Współczesna terapia choroby afektywnej jednobiegunowej

Kamila Tarka, Maurycy Żamojcin, Michał Lewiński

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin, e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Wstęp

Choroba afektywna jednobiegunowa to inaczej zaburzenia depresyjne nawracające lub pojedynczy epizod dużej depresji. Jest to powszechny problem, który dotyka 5–17% populacji i częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zaburzenia depresyjne mogą wystąpić w każdym wieku, chociaż najczęściej obserwuje się je u osób po 40 roku życia.

Do głównych objawów choroby afektywnej jednobiegunowej należą obniżony nastrój, utrata zainteresowań, zdolności do odczuwania przyjemności (anhedonia) oraz zmniejszenie energii prowadzące do wzmożonej męczliwości. Dodatkowo występują zaburzenia snu, łaknienia oraz problemy z koncentracją uwagi [1].

Depresyjny nastrój może występować jako reakcja adaptacyjna na niektóre rodzaje traumatycznych zdarzeń życiowych, takich jak: rozwód, choroba, śmierć dziecka lub małżonka. W rozwoju chorób afektywnych ma również znaczenie typ osobowości oraz podatność genetyczna. W patogenezie depresji uwzględnia się również teorię aminową, czyli obniżone stężenie noradrenaliny, dopaminy i serotoniny w szczelinie synaptycznej.

Zaburzenia depresyjne powodują zły stan psychiczny pacjenta oraz utrudniają jego codzienne funkcjonowanie w społeczeństwie. Pojawiają się problemy w życiu zawodowym oraz w relacjach z innymi ludźmi. Depresja często uniemożliwia samodzielne funkcjonowanie i uzależnia chorego od osób trzecich. W najgorszym wypadku może prowadzić do próby samobójczej [2].

Chociaż istnieją skuteczne metody leczenia depresji, ponad połowa osób dotkniętych tą chorobą nie otrzymuje odpowiedniej pomocy. Powodem takiej sytuacji mogą być błędy diagnostyczne, brak

Current therapy of unipolar depression · Unipolar depression is a prevalent health issue. Biological, psychological and social factors all play a role in causing depression. Neurotransmitters concentration dysfunction seems to largely influence pathophysiology of the disorder. Depression can manifest itself in multiple ways and with varying intensity, including very low mood, inability to experience pleasure, feelings of worthlessness, guilt or regret, insomnia, or even symptoms of psychosis. It may also come secondary to chronic or terminal medical conditions. The most commonly used methods in the treatment of depression are pharmacotherapy and counseling, combined therapy brings the best results. Most antidepressants work through affecting the concentration of neurotransmitters, in particular: serotonin, noradrenaline, dopamine, resulting in increased number of side-effects, also life-threatening.

Keywords: Unipolar depression, therapy.

© Farm Pol, 2018, 74(8): 505–508

zasobów i odpowiednio przeszkolonych pracowników służby zdrowia, a nawet negatywne nastawienie społeczne do chorób psychicznych.

Leczenie depresji

Głównym celem leczenia choroby afektywnej jednobiegunowej jest złagodzenie lub całkowite zniesienie jej objawów. Chociaż u większości pacjentów udaje się uzyskać trwałą poprawę, to objawy depresji mogą powracać nawet po kilku lub kilkunastu miesiącach od zakończenia leczenia. Dlatego wskazane jest stosowanie leczenia profilaktycznego (które powinno trwać około 6 miesięcy), nawet po uzyskaniu pełnej remisji choroby.

Do podstawowych metod leczenia depresji należą: leczenie farmakologiczne, psychoterapia, elektrowstrząsy oraz fototerapia. Najczęściej stosowane

jest połączenie leków przeciwdepresyjnych z psychoterapią.

Leczenie farmakologiczne

Przy prawidłowym stosowaniu odpowiednio dobranych leków przeciwdepresyjnych poprawa następuje w ciągu 2–6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Rodzaj i dawka leku powinny być indywidualnie dobrane do stanu pacjenta. Zalecane jest stosowanie jednego środka przeciwdepresyjnego, lecz w niektórych przypadkach konieczne jest dodanie kolejnego leku lub terapia wielolekowa.

Do podstawowych grup leków przeciwdepresyjnych należą: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), leki z grupy NaSSa, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI), inhibitory monoaminooksydazy MAO, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny blokujące receptor serotoninowy 5-HT₂ (SARI).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Głównymi przedstawicielami tej grupy są: imipramina, klomipramina, amitryptylina, doksepin. Ich mechanizm działania nie jest do końca wyjaśniony. Większość z nich ma zdolność blokowania transportera serotoniny i noradrenaliny, co skutkuje podwyższeniem stężenia synaptycznego tych neuroprzekaźników. Wykazują one również nieistotne powinowactwo do transportera dopaminy oraz zmienne, ale wysokie powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych, przez co mają działanie antycholinergiczne i przeciwhistaminowe [3].

Przez wiele lat trójkycliczne leki przeciwdepresyjne były pierwszym wyborem w leczeniu depresji. W późniejszym czasie zostały one zastąpione przez inne grupy leków, o lepszym profilu bezpieczeństwa oraz z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Są one jednak w dalszym ciągu stosowane w terapii depresji lekoopornej, nieodpowiadającej na leczenie lekami z innych, nowszych grup [4].

Większość działań niepożądanych trójkyclicznych leków przeciwdepresyjnych wynika z ich działania antycholinergicznego i są to: suchota w ustach, nieostre widzenie, podwyższona temperatura ciała, zaparcia i trudności w oddawaniu moczu. Antagonistyczne działanie na receptory histaminowe powoduje sedację i przyrost masy ciała. Leki z tej grupy mają również zdolność blokowania kanałów sodowych, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca. Wykazano związek między

stosowaniem trójkyclicznych leków przeciwdepresyjnych a wystąpieniem demencji – najprawdopodobniej wynika to z blokowania działania acetylocholin, która uczestniczy w procesach uczenia się i pamięci. Skutki uboczne mogą zostać w znaczącym stopniu ograniczone, jeżeli wyjściowo niskie dawki leków będą stopniowo zwiększane w trakcie terapii, chociaż może to również opóźnić uzyskanie efektu terapeutycznego [5].

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Pierwszy lek z tej grupy – fluoksetyna, została wprowadzona do leczenia w 1988 r. Innymi przedstawicielami tej grupy są: sertralina, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, paroksetyna. Chociaż efektywność ich działania jest porównywalna do efektywności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, powodują one zdecydowanie mniej działań niepożądanych, ze względu na selektywność w stosunku do receptorów serotoninowych [6]. Z tego względu rozwój SSRI był krokiem miłym w terapii depresji. Można je stosować u dzieci, osób w wieku podeszłym oraz u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi.

Mechanizm działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny polega na blokowaniu transportera serotoninowego, a w konsekwencji zwiększeniu stężenia i czasu działania serotoniny w szczelinie synaptycznej. W efekcie większa liczba receptorów postsynaptycznych jest pobudzana przez neuroprzekaźnik [7].

Receptory serotoninowe obejmują co najmniej 7 klas: od 5-HT₁ do 5-HT₇. Mają one pośredni wpływ na regulację mechanizmów snu, łaknienia czy popędu seksualnego. Wykazują również związek z niektórymi objawami, np. bólem, nudnościami, lękiem.

Wraz z dalszym stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny pojawiły się wątpliwości co do ich bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych odnotowano wskaźnik dysfunkcji seksualnych po stosowaniu fluoksetyny na poziomie 75% badanej populacji [8].

Działania niepożądane SSRI są zależne od dawki i wynikają z działania serotoninerгіcznego. Można zauważyć znaczące różnice w zależności od stosowanego leku tej grupy. Największe ryzyko skutków ubocznych występuje podczas terapii fluwoksaminą i paroksetyną. Najczęściej zgłaszane są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Inne działania niepożądane to bezsenność, pobudzenie, zmiany masy ciała, problemy z apetytem, krwawienie, zwiększone ryzyko złamań i, w skrajnych przypadkach, zespół serotoninerгіczny [9]. Wśród dysfunkcji seksualnych opisywano m.in. obniżenie libido oraz

zmniejszone odczuwanie przyjemności ze stosunku seksualnego.

Leki z tej grupy nie powinny być nagle odstawiane po długotrwałym stosowaniu, ponieważ mogą wystąpić objawy zespołu odstawiennego: nudności, bóle i zawroty głowy, dreszcze, parestezje, zaburzenia snu, zwiększona potliwość. Mogą one trwać od kilku dni do kilku tygodni. Największe ryzyko wystąpienia podobnych objawów występuje podczas stosowania paroksetyny.

Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI)

Mechanizm działania leków z grupy SNRI jest podobny do poprzednio opisanej grupy SSRI, z tą różnicą, że działają one również na inny neuroprzekaznik – noradrenalinę. Charakteryzują się one różną siłą działania na konkretny neurotransmitter w zależności od substancji aktywnej. Przedstawicielami tej grupy leków przeciwdepresyjnych są: wenlafaksyna, duloksetyna i milnacipran.

Wenlafaksyna występuje w formie standardowej oraz o przedłużonym uwalnianiu. Wykazuje 30-krotnie większe powinowactwo do hamowania zwrotnego serotoniny w porównaniu z noradrenaliną [10]. Dodatkowo działa sekwencyjnie, czyli najpierw hamowany jest wychwyt serotoniny, a dopiero później noradrenaliny. Ma to wpływ na występowanie wczesnych działań niepożądanych, które wykazują związek z serotoniną: nudności, dysfunkcja seksualna, bóle głowy. Przy wyższych dawkach leku i po dłuższym stosowaniu pojawiają się inne objawy uboczne wynikające z działania obydwu neuroprzekazników: suchość w ustach, nocne poty.

Duloksetyna początkowo była wykorzystywana w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Następnie zatwierdzono ją do leczenia depresji, zaburzeń lękowych i innych chorób, nie tylko psychiatrycznych. Wykazuje 10-krotnie większe powinowactwo do hamowania zwrotnego serotoniny w porównaniu z noradrenaliną [11]. Działa też sekwencyjnie, w ten sam sposób co wenlafaksyna. Działania niepożądane są identyczne jak podczas stosowania innych SNRI.

Milnacipran jest najbardziej zrównoważonym lekiem tej grupy. Powoduje prawie równy wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny i nie działa sekwencyjnie jak poprzednio opisane preparaty [12].

Inhibitory monoaminooksydazy

Monoaminooksydaza to enzym odpowiedzialny za deaminację, a następnie inaktywację monoamin. Występuje w 2 typach: MAO-A – działa na serotoninę, noradrenalinę, adrenalinę, dopaminę i tyraminę

i MAO-B – na fenyloetyloaminę, benzyloaminę, serotoninę i dopaminę.

Inhibitory monoaminooksydazy hamują jej aktywność, w konsekwencji zwiększając stężenie neuroprzekazników. Z działaniem przeciwdepresyjnym w większym stopniu związane jest hamowanie MAO-A.

Nieselektywne inhibitory MAO działają na obydwa typy enzymu, a ich przykładami są fenelzyna i iproniazyd. Selegilina, która w dawce niższej niż 10 mg/d jest selektywnym i nieodwracalnym inhibitorem MAO-B, a w dawce wyższej działa również na MAO-A, ma szczególne znaczenie w leczeniu choroby Parkinsona. Moklobemid jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem MAO-A [13].

Leki z tej grupy są coraz rzadziej stosowane. Jest to spowodowane występowaniem interakcji z innymi lekami, działaniami niepożądanymi i ograniczeniami dietetycznymi. Najczęstsze wczesne działania niepożądane inhibitorów monoaminooksydazy to hipotonia ortostatyczna, zawroty głowy, zaburzenia snu, nudności. Można je kontrolować poprzez odpowiednią modyfikację dawki leku. Do późnych skutków ubocznych należą wzrost masy ciała, obrzęki, bóle mięśni, mioklonie, parestezje i dysfunkcje seksualne [14]. Może rozwinąć się zespół serotoninergiczny, częściej przy jednoczesnym stosowaniu innych leków wpływających na serotoninę. Przedawkowanie preparatu z tej grupy leków prowadzi do wysokiej aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego, co objawia się drażliwością, pobudzeniem, hipertermią i arytmia.

Podczas stosowania inhibitorów monoaminooksydazy należy zwrócić szczególną uwagę na dietę pacjenta, a konkretnie na spożywanie produktów zawierających tyraminę. Substancja ta występuje w największych ilościach w serach żółtych, rybach wędzonych, czekoladzie, winie, piwie, produktach drożdżowych i soi. Lekarz powinien poinformować chorego o zasadach dietetycznych w trakcie terapii tymi lekami. Niestosowanie się do zaleceń i spożywanie zbyt dużych ilości tyraminy prowadzi do kryzy nadciśnieniowej, która może zakończyć się udarem.

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny blokujące receptor serotoninowy 5-HT₂ (SARI)

Najbardziej znanym i najczęściej stosowanym w Polsce preparatem z tej grupy leków jest trazodon. Ze względu na swój mechanizm działania jest on wykorzystywany w leczeniu wielu schorzeń poza depresją, np. w bezsenności, zaburzeniach lękowych czy dysfunkcji seksualnej.

Trazodon blokuje transporter serotoniny, a w konsekwencji powoduje wzrost stężenia tego

neuroprzekaznika w szczelinie synaptycznej – podobnie jak leki z grupy SSRI lub SNRI. Przeciwdepresyjne działanie serotoniny związane jest z jej wpływem na receptor serotoninowy 5-HT₁. Natomiast pozostałe receptory odpowiedzialne są za działania niepożądane. Efektem aktywacji receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} jest bezsenność, dysfunkcja seksualna i niepokój [15]. Trazodon blokuje te dwa receptory, dzięki czemu nie występują działania niepożądane jak przy stosowaniu innych preparatów serotoninergicznych. Wykazano również synergizm jednoczesnego blokowania transportera serotoniny i receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Dodatkowo trazodon wykazuje antagonistyczne działanie wobec receptorów α_1 - i α_2 -adrenergicznych oraz receptorów histaminowych H₁. W niskich dawkach (25–100 mg) stosowany jest jako środek nasenny [16].

Trazodon jest dobrze tolerowany podczas leczenia zaburzeń depresyjnych. Jednak podczas stosowania mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak senność, bóle i zawroty głowy oraz suchość w jamie ustnej, a także, z mniejszą częstotliwością, priapizm, arytmie, hipotonia ortostatyczna [17]. Istnieje również ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w trakcie politerapii z innymi lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na stężenie serotoniny.

Podsumowanie

Chroba afektywna jednobiegunowa to schorzenie, którego skomplikowana i wieloczynnikowa patogeneza, mnogość objawów oraz złożony i zmienny obraz kliniczny wymuszają stosowanie złożonych schematów leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego. Większość dostępnych leków, pomimo udowodnionego działania ograniczającego objawy oraz poprawy dobrostanu pacjenta, ma również liczne skutki uboczne, nierzadko również dotkliwe dla chorego co choroba podstawowa.

Nowe generacje leków poprzez selektywne działanie na poszczególne grupy receptorów neurotransmiterów znacznie zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, równocześnie utrzymując lub nawet przewyższając skutecznością podstawowe leki stosowane w terapii choroby od wielu lat.

Otrzymano: 2018.07.03 · Zaakceptowano: 2018.08.05

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Wyd. 5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013, s. 162–165. ISBN 978-0-89042-555-8.
2. Coghil S.R., Caplan G.R.: Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. *BMJ* 1986, 292: 116–117.
3. Tatsumi M., Groshan K., Blakely R.D., Richelson E. (1997): Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol.* 340, 2: 249–258.
4. Broquet K.: Status of treatment of depression. *South Med J.* 1999, 92: 846–856.
5. Gray, Shelly L., Anderson, Melissa L.: Dublin, Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia. *JAMA Internal Medicine.* 2015, 175: 401–407.
6. Anderson I.M.: SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed patients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety.* 1998, 7(suppl.1): 11–17.
7. Hariri A.R., Holmes A.: Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Sciences.* 2006, 10: 182–191.
8. Rosen R.C., Lane R.G., Menza M.: Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol.* 1999, 19: 67–85.
9. Dewan M.J., Anand V.S.: Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis.* 1999, 187: 96–101.
10. Montgomery S.A.: Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr.* 2008, 13: 27–33.
11. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., Briley M.: SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005, 10: 732–747.
12. Delini-Stula A.: Milnacipran: an antidepressant with dual selectivity of action on noradrenaline and serotonin reuptake. *Hum Psychopharmacol.* 2000, 15: 255–260.
13. Amsterdam J.D., Chopra M.: Monoamine oxidase inhibitors revisited. *Psychiatric Annals.* 2001, 31: 361–370.
14. Fava M.: Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000, 61: 37–41.
15. Stahl S.M.: Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009, 14: 536–546.
16. Thase M.E.: Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry.* 2003, 64(Suppl 13): 18–25.
17. Jayaram G., Rao P.: Safety of trazodone as a sleep agent for inpatients. *Psychosomatics.* 2005, 46: 367–369.