

Zastosowanie buprenorfiny w leczeniu depresji lekoopornej – przegląd wyników badań

The use of buprenorphine in the treatment of drug-resistant depression – an overview of the studies

Bogdan Stefanowski, Anna Antosik-Wójcińska, Łukasz Święcicki

Instytut Psychiatrii i Neurologii, II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych

Summary

There is evidence that the endogenous opioid system in the brain plays an important role in mood regulation, and disturbances in its functioning may lead to the occurrence of depressive disorders. One of the drugs that affect the endogenous opioid system in the CNS is buprenorphine. The article is a review of the studies on the effectiveness of buprenorphine used as an augmentation of antidepressant treatment. The selection of articles was made by browsing the Medline and PubMed databases with the use of key words 'buprenorphine' and 'treatment of drug-resistant depression'. The analysis included thirty one studies. The results indicate that buprenorphine may be effective in drug-resistant depression in a similar manner as other augmentation strategies added to antidepressant treatment. Co-administration of buprenorphine and samidorphan may reduce the risk of addiction without losing the antidepressant effectiveness of buprenorphine. Further methodologically correct studies in this field are needed. In addition to being a partial agonist of the μ receptor, buprenorphine is also a potent antagonist of the kappa type opioid receptors. The antagonism of μ receptors alone does not cause antidepressant effects. Antagonism towards kappa receptors may cause antidepressant effects as well as reduce the severity of anhedonia. Depressed patients who do not respond to standard antidepressant treatment may have dysfunctions of the kappa receptor that are similar to opioid addicts.

Słowa kluczowe: buprenorfina, depresja, depresja lekooporna

Key words: buprenorphine, depression, drug-resistant depression

Wstęp

Zaburzenia depresyjne są szeroko rozpowszechnione i stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Z badań epidemiologicznych wynika, że 21% populacji Stanów Zjednoczonych i co najmniej 15% populacji światowej doświadcza depresji w ciągu

życia [1]. Depresja istotnie zwiększa ryzyko śmierci samobójczej. Zaburzenia depresyjne wpływają na przebieg innych przewlekłych chorób, zwiększając zachorowalność i śmiertelność [2, 3]. W świetle przeprowadzonych badań wiadomo, że standardowe metody leczenia farmakologicznego depresji lekami przeciwdepresyjnymi mają ograniczoną skuteczność [4, 5]. Opracowanie nowych metod leczenia depresji lekooportnej jest istotnym problemem, na co wskazują Zarate i wsp. [6]. Ustalono, że blisko 30% pacjentów nie reaguje na standardowe metody leczenia zaburzeń depresyjnych [7]. Terapia elektrowstrząsowa pozwala na uzyskanie reakcji na leczenie u 50–75% pacjentów z tej populacji, natomiast 10–20% pacjentów nie reaguje na leczenie [8].

Do lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku jedną z podstawowych metod leczenia melancholii było podawanie opium [9]. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów monoaminooksydazy oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych spowodowało znaczne ograniczenie użycia opiatów w leczeniu depresji. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie wpływem dysfunkcji układu opioidowego na powstawanie zaburzeń depresyjnych. Istnieją dowody wskazujące na to, że endogenny układ opioidowy w mózgu odgrywa ważną rolę w regulacji nastroju [10], a zaburzenia jego funkcjonowania mogą prowadzić do występowania zaburzeń depresyjnych [11]. Agonizm wobec receptorów opioidowych typu μ prowadzi do uwalniania zarówno serotoniny, jak i dopaminy, co może wywoływać działanie przeciwdepresyjne. Badania dystrybucji receptorów w OUN ujawniły, że receptory opioidowe są gęsto rozmieszczone w obszarach korowych i podkorowych, które biorą udział w odpowiedzi na stres i integracji istotnych sygnałów emocjonalnych [12]. Opioidy, poprzez pełną aktywację receptorów μ , działają przeciwbólowo i wykazują działanie psychoaktywne.

Jednym z leków oddziałujących na endogenny układ opioidowy w OUN jest buprenorfina, która ma dobrze poznaną skuteczność w leczeniu bólu. Wykazuje częściowy agonizm wobec receptorów typu μ , cechuje się niezwykle wysokim powinowactwem i powolną dysocjacją od receptorów opioidowych [13]. Lek ten został zatwierdzony przez amerykański Departament ds. Żywności i Leków (FDA) w 2002 roku do leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych. Dowiedziono, że buprenorfina redukuje objawy odstawienne oraz zmniejsza ryzyko ponownego nadużywania narkotyków.

Buprenorfina jest półsyntetyczną pochodną tebainy, alkaloidu opium. Silniej niż morfina wiąże się z receptorem opioidowym typu μ , ale wykazuje mniejszą aktywność wewnętrzną. Lek ten dobrze rozpuszcza się w tłuszczach, w 96% wiąże się z białkami osocza. Cechuje się małą dostępnością biologiczną po podaniu doustnym ze względu na inaktywację w jelitach i wątrobie, dlatego podaje się go podjęzykowo, domięśniowo oraz przezskórnie (forma transdermalna). Jego dostępność biologiczna wynosi 55–90%. Lek dobrze przenika do OUN. Początek działania po podaniu *i.m.* następuje po 5–10 minutach, *s.l.* – po 10–20 minutach. Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie do N-dealkilobuprenorfiny (norbuprenorfiny) i metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym. Jest wydalana w $\frac{2}{3}$ w postaci niezmięnionej z kałem i w $\frac{1}{3}$ w postaci metabolitów z moczem. Specyfika działania buprenorfiny polega na długim czasie dysocjacji z receptora opioidowego. Wskazania rejestracyjne do stosowania buprenorfiny w Polsce obejmują: zwalczanie silnego bólu ostrego i przewlekłego w okresie

okołooperacyjnym, bólu w przebiegu zawału mięśnia sercowego oraz bólu w przebiegu chorób nowotworowych (postać transdermalna i tabletki podjęzykowe). Ponadto lek ten jest zarejestrowany w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia farmakologicznego, społecznego i psychologicznego u osób dorosłych (tabletki podjęzykowe). Przeciwwskazania do stosowania buprenorfiny to: ciężka niewydolność oddechowa, ciężka niewydolność wątroby, ostre upojenie alkoholowe, *delirium tremens* [14].

Buprenorfina oprócz tego, że jest częściowym agonistą receptora μ , jest również silnie działającym antagonistą receptorów opioidowych typu kappa [15]. Wykazuje też powinowactwo do receptorów opioidowych typu delta (δ) (antagonizm), co jednak w świetle przeprowadzonych dotychczas badań nie wiąże się z działaniem przeciwdepresyjnym. Stwierdzono, że większość objawów zespołu odstawiennego opioidów jest spowodowana nadaktywnością receptorów typu kappa. Inne leki opioidowe wykazują słaby efekt antagonistyczny wobec receptorów kappa. Antagonizm wobec receptorów typu kappa może wywoływać działanie przeciwdepresyjne, wpływając na redukcję nasilenia anhedonii. Ujawniono, że zwiększenie aktywności receptorów kappa jest związane z działaniem depresjogennym zarówno u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych, jak i u osób w populacji ogólnej [16]. Małe dawki buprenorfiny mogą wykazywać działanie przeciwdepresyjne u pacjentów, którzy nie uzyskali reakcji na leczenie z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Działanie to rozpoczyna się w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia, podobnie jak w wypadku ketaminy [17]. Wysłunięto hipotezy, zgodnie z którymi buprenorfina może mieć działanie przeciwdepresyjne przez antagonizm wobec receptorów typu kappa lub przez zmianę podstawowego tonusu endogenego receptora μ . Sam antagonizm wobec receptorów μ nie powoduje działania przeciwdepresyjnego [18]. Być może u chorych na depresję, którzy nie reagują na standardowe leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, występują podobne dysfunkcje receptora kappa jak u osób uzależnionych od opioidów. Wciąż nie jest jasne, czy buprenorfina wpływa na stężenie BDNF (neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego). Potencjalny wpływ buprenorfiny na wzrost ekspresji BDNF wymaga dalszych badań [19].

W niniejszej pracy zawarto przegląd wyników najnowszych badań oceniających wpływ buprenorfiny na leczenie depresji lekoopornej jako terapii dodanej do leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. W tym celu przeszukano bazy danych Medline oraz PubMed z wykorzystaniem słów kluczowych „buprenorfina” oraz „leczenie depresji lekoopornej”. Uwzględniano publikacje, które ukazały się w latach 1980–2017, przy czym do analizy włączono badania przeprowadzone na ludziach oraz opublikowane w języku angielskim. Znaleziono łącznie 71 rekordów. Lista publikacji została ręcznie przeszukana przez dwóch recenzentów. Z 71 publikacji 40 zostało wykluczonych, w analizie pominięto powtórzenia i prace nieodnoszące się do tematu. Do analizy ostatecznie włączono 31 badań oceniających wpływ skuteczności leczenia buprenorfiną jako augmentacji leczenia depresji.

Wyniki

W badaniach obserwacyjnych wykazano, że leczenie opioidami o działaniu agonistycznym wobec receptorów μ jest związane ze znaczącą i szybką poprawą stanu psychicznego – w badaniach tych brali udział również pacjenci z depresją lekooporną. Emrich i wsp. [20] już w 1980 roku przeprowadzili badanie obserwacyjne, w którym wykazali działanie przeciwdepresyjne buprenorfiny podawanej w małych dawkach. Do badania włączono 10 pacjentów, u których nie uzyskano poprawy stanu psychicznego w wyniku wdrożonej poprzednio kuracji lekami przeciwdepresyjnymi.

W kolejnych latach przeprowadzono kilka badań obserwacyjnych, które potwierdziły działanie przeciwdepresyjne różnych leków opioidowych [21–23]. Działanie przeciwdepresyjne tej grupy leków wykazano również u pacjentów z rozpoznaniem osobowości chwiejnej emocjonalnie [24], a także u osób uzależnionych od opioidów poddanych terapii metadonem [25]. Próby stosowania środków opioidowych jako leków o działaniu przeciwdepresyjnym były jednak w kolejnych dekadach rzadkie. Działanie przeciwdepresyjne buprenorfiny było przedmiotem przeprowadzonego w 2006 roku przez Gera i wsp. [26] badania obserwacyjnego i kolejnego badania, z 2008 roku autorstwa Nyhuisa i wsp. [27]. W badaniu Nyhuisa i wsp. podawano niską dawkę buprenorfiny w monoterapii przez 7 dni u 6 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem depresji lekoopornej. Kolejne badanie obserwacyjne zostało zrealizowane przez Karpa i wsp. [28]. Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci w wieku 50 lat lub starsi z rozpoznaniem depresji lekoopornej. Włączono do niego także 5 pacjentów, którzy nie uzyskali reakcji na leczenie wenlafaksyną w dawkach do 300 mg/d przez 12 tygodni. Brak reakcji na leczenie definiowano jako uzyskanie w skali MADRS (*Skala Oceny Depresji Montgomery-Åsberg*) ≥ 10 punktów. Dodatkowo kryteria włączenia do badania zostały rozszerzone o pacjentów, którzy nie zareagowali na dwie kuracje lekami przeciwdepresyjnymi w dawkach terapeutycznych (10 pacjentów). Badanym podawano buprenorfinę jako augmentację stosowanej w tym czasie standardowej kuracji przeciwdepresyjnej (0,2–1,6 mg/d) przez 8 tygodni. Uzyskano istotną poprawę w skali MADRS – średnia liczba punktów przed badaniem 27,0 ($SD = 7,3$) i 9,5 punktów po 8 tygodniach podawania buprenorfiny. Poprawa w zakresie redukcji objawów depresyjnych była znacząca już w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia (średnia wartość delta = $-15,0$; $SD = 7,9$). Ponadto leczenie buprenorfiną wiązało się z poprawą w zakresie funkcji wykonawczych oraz zdolności uczenia się. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Stwierdzono, że zaprzestanie podawania buprenorfiny nie wiązało się z objawami odstawiennymi.

W 2015 roku Ehrich i wsp. [29] opublikowali pierwsze badanie z randomizacją i kontrolą placebo oceniające wpływ stosowania leków opioidowych na leczenie depresji. Badacze podawali buprenorfinę (częściowy agonista receptora μ) wraz z samidorfanem (działanie antagonistyczne wobec receptorów typu μ). Wspólne podanie buprenorfiny wraz z samidorfanem miało na celu zmniejszenie ryzyka uzależnienia, bez utraty działania przeciwdepresyjnego buprenorfiny. Do badania włączono 32 dorosłe osoby z rozpoznaniem epizodem dużej depresji według DSM-IV. Kryteriami włączenia do badania były epizod depresyjny trwający od co najmniej 8 tygodni oraz brak reakcji

na leczenie (redukcja objawów < 50%) po 8 tygodniach leczenia adekwatną dawką leku przeciwdepresyjnego (SSRI lub SNRI). Z badania wykluczono pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, z objawami psychiatrycznymi, zaburzeniami osobowości oraz pacjentów z podwyższonym ryzykiem samobójstwa. Pacjenci z rozpoznaniem uzależnieniem od leków lub alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania także zostali wykluczeni z badania. Pacjentów przydzielono losowo do trzech grup. W pierwszej przyjmowali BUP/SAM w stosunku 8:1 ($n = 14$), w drugiej BUM/SAM 1:1. Osoby włączone do trzeciej grupy przyjmowały placebo ($n = 4$). Wszyscy pacjenci byli leczeni jednocześnie lekami przeciwdepresyjnymi (SSRI lub SNRI). Wykazano większe działanie przeciwdepresyjne w grupie pacjentów przyjmujących buprenorfinę i samidorfan w stosunku 1:1. Po 7 dniach podawania BUP/SAM raz dziennie w stosunku 1:1 stwierdzono istotną statystycznie redukcję punktów w skali HAM-D17 ($p = 0,032$) i zbliżoną do istotnej statystycznie poprawę w skali MADRS ($p = 0,054$) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Leczenie łączone buprenorfiną i samidorfanem było dobrze tolerowane. Wyniki tej pracy sugerują, że modulacja endogenego układu opioidowego przez podanie buprenorfiny wraz z samidorfanem może stanowić alternatywę w leczeniu pacjentów z niewystarczającą reakcją na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi lub z depresją lekooporną.

Kolejne istotne badanie dotyczące oceny stosowania buprenorfiny w leczeniu depresji lekoopornej zostało przeprowadzone przez Favę i wsp. [30]. Było to badanie wielośrodkowe zrealizowane w Stanach Zjednoczonych z zastosowaniem podwójnej ślepej próby i kontroli placebo. Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy nie uzyskali reakcji na leczenie w wyniku co najmniej jednej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym. Kryteria włączenia do badania obejmowały: wiek od 18. do 65. roku życia, epizod depresji trwający nie dłużej niż 24 miesiące, uzyskanie co najmniej 16 punktów w skali HAM-D, leczenie selektywnym inhibitorem wychwytu serotoniny (SSRI) lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) w odpowiednich dawkach przez 8 tygodni oraz brak reakcji na leczenie w wyniku zastosowania jednej lub dwóch kuracji lekiem przeciwdepresyjnym. Z badania wykluczono pacjentów, u których stwierdzono występowanie objawów psychiatrycznych oraz spadek liczby punktów o co najmniej 25% lub o co najmniej 8 punktów w *Skali Depresji Hamiltona* podczas fazy wstępnej badania. Z badania wykluczono również pacjentów, u których stosowano psychoterapię w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania bądź inne metody farmakologiczne augmentacji leczenia, oraz pacjentów przyjmujących leki opioidowe lub naltrekson w ciągu 2 miesięcy przed przystąpieniem do badania. Kryteriami wykluczającymi z badania były też leczenie elektrowstrząsami podczas aktualnego epizodu depresji, podjęcie próby samobójczej w ciągu ostatnich 2 lat, wywiad uzależnienia od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, kiedykolwiek stwierdzone uzależnienie od opioidów. Pacjentom podawano buprenorfinę oraz samidorfan w formie tabletki podjęzykowej ze względu na właściwości metabolizmu buprenorfiny (efekt pierwszego przejścia metabolizmu wątrobowego). Zastosowanie samidorfanu miało na celu ograniczenie potencjalnego wpływu uzależniającego buprenorfiny związanego z agonizmem wobec receptorów typu μ .

Autorzy zwracają uwagę, że w badaniach nad leczeniem depresji występuje zjawisko nadmiernej reakcji na placebo, co może przyczyniać się do maskowania efektów leczenia lekiem wykazującym aktywność przeciwdepresyjną. Aby rozwiązać problem nadmiernej reakcji na placebo, w omawianym badaniu zastosowano dwuetapowy model porównania. W pierwszym etapie zastosowano randomizację i podwójną ślepą próbę z kontrolą placebo. Pacjenci, którzy zostali przydzieleni do grupy placebo i nie spełnili kryteriów reakcji na leczenie, w drugim etapie badania zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej aktywny lek bądź placebo. W pierwszym etapie badania uczestnicy zostali przydzieleni w stosunku 2:2:9 do trzech grup. W pierwszej podawano buprenorfinę i samidorfan w stosunku 2:2 (2mg/2mg buprenorfiny/samidorfanu), w drugiej 8:8 (8mg/8mg buprenorfiny/samidorfanu), w trzeciej grupie pacjenci przyjmowali placebo. Natomiast w drugim etapie badania pacjenci, którzy nie zareagowali na placebo, zostali ponownie przydzieleni do dwóch grup przyjmujących aktywny lek bądź do grupy placebo. Osoby reagujące na placebo w pierwszej fazie badania także w drugiej fazie nadal były przydzielone do grupy placebo. Wszyscy pacjenci przyjmowali lek przeciwdepresyjny w stałej dawce przez cały okres leczenia. Działanie przeciwdepresyjne oceniono na podstawie zmiany nasilenia depresji z użyciem 17-punktowej *Skali Depresji Hamiltona* (HAM-D), *Skali Oceny Depresji Montgomery-Åsberg* (MADRS) oraz *Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego* (CGI-S) przed leczeniem oraz po 4-tygodniowym okresie leczenia. Wykazano istotną statystycznie poprawę stanu psychicznego w grupie przyjmującej buprenorfinę/samidorfan w stosunku 2:2 w trzech skalach (HAM-D: $-2,8$; 95% CI: $-5,1 - -0,6$; MADRS: $-4,9$; 95% CI: $-8,2 - -1,6$; CGI-S: $-0,5$; 95% CI: $-0,9 - -0,1$) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Natomiast w grupie przyjmującej buprenorfinę/samidorfan w stosunku 8:8 wykazano pewną nieistotną statystycznie poprawę stanu psychicznego. Leczenie łączone buprenorfiną i samidorfanem było dobrze tolerowane, nie stwierdzono objawów odstawiennych po jego zaprzestaniu. Wyniki tego badania potwierdzają hipotezę, zgodnie z którą zaburzenia regulacji endogennego układu opioidowego OUN miałyby powodować występowanie depresji. Potencjalizacja leczenia buprenorfiną podawaną wraz z samidorfanem u pacjentów, którzy nie uzyskali reakcji na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, może być skuteczną metodą leczenia.

Kolejnym badaniem potwierdzającym działanie przeciwdepresyjne buprenorfiny jest praca opublikowana przez Ahmadię i Jahromi [31]. Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci uzależnieni od opioidów z objawami epizodu dużej depresji według kryteriów DSM-5. W badaniu wzięło udział 40 osób, które zostały losowo przedzielone do trzech grup otrzymujących pojedynczą dawkę buprenorfiny. Spośród 40 uczestników badania 11 osób (27,5%) otrzymało 32 mg, 14 osób (35%) 64 mg oraz 15 osób (37,5%) 96 mg buprenorfiny w pojedynczej dawce (podjęzykowo). Do oceny stanu psychicznego użyto *Skali depresji Becka* przed podaniem buprenorfiny i trzeciego dnia od przyjęcia leku. W badaniu tym wykazano istotną redukcję objawów depresyjnych we wszystkich trzech grupach przyjmujących buprenorfinę ($p = 0,00$), nie było jednak różnicy w redukcji objawów depresyjnych między poszczególnymi grupami ($p = 0,90$). Tak więc praca tak wskazuje, że podanie pojedynczej dawki buprenorfiny u pacjentów z depresją oraz uzależnieniem od opioidów może prowadzić

do szybkiej redukcji objawów depresyjnych. Zastosowanie buprenorfiny nie wiązało się z istotnymi działaniami niepożądanymi.

Podsumowanie

Analiza przeprowadzonych badań wskazuje, że zaburzenia w endogennym układzie opioidowym OUN mogą stanowić jeden z elementów patofizjologii powstawania zaburzeń depresyjnych. Lekiem o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym, który oddziałuje na układ opioidowy, jest buprenorfina. Lek ten może wykazywać dość szybkie działanie przeciwdepresyjne, podobnie jak ketamina. Właściwości przeciwdepresyjne buprenorfiny są związane z działaniem antagonistycznym wobec receptorów opioidowych typu kappa oraz modulacją receptorów typu μ .

U osób chorych na depresję, u których nie udało się uzyskać poprawy stanu psychicznego w wyniku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi, mogą występować dysfunkcje receptorów kappa, podobnie jak u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Buprenorfina stosowana wraz z lekami przeciwdepresyjnymi jest zwykle dobrze tolerowana. Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi buprenorfiny są nadmierna sedacja oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności i wymioty). Podawanie buprenorfiny wraz z samidorfanem może zmniejszać potencjalne działanie uzależniające buprenorfiny. Należy jednak pamiętać, że oprócz dwóch badań przeprowadzonych w ostatnich latach z randomizacją oraz kontrolą placebo większość przytaczanych danych ma ograniczoną jakość naukową. Przyszłe badania na temat skuteczności buprenorfiny w leczeniu depresji powinny obejmować większe grupy uczestników oraz być przeprowadzone z zachowaniem poprawnej metodologii. Dotychczasowe badania dowodzą, że buprenorfina wykazuje podobną skuteczność jak inne metody augmentacji leczenia, takie jak podawanie soli litu, hormonów tarczycy oraz atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Wielu z pacjentów leczonych z powodu depresji nie reaguje na standardowe metody leczenia lekami przeciwdepresyjnymi i psychoterapię. Dotychczas stosowane metody augmentacji nie przynoszą poprawy u dużej grupy pacjentów, którzy cierpią na objawy rezydualne depresji, co powoduje znaczące obniżenie jakości życia. Leczenie buprenorfiną jest stosunkowo dobrze tolerowane. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że buprenorfina podawana w małych dawkach łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi może wykazywać działanie przeciwdepresyjne u pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie lekiem przeciwdepresyjnymi w monoterapii.

Piśmiennictwo

1. Kessler SE, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62(6): 593–602.
2. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, Girolamo de G i wsp. *Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode*. BMC Med. 2011; 9: 90.

3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ i wsp. *Burden of depressive disorders by country, sex age, and year: Findings from the global burden of disease study 2010*. PLoS Med. 2010; 10(11): e1001547.
4. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. *What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression*. Psychiatr. Serv. 2009; 60(11): 1439–1445.
5. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder*, 3rd ed. 2010.
6. Zarate C, Duman RS, Liu G, Sartori S, Quiroz J, Murck H. *New paradigms for treatment-resistant depression*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2013; 1292: 21–31.
7. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M i wsp. *Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: Current approaches and treatment options*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(9): 826–837.
8. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S i wsp. *Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT*. Am. J. Psychiatry 1996; 153(8): 985–992.
9. Tenore PL. *Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy*. J. Addict. Dis. 2008; 27(3): 49–65.
10. Kennedy SE, Koeppe RA, Young EA, Zubieta JK. *Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63(11): 1199–1208.
11. Carlzon WA Jr, Béguin C, Knoll AT, Cohen BM. *Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders*. Pharmacol. Ther. 2009; 123(3): 334–343.
12. Bals-Kubik R, Ableitner A, Herz A, Shippenberg TS. *Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 264(1): 489–495.
13. Cowan A. *Buprenorphine new pharmacological aspects*. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2003; (133): 3–8, discussion 23–24.
14. *Indeks leków – nazwy handlowe*. Praca zbiorowa. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017, wyd. 1.
15. Butler S. *Buprenorphine – Clinically useful but often misunderstood*. Scand. J. Pain. 2013; 4(3): 148–152.
16. Gabilondo AM, Meana JJ, García-Sevilla JA. *Increased density of μ -opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims*. Brain Res. 1995; 682(1–2): 245–250.
17. Marenmani I, Pacini M, Pani PP. *Effectiveness of buprenorphine in double diagnosed patients. Buprenorphine as psychotherapeutic drug*. Heroin Add. & Rel. Clin. Probl. 2006; 8(1): 31–48.
18. Terenius L, Wahlström A, Agren H. *Naloxone (Narcan) treatment in depression: Clinical observations and effects on CSF endorphins and monoamine metabolites*. Psychopharmacology (Berl.) 1977; 54(1): 31–33.
19. Eisch AJ, Harburg GC. *Opiates, psychostimulants, and adult hippocampal neurogenesis: Insights for addiction and stem cell biology*. Hippocampus 2006; 16(3): 271–286.
20. Emrich HM, Vogt P, Herz A. *Possible antidepressive effects of opioids: Action of buprenorphine*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1982; 398: 108–112.
21. Mongan L, Callaway E. *Buprenorphine responders*. Biol. Psychiatry 1990; 28(12): 1078–1080.
22. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. *Buprenorphine treatment of refractory depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 15(1): 49–57.

23. Callaway E. *Buprenorphine for depression: The un-adoptable orphan*. Biol. Psychiatry 1996; 39(12): 989–990.
24. Resnick RB, Falk F. *Buprenorphine: Pilot trials in borderline patients and opiate dependence-treatment of a common disorder?* W: Harris LS red. *Problems of drug dependence*. NIDA Research Monograph. Washington, DC: US Government Printing Office; 1999.
25. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. *Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers*. J. Subst. Abuse Treat. 1990; 7(1): 51–54.
26. Gerra G, Fantoma A, Zaimovic A. *Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence*. J. Psychopharmacol. 2006; 20(6): 806–814.
27. Nyhuis PW, Gastpar M, Scherbaum N. *Opiate treatment in depression refractory to antidepressants and electroconvulsive therapy*. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28(5): 593–595.
28. Karp JF, Butler MA, Begley AE, Miller MD, Lenze EJ, Blumberger DM i wsp. *Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(8): e785–e793.
29. Ehrlich E, Turncliff R, Du Y, Leigh-Pemberton R, Fernandez E, Jones R i wsp. *Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder*. Neuropsychopharmacology 2015; 40(6): 1448–1455.
30. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, Somer de M i wsp. *Opioid modulation with buprenorphine/samidorphan as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: A randomized double-blind placebo-controlled trial*. The Am. J. Psychiatry 2016; 173(5): 499–508.
31. Ahmadi J, Sefidfarad Jahromi MS. *Ultraprapid influence of buprenorphine on major depression in opioid-dependent patients: A double blind, randomized clinical trial*. Subst. Use Misuse. 2018; 53(2): 286–289.

Adres: Anna Antosik-Wójcińska
Oddział Chorób Afektywnych
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: aantosik@ipin.edu.pl

Otrzymano: 15.03.2018

Zrecenzowano: 22.04.2018

Otrzymano po poprawie: 23.11.2018

Przyjęto do druku: 5.01.2019