

Praca pogładowa*Review*

DOMINIKA DUDEK, MARCIN SIWEK

Rola układu dopaminergicznego w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych*The role of dopaminergic system in pathogenesis of depressive disorders*

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki UJ CM w Krakowie

STRESZCZENIE

Celem niniejszego artykułu było omówienie roli układu dopaminergicznego w patogenezie oraz leczeniu zaburzeń depresyjnych. Rosnąca liczba danych – zarówno pochodzących z badań eksperymentalnych jak i klinicznych wskazuje, że dopamina może odgrywać równie istotną rolę w patofizjologii depresji co serotonina, czy noradrenalina. Długoterminowe podawanie leków przeciwdepresyjnych (LPD) prowadzi do nasilenia przekąźnictwa dopaminergicznego i zwiększenia wrażliwości postsynaptycznych receptorów D2/D3, zwłaszcza w takich strukturach jak jądro półleżące, czy kora przedczołowa. Substancje o działaniu dopaminergicznym mogą generować stany maniakalne (np. L-DOPA w przebiegu leczenia choroby Parkinsona), wykazują bezpośredni efekt przeciwdepresyjny (np. bupropion), mają też zdolność do potencjalizacji działania LPD. Do tych ostatnich należą: 1) leki przeciwparkinsonowskie (bromokryptyna kabergolina, pramipexol, amantadyna), 2) psychostymulanty (metylfenidat, amfetamina i jej pochodne), 3) atypowe leki przeciwpsychotyczne o działaniu dopaminergicznym (aripiprazol, amisulprid). Zastosowanie leków o działaniu dopaminergicznym (w monoterapii lub w ramach leczenia kombinowanego) wydaje się szczególnie uzasadnione w przypadku lekooporności oraz w podtypie depresji z anhedonią, brakiem energii, nadmierną sennością, męczliwością i utratą motywacji, dominacją spowolnienia psychoruchowego. Objawy te wynikają prawdopodobnie w dużej mierze z zaburzenia przekąźnictwa dopaminergicznego.

SUMMARY

The aim of this review was to discuss the role of dopaminergic pathways in pathogenesis and treatment of depressive disorders. The growing body of evidence from experimental and clinical studies suggests that dopamine may play an important role in the pathophysiology of depression as serotonin and noradrenaline. Long-lasting administration of antidepressants results in enhancement of dopaminergic transmission and increased activity of postsynaptic D2/D3 receptors, especially in nucleus accumbens and prefrontal cortex. Dopaminergic agents may induce manic switches (e.g. L-DOPA in the treatment of Parkinson disease), have the antidepressant properties (e.g. bupropion) or may augment the efficacy of standard antidepressants (eg. 1. antiparkinsonic drugs: pramipexole, amantadine, bromocriptine, cabergoline; 2. psychostimulants: methylphenidate, amphetamine and derivatives); 3. atypical antipsychotics with dopaminergic properties: aripiprazole, amisulpride). Dopaminergic drugs may be – used in monotherapy or combined treatment – may be a very important alternative in cases of drug-resistance or subtype of depression with predominance of psychomotor retardation, anhedonia, somnolence, decreased energy and lack of motivation. These symptoms may be a result of disturbed dopaminergic neurotransmission.

Słowa kluczowe: depresja, leczenie, dopamina, atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwparkinsonowskie

Key words: depression, treatment, dopamine, atypical antipsychotics, antiparkinsonic drugs

WSTĘP

Etiologia objawów i zespołów depresyjnych ma charakter wieloczynnikowy i mieszczą się w niej zarówno uwarunkowania natury biologicznej, psy-

chologicznej, jak i społecznej. Jednak, od lat pięćdziesiątych XX wieku, ze względu na burzliwy rozwój psychofarmakologii oraz możliwość skutecznego farmakologicznego leczenia zaburzeń depresyjnych szczególnego znaczenia nabrały teorie wiążące

powstawanie depresji z zakłóceniami neuroprze-
kazywania w ośrodkowym układzie nerwowym, po-
czątkowo wywodzące się bezpośrednio z badań nad
mechanizmami działania pierwszych leków prze-
ciwdepresyjnych (LPD), tj. inhibitorów monoami-
nooksydazy (IMAO) oraz leków trójpierścieniowych
(TLPD). Najważniejszym tego przykładem są teorie
monoaminowe, zakładające, że objawy depresyjne
są wynikiem zaburzeń metabolizmu jednej lub wie-
lu amin biogennych w OUN. Teorie te, ewoluując
przez kolejne dziesięciolecia, szczególne znaczenie
przypisywały głównie zaburzeniom transmisji nora-
drenergicznej i/lub serotoninerdycznej. Do najstars-
szych z nich zaliczyć można – mające już wyłącz-
nie znaczenie historyczne – hipotezę Schildkrauta
z 1965 roku, zakładającą, że depresję wywołuje nie-
dobór noradrenaliny w synapsach i analogiczną se-
rotoninową hipotezę depresji Coppena (Zięba i wsp.,
2002; Sadock i wsp., 2003).

W latach siedemdziesiątych coraz częściej zaczę-
to zwracać uwagę na możliwość udziału zaburzeń
przekazywania dopaminergicznego w patogenezie ob-
jawów depresyjnych, a w 1975 roku Randrup sformu-
wał dopaminową koncepcję depresji (Kapur i wsp.,
1992). Zainteresowanie tą kolejną z amin biogennych
wynikało zarówno z danych klinicznych, jak i badań
laboratoryjnych.

Wiadomo było, iż nieselektywne inhibitory mo-
nooksydazy nasilają nie tylko przekazywanie
serotoninerdyczne i noradrenergiczne, ale również
dopaminergiczne, z drugiej strony rezerpina – sub-
stancja znana ze zdolności do generowania obja-
wów depresyjnych – doprowadza w OUN do ubytku
wszystkich trzech wymienionych monoamin
(Willner, 1997). Poza tym od lat obserwowano, iż
u pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona
pojawiają się objawy depresyjne (częstość występo-
wania zaburzeń depresyjnych w tej grupie chorych
w zależności od badań od 40-76%, a rozpowszechnie-
nie dużej depresji szacuje się na 5-10%) (Gor-
czowski i wsp., 2006). Z drugiej strony obserwo-
wano słabe działanie przeciwdepresyjne L-DOPA
oraz możliwość generowania przez ten lek stanów
hipomaniakalnych, pojawiających się u około 1,5%
pacjentów (Goodwin, 1971). Kolejnym pośrednim
dowodem na udział dopaminy w regulacji nastroju
było obserwowane od dawna działanie przeciwde-
presyjne i/lub generowanie objawów hipomaniakal-
nych czy maniakalnych przez inne leki wzmagające
na drodze różnych mechanizmów przekazywanie
dopaminergiczne (bromokryptyna, amantadyna,
metylofenidat, amfetamina i metyloamfetamina)
(Gorcowski i wsp., 2006; Pużyński, 2002).

DOPAMINA W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH I KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH DEPRESJI I LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH

O ile wpływ leków przeciwdepresyjnych na global-
ny poziom dopaminy w OUN jest niewielki, to należy
podkreślić, że większość z nich, niezależnie od pierw-
szoplanowego mechanizmu działania, doprowadza
do znaczącego nasilenia transmisji dopaminergicznej
w wybranych rejonach mózgu – takich jak jądro półle-
żące, czy kora przedczołowa (Willner, 1997; De Mon-
tis i wsp., 1993, 1990). Efekt ten rozwija się powoli,
w przebiegu długotrwałego podawania LPD (SSRI,
TLPD, IMAO), elektrowstrząsów lub deprywacji snu,
jest prawdopodobnie wynikiem zwiększenia wrażliwo-
ści postsynaptycznych receptorów D2/D3 w układzie
mezolimbicznym i w badaniach eksperymentalnych
przejawia się w postaci wzrostu odpowiedzi behawio-
ralnej (głównie aktywności psychomotorycznej) po po-
daniu agonistów D2/D3, takich jak apomorfiną, amfe-
tamina, quinpirol (Willner, 1997; Cadore i wsp., 1991;
D'Aquila i wsp., 2000) oraz wzrostem ekspresji mRNA
receptorów D3 na terenie jądra półleżącego (Dunlop
i wsp., 2007; Lammers i wsp., 2000). Z drugiej strony,
jednym z typowych efektów obserwowanych u szczu-
rów w modelu chronicznego stresu jest spadek liczby
receptorów D2/D3 w przodomózgowiu limbicznym,
jądrze półleżącym i jądrze ogoniastym oraz spadek
aktywności dopaminergicznej w tych strukturach,
ulegający całkowitemu odwróceniu po długotrwałym
podawaniu TLPD, mianseryny czy SSRI (Dunlop
i wsp., 2007; Papp i wsp., 1994). W modelu wyuczo-
nej bezradności także dochodzi do rozwoju niedoboru
dopaminy w obrębie jądra ogoniastego i półleżącego,
czemu można zapobiegać poprzez podawanie agoni-
stów dopaminergicznych (Anisman i wsp., 1979). Co
również warto odnotowania, w teście wymuszonego
pływania u szczurów, skuteczność agonistów D2/D3
jest porównywalna do LPD, a działanie leków prze-
ciwdepresyjnych, nawet jeśli podawane były dłu-
gotrwale, może zostać osłabione lub zniesione po zasto-
sowaniu antagonistów dopaminergicznych (Willner,
1997; Dunlop i wsp., 2007). Wszystkie te wyniki su-
gerują, że receptory D2/D3, zwłaszcza te znajdujące
się w jądrze półleżącym, mogą stanowić ostateczny
punkt docelowy dla leków przeciwdepresyjnych (bez
uwagi na mechanizm ich działania) w zakresie ich
wpływu na aktywność psychomotoryczną w przebie-
gu długotrwałego leczenia. Pobudzenie transmisji do-
paminergicznej odbywa się prawdopodobnie poprzez
synapsy serotoninerdyczne i noradrenergiczne zloka-
lizowane w ciele migdałowatym, korze przedczoł-

wej oraz hipokampie, z których to miejsc odchodzą projekcje glutaminianergiczne kierujące się do neuronów dopaminergicznych jądra półleżącego. Fakt, iż większość LPD nie ma bezpośredniej aktywności dopaminergicznej, a ich wpływ na to przekąźnictwo ma charakter pośredni i jest wynikiem tego wieloetapowego łańcucha oddziaływań, może stanowić jedno z wytłumaczeń zarówno dla obserwowanej w praktyce klinicznej typowej latencji działania przeciwdepresyjnego, jak i niewystarczającej skuteczności LPD (Willner, 1997; Cador i wsp., 1991).

Ponadto z badań na zwierzętach wynika, że chroniczne podawanie LPD doprowadza do: 1) desensytyzacji dopaminergicznych autoreceptorów presynaptycznych, co skutkuje odhamowaniem przekąźnictwa dopaminergicznego w przodomózgowiu, 2) spadku liczby postsynaptycznych receptorów D1, związanych z cAMP (De Montis i wsp., 1990, 1993; Maj i wsp., 1989; Maj, 1990).

W dotychczasowych badaniach laboratoryjnych u pacjentów cierpiących na depresję wykazywano między innymi podwyższenie stężenia dopaminy (Gjerris i wsp., 1987) oraz obniżenie stężenia jej głównego metabolitu – kwasu homowanilinowego (HVA) – w płynie mózgowo-rdzeniowym, pozostające w odwrotnej korelacji z nasileniem depresji mierzonym skalą depresji Hamiltona (Sher i wsp., 2003; Roy i wsp., 1985). Ponadto według niektórych doniesień obniżony poziom HVA w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) może stanowić predyktor pozytywnej odpowiedzi na leczenie. Redukcję stężenia dopaminy w surowicy, oraz HVA w PMR i moczu wykrywano u pacjentów po dokonaniu próby samobójczej (Engström i wsp., 1999; Roy i wsp., 1992, 1989). Badania post-mortem również wskazują na zmiany zawartości dopaminy i HVA, zarówno w PMR, jak i obszarach mózgu związanych z regulacją nastoju i motywacją u osób, które wcześniej chorowały na depresję (Dunlop i wsp., 2007; Papakostas, 2006).

Ciekawych wyników dostarczają również badania neuroobrazowe. W jednym z nich u pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji, przy pomocy funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, oceniano aktywność obszarów związanych z układem nagrody po podaniu dextro-amfetaminy. Zaobserwowano, że duże nasilenie depresji u osób do tej pory nieleczonych wiązało się z istotnie większą, w porównaniu do pacjentów o umiarkowanym nasileniu objawów, odpowiedzią na „nagradzający” efekt dextro-amfetaminy, w takich regionach jak: brzuszno-boczna kora przedczołowa, kora oczodołowa, jądro ogoniaste, czy skorupa. Możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska wydaje się być redukcja wydzielania dopaminy u osób z ciężką

depresją, wynikająca z mechanizmów kompensacyjnych, na przykład up-regulacji postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych lub zmian aktywności transportera dopaminy (Tremblay i wsp., 2005).

Badania przeprowadzone za pomocą SPECT i PET, dostarczyły niejednoznacznych rezultatów. W większości z nich wykazywano jednak wzrost aktywności receptorów D2 w pądkowiu u pacjentów odpowiadających na leczenie i spadek wiązania receptorów D2 w przypadku lekooporności (SPECT) (D’Haenen i wsp., 1994; Shah i wsp., 1997; Ebert i wsp., 1996; Klimke i wsp., 1999; Parsey i wsp., 2001) oraz zmiany aktywności transportera dopaminy (PET) (Martinot i wsp., 2001; Mayer i wsp., 2001).

Badania genetyczne, także przynoszą dowody na powiązanie etiopatogenezy i symptomatologii depresyjnej z układem dopaminergicznym. U osób cierpiących na depresję jednobiegunową stwierdzono między innymi częstsze występowanie niektórych wariantów receptorów dopaminergicznych D3 lub D4 (Dikeos i wsp., 1999; Manki i wsp., 1996). Ponadto polimorfizm transportera dopaminy typu 1 (DAT1) wydaje się być jednym z istotnych determinantów szybkości i jakości odpowiedzi terapeutycznej na LPD. Przykładowo Kirchneier i wsp. (2007) zaobserwowali, że obecność genotypu DAT1 9/9 wiąże się z największym ryzykiem braku wczesnej reakcji na SSRI, TLPD, mirtazapinę i wenlafaksynę. Natomiast Lavretski i wsp. (2008) sugerują, że wariant DAT1 10/10 może stanowić endofenotyp specjalnego podtypu depresji w wieku podeszłym, która wiąże się z upośledzeniem funkcji wykonawczych oraz bardzo dobrą odpowiedzią na dołączenie do SSRI leków dopaminergicznych takich jak metylofenidat. Coraz więcej doniesień wskazuje na udział polimorfizmu genu COMT w mechanizmach odpowiedzi terapeutycznej (Arias i wsp., 2006). W badaniu Baune i wsp. (2008) obecność genotypu COMT 158 val/val wiązała się z istotnym ryzykiem gorszej odpowiedzi na LPD po 4-6 tygodniach leczenia. Odmiennie wyniki uzyskali Szegedi i wsp. (2005), w ich badaniu pacjenci z genotypem met/met w porównaniu do osób z genotypem met/val i val/val charakteryzowali się gorszą reakcją na mirtazapinę.

SZLAKI DOPAMINERGICZNE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO ORAZ ICH POTENCJALNY UDZIAŁ W POWSTAWANIU OBJAWÓW DEPRESYJNYCH

Układ dopaminergiczny ośrodkowego układu nerwowego utworzony jest przez około 900 000 neuronów, których projekcje tworzą cztery główne szlaki: **1) nigrostriatalny, 2) mezokorykalny, 3) mezolimbicz-**

Tabela 1. Receptory dopaminowe ośrodkowego układu nerwowego. Na podstawie: Dunlop i Nemeroff (2007), Missale i wsp. (1998), Kleinrok (1996)

Rodzina receptorowa	D1		D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Podtyp receptora					
Wpływ na aktywność drugiego przekaźnika (cAMP)	↑	↑	↓	↓	↓
Lokalizacja w obrębie synapsy	Post	Post	Pre Post	Post	Post
Lokalizacja w obrębie OUN	prążkowie, wzgórze, kora przedczołowa	prążkowie, wzgórze, hipokamp	prążkowie, przysadka	prążkowie, wyspy Calleya	kora przedczołowa, śródmózgowie, podwzgórze, hipokamp

Post – lokalizacja postsynaptyczna

Pre – lokalizacja presynaptyczna

ny, 4) guzowo-lejkowy. Charakterystykę receptorów układu dopaminergicznego przedstawia tabela 1.

Droga nigrostriatalna rozpoczyna się w neuronach części zbitej istoty czarnej i biegnie do różnych okolic prążkowie. Jest ona częścią układu pozapiramidowego i ma zasadnicze znaczenie dla kontroli, planowania i wykonywania czynności ruchowych. Droga nigrostriatalna odgrywa także ważną rolę w działaniu funkcji poznawczych. Projekcja mezkortykarna bierze początek w polu brzusznej nakrywki i biegnie do kory limbicznej (kora śródwchowa, dolno-przyśrodkowa część kory płata czołowego, kora zakrętu obręczy). Jest ona odpowiedzialna za takie elementy funkcji poznawczych jak koncentracja oraz pamięć operacyjna i funkcje wykonawcze. Szlak mezolimbiczny również rozpoczyna się w rejonie nakrywki brzusznej, kierując się następnie do takich struktur układu limbicznego jak: jądro półleżące, jądro boczne przegrody, hipokamp, czy ciało migdałowate. Szlak ten związany jest z regulacją emocji, a także z procesami motywacyjnymi i doświadczaniem przyjemności i nagrody, a jego nadmierna aktywność wiąże się z powstawaniem omamów słuchowych i urojeń. Droga guzowo-lejkowa biegnie z jądra łukowatego i jąder brzusznych podwzgórze do przysadki mózgowej, gdzie reguluje sekrecję prolaktyny i hormonu wzrostu. Blokada tego szlaku prowadzi do hiperprolaktynemii, objawiającej się zaburzeniami miesiączkowania, dysfunkcjami seksualnymi (w tym spadkiem libido), mlekotokiem (Dunlop i wsp., 2007; Stahl, 2004; Vetulani, 2002; Narkiewicz, 2003).

Poza czterema głównymi szlakami wspomnianymi należy również o dopaminergicznych **połączeniach wewnątrzpodwzgórzowych**, biorących początek w strefie niepewnej i kierujących się do jąder podwzgórze i ciała migdałowatego, a zaangażowanych w regulację zachowań seksualnych (Dunlop i wsp., 2007).

Z powyższych informacji wynika, iż prawidłowa czynność szlaków dopaminergicznych w OUN od-

powiedzialna jest między innymi za takie elementy szeroko pojętego stanu afektywnego i emocjonalnego człowieka jak: motywacja do aktywności, sprawność (szybkość) psychomotoryczna, koncentracja, poszukiwanie przyjemności i zdolność do odczuwania przyjemności, a także aktywność seksualna. Ponadto wykazano, że globalna aktywność dopaminergiczna mierzona aktywnością metabolitów jest związana z subiektywnym stanem dobrego samopoczucia oraz poziomem ekstrawersji (Dunlop i wsp., 2007; Burgdorf i wsp., 2006). Z drugiej strony można wnioskować, iż niedobór aktywności dopaminergicznej w mózgu może być odpowiedzialny za występowanie niektórych objawów depresyjnych lub nawet tworzyć pewien podtyp zaburzeń depresyjnych charakteryzujący się – poza obniżeniem nastroju – utratą zainteresowań, entuzjazmu i zaufania do samego siebie, nadmierną koncentracją na sobie, anhedonią, brakiem motywacji i energii, poczuciem zmęczenia, nasilonymi zaburzeniami funkcji poznawczych (Dunlop i wsp., 2007; Papakostas, 2006). Warto zauważyć, że objawy te w przebiegu depresji są bardzo powszechne. W badaniu populacyjnym Depression Research in European Society II, obejmującym analizę grupy 1884 osób z diagnozą depresji, utrata energii, męczliwość i brak chęci do działania występowały w 73% przypadków. Utrata motywacji/apatia oraz utrata zainteresowań dotyczyły odpowiednio 39% i 37% pacjentów i często były opisywane jako główne objawy będące przyczyną zgłoszenia się do lekarza (Tylee i wsp., 1999).

IMPLIKACJE TERAPEUTYCZNE

Biorąc pod uwagę sugerowany udział poszczególnych monoamin w regulacji nastroju i zachowania (tabela 2.) profil objawów, potencjalnie zależnych

od dysfunkcji dopaminergicznej, nie pokrywa się w pełni z profilem działania najczęściej stosowanych w depresji leków serotoninerdycznych i wymagałyby zastosowania preparatów o działaniu dopaminergicznym i/lub noradrenergicznym (Dunlop i wsp., 2007; Nutt i wsp., 2007). Związek niektórych objawów depresyjnych z zaburzeniami funkcji szlaków dopaminergicznych, przy jednoczesnym braku bezpośredniego wpływu większości leków przeciwdepresyjnych na przewodność dopaminergiczną (nieliczne LPD wpływające bezpośrednio na transmisję dopaminergiczną przedstawia tabela 3.), może stanowić wytłumaczenie dla obserwacji, według których objawy zmęczenia lub utraty energii i utraty zainteresowań są z reguły trudniejsze do leczenia od pozostałych, oraz mogą być czynnikami ryzyka złego rokowania długoterminowego i predyktorami chroniczności objawów depresyjnych, czy też braku remisji (Dunlop i wsp., 2007; Nutt i wsp., 2007; Moos i wsp., 1999; Spijker i wsp., 2001). W tej sytuacji wydaje się, że uzasadnioną formą zapobiegania lub przełamania oporności na leczenie może być zastosowanie LPD, mających wpływ na przewodność dopaminergiczną, lub dołączanie innych substancji wykazujących aktywność dopaminergiczną.

Wśród tych pierwszych na szczególną uwagę zasługuje bupropion – inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (Stahl, 2004; Pużyński, 2005). Badania kontrolowane dowodzą, iż skuteczność tego leku – zarówno w zakresie wskaźników generowanych odpowiedzi terapeutycznych i remisji, jak i zapobiegania nawrotom depresji – jest porównywalna do leków z grupy SSRI (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, s-citalopram) i wenlafaksyny (Clayton i wsp., 2006; Coleman i wsp., 2001; Croft i wsp., 1999; Kavoussi i wsp., 1997; Papakostas i wsp., 2007; Thase i wsp., 2006, 2005; Wiehs i wsp., 2002, 2000). Z drugiej strony, z dotychczasowych badań i przeprowadzonych metaanaliz wynika, iż bupropion wykazuje przewagę nad lekami z grupy SSRI w takich aspektach jak: aktywność seksualna (Clayton i wsp., 2006; Coleman i wsp., 2001; Croft i wsp., 1999; Thase

i wsp., 2006), normalizacja szybkości psychomotorycznej i czasu reakcji (Gualtieri i wsp., 2007), a przede wszystkim redukcja nadmiernej senności i męczliwości u pacjentów z diagnozą dużej depresji (Papakostas i wsp., 2006). Obserwacje te wydają się uzasadniać podejmowane ostatnio próby zastosowania bupropionu w zespole chronicznego zmęczenia, a także w przypadkach uporczywego uczucia zmęczenia i braku energii towarzyszącego terapii interferonami i chemioterapii przeciwnowotworowej (Goodnick i wsp., 1992; Moss i wsp., 2006; Raison i wsp., 2005). Zastosowanie bupropionu wydaje się również wartą rozważenia opcją w przypadku lekooporności depresji. Rush i wsp. (2006) wykazali, że zamiana, dotychczas nieskutecznego, citalopramu na bupropion (w dawce maksymalnej 400 mg/dz.) daje takie same szanse na uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej jak zamiana citalopramu na wenlafaksynę w dawce do 375 mg/dz. lub sertralinę (maksymalna dawka 200 mg/dz.). Analiza wyników badania STAR*D dowodzi ponadto użyteczności bupropionu jako leku potencjalizującego w terapii kombinowanej. W badaniu tym dołączenie bupropionu w dawce do 400 mg/dz. do nieskutecznej terapii citalopramem wiązało się z lepszą tolerancją leczenia oraz istotnie większą redukcją nasilenia objawów depresyjnych niż w przypadku dołączania do citalopramu buspironu. Pomiędzy obydwojma strategiami potencjalizacyjnymi nie wykazano natomiast istotnych różnic pod względem odsetka pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi terapeutycznej lub remisji (Trivedi i wsp., 2006).

Do substancji wykazujących aktywność dopaminergiczną, których dołączenie może stanowić metodę potencjalizacji efektu przeciwdepresyjnego, zaliczyć należy: 1) leki przeciwparkinsonowskie (bromokryptyna kabergolina, pramipeksol, amantadyna), 2) psychostymulanty (metylfenidat, amfetamina), 3) atypowe leki przeciwpsychotyczne o działaniu dopaminergicznym (aripiprazol, sulpiryd, amisulprid).

Aktywność potencjalizującą **bromokryptyny**, stosowanej zarówno w niskich (5 mg/d.), jak i wysokich dawkach (7,5-52,5) mg, mogą sugerować opisy przy-

Tabela 2. Sugerowana rola neuroprzeźniaków monoaminergicznych w regulacji nastroju i zachowania – na podstawie Stahl (2003, 2004) – zmodyfikowane

Dopamina	Serotonina	Noradrenalina
Zainteresowanie	Zainteresowanie	Zainteresowanie
Nastój	Nastój	Nastój
Uwaga/koncentracja	Lęk	Lęk
Motywacja	Obsesje – kompulsje	Czułość
Przyjemność/nagroda	Fobie	Aktywność psychomotoryczna
Aktywność psychomotoryczna	Zaburzenia łaknienia	Energia/męczliwość
Energia/męczliwość		

Tabela 3. Leki przeciwdepresyjne wykazujące działanie dopaminergiczne – na podstawie: Puzyński (2005), Schatzberg A F, Nemeroff (2006)

Lek	Szacowany wpływ na przekąźnictwo		
	NA	5HT	DA
amitryptylina	+++	+++	+
amoksapina	+++	+	+
trimipramina	+	+	+
wenlafaksyna	++	+++	+
sertralina	0/+	++++	0/+
bupropion	+	0/+	++

padków oraz jedno badanie, obejmujące 6 pacjentów z wysokim stopniem lekooporności (Inoue i wsp., 1996; Kondo i wsp., 2003; Wada i wsp., 2001). Aktywność wzmacniająca leczenie przeciwdepresyjne **kabergoliny** sugerują opisy dwóch przypadków jej skutecznego połączenia z milnacipranem (Takahashi i wsp., 2003). Spośród wszystkich leków antyparkinsonowskich zdolność **pramipeksolu** (agonisty receptorów D2/D3) do potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego wydaje się być najlepiej udokumentowana. Poza obserwacjami naturalistycznymi, przeprowadzono do tej pory kilka randomizowanych badań kontrolowanych obejmujących niewielkie grupy pacjentów z rozpoznaniem depresji jednobiegunowej i/lub dwubiegunowej, w których pramipeksol dołączany do dotychczasowego nieskutecznego leczenia przeciwdepresyjnego wykazał przewagę nad placebo (Goldberg i wsp., 2004; Lattanzi i wsp., 2002; Zarate i wsp., 2004). Poza tym jedno badanie wskazuje na potencjalną zdolność pramipeksolu do podtrzymywania uzyskanej przy jego pomocy remisji w depresji lekoopornej (Cassano i wsp., 2004). U cierpiących na depresję pacjentów z chorobą Parkinsona pramipeksol stosowany w monoterapii wykazuje się skutecznością przeciwdepresyjną oraz zdolnością do redukcji anhedonii oraz spowolnienia motorycznego (Barone i wsp., 2006; Lemke i wsp., 2006).

Na uwagę – wśród leków antyparkinsonowskich – zasługuje również **amantadyna** – lek o licznych mechanizmach działania, mogących tłumaczyć jego właściwości potencjalizujące. Sugeruje się, iż amantadyna długotrwale podawana z imipraminą wywołuje *up*-regulację receptorów dopaminergicznych D₂ oraz D₃, co ma być odpowiedzialne za synergizm działania tych substancji (Rogóż i wsp., 2003). W Klinice Psychiatrii Dorosłych w Krakowie, w grupie 12 pacjentów z epizodem depresyjnym opornym na co najmniej 2 wcześniejsze terapie oraz brakiem istotnej reakcji na sześciotygodniowe leczenie imipraminą, dołączano amantadynę w dawce 100-150 mg/dobę. Po 6 tygo-

dniach terapii kombinowanej zaobserwowano istotną statystycznie redukcję nasilenia objawów depresyjnych mierzonych Skalą Depresji Hamiltona oraz Inwentarzem Depresji Becka, w stosunku do punktu początkowego, a czterech pacjentów spełniło kryteria odpowiedzi terapeutycznej (Rogóż i wsp., 2004). W innym badaniu, przeprowadzonym przez Stryjera i wsp. (2003) dołączenie amantadyny do dotychczasowego, nieskutecznego leczenia przeciwdepresyjnego (wenlafaksyna, mirtazapina, trazodon, SSRI) wiązało się z wystąpieniem odpowiedzi terapeutycznej u 4 spośród 8 objętych obserwacją pacjentów.

Psychostymulanty – substancje, mające zarówno działanie dopaminergiczne, jak i noradrenergiczne (metylfenidat, amfetamina) – były stosowane w redukcji objawów rezydualnych, apatii, męczliwości i nadmiernej sedacji (Carlson i wsp., 2004; Masand i wsp., 1998; Lavretsky i wsp., 2003). Ponadto zaobserwowano, iż metyfenidat skutecznie przyspiesza wystąpienie efektu przeciwdepresyjnego citalopramu u pacjentów w wieku podeszłym (Lavretsky i wsp., 2003). Zastosowanie w terapii depresji leków psychostymulujących wydaje się być jednak ograniczone ze względu na ryzyko uzależnienia.

Rosnąca liczba doniesień wskazuje na istotną rolę jaką w leczeniu zaburzeń afektywnych, ze szczególnym uwzględnieniem dystymii, może odegrać zastosowanie **amisulpridu** – leku przeciwpsychotycznego, który w niższych dawkach, poprzez blokadę presynaptycznych receptorów D2/D3 indukuje uwolnienie dopaminy i wzmacnia transmisję dopaminergiczną (Stahl, 2004). Zarówno w dotychczasowych badaniach otwartych, jak i kontrolowanych placebo, obejmujących pacjentów z rozpoznaniem dystymii, podwójnej lub dużej depresji wykazywano, iż skuteczność przeciwdepresyjna amisulpridu (50 mg/dz.) jest porównywalna do paroksetyny (20 mg/dz.), sertraliny (50-100 mg/dz.), czy fluoksetyny (20 mg) (Rocca i wsp., 2002; Cassano i wsp., 2002; Amore i wsp., 2001; Smeraldii i wsp., 1998). W pojedynczych badaniach

zaobserwowano ponadto, że leczenie dystymii przy pomocy kombinacji amisulpridu + paroksetyna w porównaniu z paroksetyną stosowaną w monoterapii skutkuje bardziej znaczącą poprawą funkcjonowania społecznego pacjentów (Rocca i wsp., 2002), a zastosowanie amisulpridu w dużej depresji odpornej na leczenie daje istotnie większą niż w przypadku leczenia fluoksetyną poprawę aktywności psychomotorycznej (Smeraldi i wsp., 1998).

Liczne badania otwarte, obejmujące pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji odpornej na leczenie (w tym jedno dotyczące osób w wieku podeszłym) wskazują, iż dołączenie **aripirazolu** w dawce 15-30 mg/dz. może stanowić bardzo skuteczną metodę potencjalizacji (połączenia z SSRI lub SNRI) lub akceleracji (połączenie z mirtazapiną) efektu przeciwdepresyjnego (Hellerstein i wsp., 2008; Barbee i wsp., 2004; Schüle i wsp., 2007; Rutherford i wsp., 2005; Papakostas i wsp., 2005; Simon i wsp., 2005). Potwierdzają to również wyniki dwóch wieloośrodkowych badań kontrolowanych, w których dołączenie aripirazolu do nieskutecznej terapii za pomocą LPD wiązało się z generowaniem istotnie większych niż w przypadku dołączenia placebo wskaźników odpowiedzi terapeutycznej lub remisji (Marcus i wsp., 2008; Berman i wsp., 2007).

PODSUMOWANIE

Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że obok serotoniny i noradrenaliny dopamina odgrywa istotną rolę w patofizjologii depresji. Długoterminowe leczenie przeciwdepresyjne prowadzi do poprawy przekazywania dopaminergicznego, a substancje o działaniu dopaminergicznym wykazują albo bezpośredni efekt przeciwdepresyjny (np. bupropion), albo zdolność do potencjalizacji działania LPD o innych mechanizmach.

Wydaje się, że w podtypie depresji z dominacją spowolnienia psychoruchowego, anhedonią, nadmierną sennością, męczliwością, utratą motywacji, dysfunkcja dopaminergiczna może odgrywać kluczową rolę.

PIŚMIENNICTWO

- Amore M, Jori MC. AMISERT Investigators. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(6): 317-24.
- Anisman H, Irwin J, Sklar LS. Deficits of escape performance following catecholamine depletion: implications for behavioral deficits induced by uncontrollable stress. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979; 64: 163-170.
- Anisman H, Remington G, Sklar LS. Effect of inescapable shock on subsequent escape performance: catecholamine and cholinergic mediation of response initiation and maintenance. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 61: 107-124.
- Arias B, Serretti A, Lorenzi C, Gastó C, Catalán R, Fañanás L. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *J Affect Disord* 2006; 90(2-3): 251-256.
- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(4): 189-94.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B; Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253(5): 601-607.
- Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K. Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(4): 924-932.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6): 843-853.
- Burgdorf J, Panksepp J. The neurobiology of positive emotions. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30(2): 173-187.
- Cador M, Taylor JR, Robbins TW. Potentiation of the effects of reward-related stimuli by dopaminergic-dependent mechanisms in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104(3): 377-385.
- Carlson PJ, Merlock MC, Suppes T. Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. *Bipolar Disord* 2004; 6: 416-420.
- Cassano GB, Jori MC. AMIMAJOR Group. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(1): 27-32.
- Cassano P, Lattanzi L, Soldani F, Navari S, Battistini G, Gemignani A, Cassano GB. Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up. *Depress Anxiety* 2004; 20(3): 131-138.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(5): 736-746.
- Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther*. 2001; 23(7): 1040-1058.
- Croft H, Settle E Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21(4): 643-658.
- D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 365-373.
- D'Haenen HA, Bossuyt A. Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 128-132.
- De Montis GM, Devoto P, Gessa GL, Meloni D, Porcella A, Saba P, Serra G, Tagliamonte A. Central dopaminergic transmission is selectively increased in the limbic system of rats chronically exposed to antidepressants. *Eur J Pharmacol* 1990; 180(1): 31-35.

20. De Montis MG, Gambarana C, Meloni D, Taddei I, Tagliamonte A. Long-term imipramine effects are prevented by NMDA receptor blockade. *Brain Res* 1993;606(1): 63-67
21. De Montis, Devoto P, Gessa GL, Porcella A, Serra G, Tagliamonte A (1990). Possible role of DA receptors in the mechanism of action of antidepressants. In: *Dopamine and Mental Depression*. Ed: Gessa GL, Serra G. Oxford: Pergamon Press: 147-157.
22. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D, Karadima G, Daskalopoulou EG, Souery D, Mendlewicz J, Vassilopoulos D, Stefanis CN. Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 1999; 9(4): 189-195.
23. Dunlop B.W., Nemeroff C.B.: The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 327-337.
24. Ebert D, Feistel H, Loew T, Pirner A. Dopamine and depression—striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 126: 91-94.
25. Engström G, Alling C, Blennow K, Regnéll G, Träskman-Bendz L. Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide attempters. Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(5): 399-405.
26. Gjerris A, Werdelin L, Rafaelsen OJ, Alling C, Christensen NJ. CSF dopamine increased in depression: CSF dopamine, noradrenaline and their metabolites in depressed patients and in controls. *J Affect Disord* 1987; 13(3): 279-286.
27. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3): 564-566.
28. Goodnick PJ, Sandoval R, Brickman A, Klimas NG. Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1992; 32(9): 834-838.
29. Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA*. 1971, 27; 218(13): 1915-1920.
30. Gorczowski M, Sobów T. Zaburzenia afektywne w zespołach parkinsonowskich. W: Sobow T, Sławek J (red.): *Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona*. Continuo, Wrocław 2006, 151-160.
31. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *MedGenMed* 2007; 9(1): 22.
32. Hellerstein DJ, Batchelder S, Hyler S, Arnaout B, Corpuz V, Coram L, Weiss G. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Aripiprazole as an adjunctive treatment for refractory unipolar depression. 2008; 32(3): 744-750.
33. Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, Sakakibara S, Denda K, Kasahara T, Koyama T. Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 151-153.
34. Kapur S, Mann JJ. Role of the dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32(1): 1-17.
35. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(12): 532-537.
36. Kirchheiner J, Nickchen K, Sasse J, Bauer M, Roots I, Brockmüller JA 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. *Pharmacogenomics J* 2007; 7(1): 48-55.
37. Kleinrok Z. *Dopamina*. W: Kostowski W, Pużyński S (Red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996, 61-80.
38. Klimke A, Larisch R, Janz A, Vosberg H, Müller-Gärtner HW, Gaebel W. Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major depression measured by [123I]IBZM SPECT. *Psychiatry Res* 1999; 90: 91-101.
39. Kondo S, Hayashi H, Eguchi T, Oyama T, Wada T, Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 719-721.
40. Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC, Sokoloff P. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 378-388.
41. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, Pini S, Rucci P, Houck PR, Gemignani A, Battistini G, Bassi A, Abelli M, Cassano GB. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 2002; 4(5): 307-314.
42. Lavretsky H, Kim MD, Kumar A, Reynolds CF 3rd. Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1410-1414.
43. Lavretsky H, Siddarth P, Kumar A, Reynolds CF 3rd. The effects of the dopamine and serotonin transporter polymorphisms on clinical features and treatment response in geriatric depression: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(1): 55-59.
44. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248(1-2): 266-270.
45. Maj J, Papp M, Skuza G, Bigajska K, Zazula M. The influence of repeated treatment with imipramine, (+)- and (-)-oxaprotiline on behavioural effects of dopamine D-1 and D-2 agonists. *J Neural Transm* 1989; 76(1): 29-38.
46. Maj J. (1990) behavioral effects of antidepressant drugs given repeatedly on the dopaminergic system. In: *Dopamine and Mental Depression*. Ed: Gessa GL, Serra G. Oxford: Pergamon Press: 139-146.
47. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, Ono Y, Chiba H, Shintani F, Nakamura M, Yagi G, Asai M. Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord* 1996; 40(1-2): 7-13.
48. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 156-165.
49. Martinot M, Bragulat V, Artiges E, Dolle F, Hinnen F, Jouvent R, Martinot J. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 314-316.
50. Masand PS, Anand VS, Tanquary JF. Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: a case series. *Depress Anxiety* 1998; 7: 89-91.
51. Meyer JH, Kruger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Minifie C, Houle S, Hussey D, Kennedy SH. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* 2001; 12: 4121-4125.
52. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189-225.
53. Moos RH, Cronkite RC. Symptom-based predictors of a 10-year chronic course of treated depression. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187(6): 360-368.
54. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G, Forsyth P. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006; 15(3): 259-267.
55. Narkiewicz O, Moryś J. *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna*. PZWL, Mawszawa, 2003.
56. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonic PL, Carrasco JL, Stahl S. The other face of depression,

- reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007; 21(5): 461-471.
57. Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, Katz JR, Krishen A, Tucker VL. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(12): 1907-1912.
58. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006; 60(12): 1350-1355.
59. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1326-1330.
60. Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(6): 391-402.
61. Papp M, Klimek V, Willner P. Parallel changes in dopamine D2 receptor binding in limbic forebrain associated with chronic mild stress-induced anhedonia and its reversal by imipramine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 115(4): 441-446.
62. Parsey RV, Oquendo MA, Zea-Ponce Y, Rodenhiser J, Kegeles LS, Prapat M, Cooper TB, Van Heertum R, Mann JJ, Laruelle M. Dopamine D2 receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 313-322.
63. Pużyński S. Choroby afektywne nawracające. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Robakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria, Tom 2, Psychiatria Kliniczna*. Wrocław: Urban & Partner, 2002; 343 - 415.
64. Pużyński S. *Leki przeciwdepresyjne*. IPiN, Warszawa, 2005.
65. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19(2): 105-123.
66. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanaldi E, Bogetto F. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord* 2002; 70(3): 313-317.
67. Rocca P, Marchiaro L, Rasetti R, Rivoira E, Bogetto F. A comparison of paroxetine versus paroxetine plus amisulpride in the treatment of dysthymic disorder: efficacy and psychosocial outcomes. *Psychiatry Res* 2002; 112(2): 145-152.
68. Rogóż Z, Dziedzicka-Wasylewska M, Daniel WA, Wojcikowski J, Dudek D, Wrobel A, Zieba A. Effects of joint administration of imipramine and amantadine in patients with drug-resistant unipolar depression. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 735-742.
69. Rogóż Z, Dlaboga D, Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of combined treatment with imipramine and amantadine on the central dopamine D2 and D3 receptors in rats. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 257-270.
70. Roy A, De Jong J, Linnoila M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(7): 609-612.
71. Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(6): 447-450.
72. Roy A, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Ninan P, Paul SM. Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiatry Res* 1985; 15(4): 281-292.
73. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1231-1242.
74. Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, Eisenstadt R, Devanand D, Sackeim H, Roose S. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(10): 986-991.
75. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
76. Schatzberg A F, Nemeroff Ch B. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing, Washington 2006.
77. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Hecht S, Hermisson I, Born C, Häfner S, Nothdurfter C, Rupprecht R. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4-week open-label parallel-group study. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8(2): 112-1122.
78. Shah PJ, Ogilvie AD, Goodwin GM, Ebmeier KP. Clinical and psychometric correlates of dopamine D2 binding in depression. *Psychol Med* 1997; 27: 1247-1256.
79. Sher L, Oquendo MA, Li S, Huang YY, Grunebaum MF, Burke AK, Malone KM, Mann JJ. Lower CSF homovanillic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(9): 1712-1719.
80. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1216-1220.
81. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998; 48(1): 47-56.
82. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Care utilization and outcome of DSM-III-R major depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(1): 19-24.
83. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103(2): 122-130.
84. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*. Cambridge Univ Press, 2004.
85. Stahl SM. *Podstawy farmakologii leków przeciwpsychotycznych i normotymicznych*. Gdańsk, Via Medica, 2004.
86. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej*. Bielsko-Biała: Ośrodek Wydawniczy „Augustyna”, 2003.
87. Stryjer R, Strous RD, Shaked G, Bar F, Feldman B, Kotler M, Polak L, Rosenzwaig S, Weizman A. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 93-96.
88. Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Müller MJ, Kohlen R, Stassen HH, Dahmen N. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. *Pharmacogenomics J* 2005; 5(1): 49-53.
89. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T, Inoue T, Koyama T. Addition of a dopamine agonist, cabergoline, to a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, milnacipran as a therapeutic option in the treatment of refractory depression: two case reports. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 230-232.
90. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(5): 482-488.

91. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, VanMeter S, Harriett AE, Wang Y. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(8): 974-981.
92. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, Herrmann N, Mayberg HS, Hevenor S, Busto UE. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(11): 1228-1236.
93. Trivedi MH, Fava M, Wiśniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1243-1252.
94. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. Identification of depressed patient types in the community and their treatment needs: findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) survey. *DEPRES Steering Committee. Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 153-165.
95. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *DEPRES Steering Committee. Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 139-151.
96. Vetulani J. Podstawy neurobiologii. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J (red.). *Psychiatria. Tom 1, podstawy psychiatrii*. Wrocław: Urban i Partner, 2002, 116-150.
97. Wada T, Kanno M, Aoshima T, Otani K. Dose-dependent augmentation effect of bromocriptine in a case with refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 457-462.
98. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, Metz A. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(9): 753-761.
99. Weihs KL, Settle EC Jr, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(3): 196-202.
100. Willner P. Mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 7-14.
101. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS, Manji HK. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56(1): 54-60.
102. Zięba A, Dudek D. Depresja: patofizjologia, terapia, depresje lekooportne. W: Nowak G (red.). *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2001: 57-65.

Adres korespondencyjny:

Dominika Dudek

Klinika Psychiatrii Dorosłych UJ CM

ul. Kopernika 21 a

31-501 Kraków

tel. (012) 424-87-03, fax (012) 424-87-45

e-mail: dominika.dudek@poczta.fm
