hiponatremii należy jak najszybciej odstawić lek przeciwdopresyjny. Stężenie sodu w surowicy powyżej 125 mmol/l – codzienna kontrola stężenia sodu do wyrównania. Stężenie sodu poniżej 125 mmol/l – konieczna konsultacja specjalistyczna. Najmniej doniesień opisujących jatrogenną hiponatremię dotyczy moklobemidu.

#### **PODSUMOWANIE**

- Zdecydowana większość badań dotyczy wpływu depresji na przebieg i leczenie chorób somatycznych. Nadal



WNIOSKI KLINICZNE
Choroby somatyczne są istotnym czynnikiem ryzyka depresji
Epizod depresji to rozpoznanie ogólnomedyczne
Różnicowanie depresji wymaga wszechstronnej diagnostyki medycznej
Rozpoznanie epizodu depresji (wg ICD-10) oznacza konieczność rozpoczęcia leczenia
Objawy depresji tworzą heterogenne zespoły o odmiennej patofizjologii i wymagają specyficznych planów terapeutycznych
Należy rozważyć leczenie objawów depresji, nawet jeżeli nie spełniają kryteriów pełnego epizodu depresyjnego, a znacząco obniżają komfort pacjenta i mogą wpływać na przebieg choroby somatycznej
Trzeba rozróżnić tzw. depresje wywołane chorobami somatycznymi (organiczne) od zjawiska współchorobowości o dwukierunkowym mechanizmie oddziaływania
Niekiedy objawy depresji mogą być objawem choroby somatycznej, a leczenie ich powinno opierać się na suplementacji (np. trójiodotyrozyna, tyroksyna, wit. D <sub>3</sub> , wit. B <sub>12</sub> ) lub leczeniu choroby podstawowej
Nawet tak organiczny czynnik jak udar mózgowy może spowodować obniżenie nastroju, które będzie przede wszystkim wyrazem kumulacji czynników psychogennych
Dobór leku przeciwdepresyjnego jest pochodną typu depresji i współwystępujących chorób somatycznych
Stosowanie leków przeciwdepresyjnych, nawet tych najbezpieczniejszych, najlepiej tolerowanych, wymaga przeprowadzania kontrolnych badań dodatkowych (np. EKG, morfologia z rozmazem, elektrolity itp.), co jest szczególnie istotne przy współchorobowości ze schorzeniami somatycznymi

niewiele prac podejmuje zagadnienie przeciwnego kierunku oddziaływania. Bardzo często jednak badacze wskazują na dwukierunkową zależność między chorobami. Wiadomo jednak, że im więcej chorób somatycznych, tym trudniejsze leczenie i cięższy przebieg epizodu depresyjnego. Stwierdzono też, że liczne schorzenia somatyczne są czynnikami ryzyka wystąpienia depresji.

- W pracy tej omówiono różne rodzaje zależności między depresją a schorzeniami somatycznymi, poczynając od depresji na podłożu organicznym, po omówienie mechanizmów patofizjologicznych współchorobowości depresji z chorobami somatycznymi. Spośród licznych schorzeń i objawów wybrano te, które w badaniu Drózdza i wsp.[22] oraz Gila i wsp.[27] najczęściej współwystępowały u pacjentów z depresją w Polsce, w podstawowej opiece medycznej.
- Każda choroba powoduje zmianę w życiu człowieka i jest istotnym stresorem. Poszczególne choroby somatyczne wiążą się z patomechanizmami wspólnymi z depresją (np. aktywacja tzw. osi stresu, przysadkowo-podwzgorzowo-nadnerczowej w cukrzycy czy chorobach układu krążenia bądź też wzrost czynników prozapalnych w surowicy). Choroby somatyczne i zaburzenia depresyjne mogą być niezależnymi schorzeniami, ale leczenie ich może znacząco wpływać na przebieg zarówno jednych, jak i drugich. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych może niekorzystnie wpływać na przebieg chorób somatycznych, a leczenie wielu schorzeń wymaga podawania leków mogących wywoływać epizody depresyjne (np. leczenie immunosupresyjne, chemioterapia nowotworów). Najczęściej trudno jest zdeterminować, czy objawy depresji związane są ze stresem spowodowanym wystąpieniem choroby, specyficznymi patomechanizmami danego schorzenia, czy ze skutkiem stosowanego leczenia.

- Depresja jest zaburzeniem heterogennym. Każdy typ depresji wymaga odrębnego planu terapeutycznego. Przedstawiony w Tabeli 1 schemat leczenia różnych typów depresji należy zmodyfikować przy współwystępowaniu chorób somatycznych. Poza tym znaczna część chorób, leków i substancji psychoaktywnych może wywoływać objawy depresji, które wcale nie będą wymagały stosowania leków przeciwdepresyjnych (np. niedobór wit. B<sub>12</sub>, kwasu foliowego, hipokaliemia, hiponatremia – tabela 2). Nie jest jednak możliwe przedstawienie prostego schematu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, gdyż w przypadku wielu jednostek chorobowych trudno przesądzić, czy swoiste postępowanie zgodne z postawionym rozpoznaniem choroby somatycznej wystarczy w leczeniu wszystkich jej objawów, w tym objawów depresji.
- Współwystępowanie chorób somatycznych znacząco ogranicza możliwości terapeutyczne. Istnieją jednak silne dowody naukowe potwierdzające możliwość skutecznego i bezpiecznego leczenia epizodów depresyjnych w przebiegu chorób somatycznych, nawet niezależnie od postawionego rozpoznania. W grupie pacjentów z chorobami somatycznymi istnieje podwyższone ryzyko zaburzeń depresyjnych. Depresja w przebiegu chorób somatycznych związana jest z mniejszym stosowaniem się do zaleceń i gorszym rokowaniem, a także zwiększonym prawdopodobieństwem niepełnosprawności oraz podwyższonym ryzykiem śmierci.[48] Normalizacja nastroju w depresji oznacza nie tylko poprawę samopoczucia i jakości życia, ale ma także korzystny wpływ na przebieg leczenia schorzenia somatycznego, zmniejsza ryzyko niektórych powikłań, a niekiedy przyczynia się znacząco do wydłużenia życia.

## Piśmiennictwo

1. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 1998
2. Kessler R, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K, Rush A, Walters E, Wang P. Depressive disorder results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) JAMA 2003;289:3095-3105
3. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson 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;21:655-679
4. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: Epidemiology. W: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (ed): Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2009, s. 1645-1653
5. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1498–1504
6. Kessler R, Akiskal H, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Jin R, Merikangas K, Simon G, Wang P. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. Am J Psychiatry 2006;163:1561-1568
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
8. Rush A. The varied clinical presentations of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2007; 68 (suppl 8): 4–10
9. Taylor A, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders J Affect Disord 2008;105:1-14
10. Gold P, Chrousos G. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Mol Psychiatry 2002;7:254–275
11. Fava M, Alpert J, Carmin C, Wisniewski S, Trivedi M, Biggs M, Shores-Wilson K, Morgan D, Schwartz T, Balasubramani G, Rush J. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. Psychol Med 2004;34: 1299–1308
12. Flint A, Rifat S. Two-year outcome of elderly patients with anxious depression. Psychiatry Res 1997;66:23–31
13. Ohayon M, Schatzberg A. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. Am J Psychiatry 2002;159:1855–1861
14. Fleming S, Blasey C, Schatzberg A. Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and metaanalysis. J Psychiatr Res 2004;38: 7–35
15. Belanoff J, Kalezhan M, Sund B, Fleming-Ficek S, Schatzberg A. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. Am J Psychiatry 2001;158:1612–1616
16. Akiskal H. Mood disorders: Clinical features. W: Sadock B, Sadock V, Ruiz P (red): Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2009, s. 1693-1733
17. Anisman H, Ravindran A, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. Mol Psychiatry 1994;4:182–188
18. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. J Affect Disord 2002;72:125–138
19. Kielholz P. Ambulante Behandlung der depressiven Zustandsbilder. w: Aimanach für die ärztliche Fortbildung 1964/65 s.279, J. F. Lehmanns Verlag, München 1965
20. Nuyen J, Volkers AC, Verhaak PF, Schellevis FG, Groenewegen PP, van den Bos GA. Accuracy of diagnosing depression in primary care: the impact of chronic somatic and psychiatric co-morbidity. Psychol Med 2005;35:1185-1195
21. Kendler K, Gardner C, Fiske A, Gatz M. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. Arch Gen Psychiatry 2009;66:857-863
22. Drózd W, Wojnar M, Araszkiewicz A, Nawacka-Pawlaczyk D, Urbański R, Ćwiklińska-Jurkowska M, Rybakowski J. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Wiad Lek 2007;60:109-113
23. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA i wsp. Depression and Coronary Heart Disease. Circulation 2008;118:1768-1775
24. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1527–1537
25. Ford D, Mead L, Chang P, Cooper-Patrick L, Wang N, Klag M. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch Intern Med 1998;158:1422-1426
26. Patten S, Williams J, Lavorato D, Campbell N, Eliasziw M, Campbell T. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a National Longitudinal Study. Psychosom Med 2009;71:273–279
27. Gil K, Radziłłowicz P, Zdrojewski T, Pakalska-Korcala A, Chwojnicky K, Piwoński J, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Załuga L, Mielczarek M, Landowski J, Wyrzykowski B. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD Project. Kardiol Pol. 2006;64:464-469
28. Baune B, Neuhauser H, Ellert U, Berger K. The role of the inflammatory markers ferritin, transferrin and fibrinogen in the relationship between major depression and cardiovascular disorders – The German Health Interview and Examination Survey. Acta Psychiatr Scand 2010; 121:135–142
29. Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. J Affect Disord 2009;116:88–92
30. Katon W, Lin E, Von Korff M i wsp. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. N Engl J Med 2010;363:2611-2620
31. Lespérance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA. 2007;297:367–379
32. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine

- CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288:701–709
33. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS; ENRICHD Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:792–798
  34. Davies SJC, Jackson PR, Potokar J, Nutt DJ. Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease. *BMJ* 2004;328:939–943
  35. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383–2390
  36. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):317-329
  37. Egede LE. Effect of depression on self-management behaviors and health outcomes in adults with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:235–243
  38. van Dooren FEP, Nefs G, Schram MT, Verhey FRJ, Denollet J i wsp. Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e57058. doi:10.1371/journal.pone.0057058
  39. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306(11):1241-1249
  40. Robinson RG, Adams HP. Selective serotonin-reuptake inhibitors and recovery after stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):110-111
  41. Hu LY, Shen CC, Hu YW, Chen MH, Tsai CF, Chiang HL, Yeh CM, Wang WS, Chen PM, Hu TM, Chen TJ, Su TP, Liu CJ. Hyperthyroidism and risk for bipolar disorders: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2013; 8(8):e73057. doi: 10.1371/journal.pone.0073057
  42. Wolkowitz OM, Rothschild AJ. Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice. 1st edition. Washington, DC, USA: American Psychiatric; 2003
  43. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M i wsp. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:500–505
  44. Sherwood Brown E. Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory, and the Hippocampus. *Glucocorticoids and Mood: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009;1179:41–55
  45. Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Forns X, Langohr K, Solà R, Vieta E, Martín-Santos R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(8):1128-1138
  46. Nkogho Mengue PG, Abdous B, Berbiche D, Preville M, Voyer P. [Benzodiazepine dependence and the risk of depression and anxiety disorders: Seniors' health study.] *Encephale*. 2013 Jun 27. pii: S0013-7006(13)00095-X. doi: 10.1016/j.encep.2013.04.011. [Epub ahead of print]
  47. Sun Y, Evans J, Russell B, Kydd R, Connor B. A benzodiazepine impairs the neurogenic and behavioural effects of fluoxetine in a rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology*. 2013 ;72:20-28
  48. Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 3. Art. No.: CD007503. DOI: 10.1002/14651858.CD007503.pub2