



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego,  
prezes Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego.  
Hobby: rezygnacja  
ze zobowiązań, których  
w istocie nie ma.

# Neuroleptyki przeciwdepresyjne

## Antidepressive antipsychotics

### Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Instytut Amici

### STRESZCZENIE

Neuroleptyki II generacji, a przede wszystkim kwetiapina i olanzapina, potwierdziły skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów jedno- i dwubiegunowych. Kwetiapina jest pierwszym atypowym neuroleptykiem zarejestrowanym w Polsce w leczeniu zaburzeń jednobiegunowych. W tym przeglądzie zaprezentowano całościowy obraz badań klinicznych nad wykorzystaniem neuroleptyków II generacji w leczeniu zaburzeń depresyjnych oraz związanych z tym kwestii farmakologicznych.

**Słowa kluczowe:** neuroleptyki przeciwdepresyjne

### ABSTRACT

Second generation antipsychotics (SGAs), especially quetiapine and olanzapine, have clearly demonstrated efficacy in the treatment of depression both in unipolar and bipolar patients. Quetiapine became the first SGA registered in the treatment of unipolar depression. This comprehensive review provides an overview of the clinical trial data of SGAs for treating depressive episodes and pharmacological issues raised in the use of SGA therapy in clinical practice.

**Key words:** antidepressive antipsychotic

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Kwetiapina XR jest pierwszym w Polsce atypowym neuroleptykiem zarejestrowanym w leczeniu zaburzeń jednobiegunowych.**

#### HIGHLIGHTS

**Quetiapine XR is the first atypical antipsychotic registered in Poland in the treatment of unipolar depression.**

## WSTĘP

Według piątego wydania „Przewodnika antydepresantów” Stephena Stahla [1] lista leków przeciwpsychotycznych o różnorodnie zdefiniowanym potencjale przeciwdepresyjnym jest pozornie długa:

- amisulpryd
- amoksapina
- aripiprazol
- asenapina
- flupentiksol
- iloperidon
- kwetiapina
- lurasidon
- olanzapina
- sulpiryd.

Jednak w praktyce potencjał przeciwdepresyjny tych leków jest bardzo różny. W grupie tej wyjątkowa, dominująca jest obecnie pozycja kwetiapiny, a zwłaszcza jej postaci o powolnym uwalnianiu – kwetiapiny XR (*extended release*).

W ostatnich latach następuje wzrost częstości stosowania neuroleptyków w różnego rodzaju postaciach zaburzeń depresyjnych. W ostatnim dziesięcioleciu stosowanie neuroleptyków atypowych w zaburzeniach afektywnych przewyższało ich stosowanie w schizofrenii [2, 3]. Jakie czynniki zdecydowały o tym zjawisku?

1. Krytyka efektywności leków przeciwdepresyjnych:
  - Kwestionowano efektywność leków przeciwdepresyjnych.
  - Spadło tempo wprowadzania nowych leków przeciwdepresyjnych.
  - Ujawniono praktykę ukrywania niekorzystnych wyników badań, przede wszystkim z udziałem paroksetyny.
  - Wskazywano na ryzyko wzrostu zachowań samobójczych podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych wśród młodzieży.
  - Kwestionowano efektywność stosowania leków przeciwdepresyjnych u młodzieży.
2. Krytyka efektywności leków przeciwpadaczkowych:
  - Lamotrygina, lek promowany jako dysponujący największym potencjałem przeciwdepresyjnym w swojej klasie, w istocie nie potwierdziła w kolejnych badaniach takiego potencjału, chociaż paradoksalnie metaanaliza tych badań taką skuteczność wykazała [4].
  - Zdolność do działania przeciwdepresyjnego kwasu walproinowego i litu jest kwestionowana,

choć głównie z powodu niedostatku badań poprawnych metodologicznie.

- Nowsze leki przeciwpadaczkowe, takie jak lewetyracetam i topiramát, nie potwierdziły potencjału przeciwdepresyjnego.
3. Korzystne wyniki badań nad zastosowaniem neuroleptyków w zaburzeniach emocji, w tym w zaburzeniach afektywnych:
    - pozytywne doświadczenia i formalne rejestracje w epizodach depresyjnych w zaburzeniu dwubiegunowym takich neuroleptyków, jak: olanzapina, kwetiapina, lurasidon
    - nowe doświadczenia w epizodach depresyjnych w przebiegu zaburzenia jednobiegunowego:
      - w epizodach lekoopornych – formalne rejestracje FDA: olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu
      - przełomowa próba rejestracji kwetiapiny w epizodach depresji nielekoopornej
    - doświadczenia z użyciem niektórych neuroleptyków I generacji w stanach depresyjnych (lewomepromazyna, tiorydazyna)
    - brak ryzyka indukowania zagrożeń samobójczych
    - podejście wielowymiarowe w leczeniu schizofrenii – korzyści z leczenia neuroleptykami o potencjale przeciwdepresyjnym, zgodne z nowym podejściem wielowymiarowym do schizofrenii w amerykańskiej klasyfikacji DSM-5
    - wyjątkowa, jedyna w ogóle, rejestracja klozapiny w przeciwdziałaniu zagrożeniom samobójczym (u chorych na schizofrenię).

## NEUROLEPTYKI KLASYCZNE

Praktyka stosowania neuroleptyków klasycznych w zaburzeniach emocji jest bardzo długa. Największą popularność w tym zakresie zdobyły takie neuroleptyki, jak:

- tiorydazyna
- lewomepromazyna
- chlorprotiksen
- sulpiryd
- loksapina.

**Tiorydazyna** była pierwszym w ogóle neuroleptykiem stosowanym częściej z potrzeby farmakoterapii zaburzeń emocji niż z powodu psychoz. Powikłania, zwłaszcza kardiologiczne, spowodowały jednak praktycznie zakaz stosowania leku. Natomiast **lewomepromazyna** i **chlorprotiksen** są nadal stosowane, chociaż praktycznie tylko w małych dawkach, w celu zmniejszenia napięcia, lęku,

ułatwienia zasypiania, opanowania dolegliwości psychosomatycznych u pacjentów hospicyjnych czy wspomagająco w leczeniu właśnie zaburzeń depresyjnych. Dla określenia tej podklasy leków, o mieszanym potencjale, wprowadzono wówczas nazwę „tymoneuroleptyki”.

Dwa neuroleptyki, sulpiryd i loksapina, są wprawdzie historycznie „spychane” do I generacji, mają jednak wiele cech neuroleptyków II generacji, o czym świadczą przede wszystkim ich potencjał przeciwdepresyjny. **Sulpiryd** oddziałuje na receptory D1 w okolicach przedczołowych, co usprawnia poznawczo pacjentów z anhedonią. Z kolei zupełnie nieznaną w Polsce **loksapina** charakteryzuje się niezwykle metabolizmem: jest przekształcana do amoksapiny – klasyfikowanej jako lek przeciwdepresyjny, a następnie do 7-hydroksy-amoksapiny, czyli ponownie neuroleptyku.

## NEUROLEPTYKI ATYPOWE

**Kwetiapina.** Lek jest współcześnie częściej stosowany w zaburzeniach emocji niż ze wskazań przeciwpsychotycznych [8]. Rejestracja w Polsce w 2014 r. pierwszej generacyjnej kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu (XR) zapewne jeszcze bardziej utrwali ten trend. Już obecnie większość zapisywanej kwetiapiny dotyczy dawek niższych [3], które doskonale nadają się do regulacji zaburzeń emocji.

Lek ma kilka zastosowań powiązanych z zaburzeniami emocji, których skuteczne leczenie zależy od dziennego dawkowania [8]: depresja w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego (300 mg/24 h), depresja w przebiegu zaburzenia jednobiegunowego z lekoopornością i bez lekooporności (150–300 mg/24 h), zespół stresu pourazowego (25–300 mg/24 h), lęk uogólniony (25–150 mg/24 h), bezsenność przewlekła (25–50 mg/24 h).

Kwetiapina ma formalne rejestracje w epizodach depresyjnych zaburzenia dwubiegunowego (monoterapia) oraz lekoopornych epizodach depresyjnych zaburzenia jednobiegunowego (politerapia), przy czym **rejestracja w zaburzeniach jednobiegunowych dotyczy wyłącznie kwetiapiny XR**. To historyczna rejestracja, pierwsza w klasie neuroleptyków II generacji. Nie jest przypadkowa, przeciwnie – kwetiapina XR okazała się też skuteczna w badaniach randomizowanych z placebo w leczeniu „dużej depresji” **bez lekooporności**, w formie monoterapii [10]. Amerykańska agencja rejestrująca nowe zastosowania (FDA) nie dokonała jednak formalnej rejestracji monoterapii w depresji jednobiegunowej, zastępując się potrzebą wyjaśnienia długoterminowych

skutków podawania leku. W rozumieniu prawnym spowodowało to „hibernację” procesu rejestracji, chociaż bez zakwestionowania skuteczności kwetiapiny. Wydaje się, że FDA nie była gotowa koncepcyjnie na taki przełomowy krok i zdecydowała się przeciągać rejestrację, wiedząc, że bliska utrata patentu uniemożliwi badania.

**Olanzapina.** Temu leкови, oprócz kwetiapiny, zawdzięczamy najwięcej, jeśli chodzi o upowszechnienie stosowania neuroleptyków w zaburzeniach afektywnych. Olanzapina ma rejestrację w leczeniu faz depresyjnych w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym, chociaż również własny potencjał olanzapiny jest wystarczający dla monoterapii faz depresyjnych [6]. Ponadto w USA zarejestrowano działanie olanzapiny w lekoopornych zaburzeniach depresyjnych (jednobiegunowych) w formie monoterapii, chociaż i w tym przypadku wykazano samodzielny, przeciwdepresyjny potencjał leku [7].

**Klozapina.** Ograniczenia w stosowaniu, wynikające z niebezpiecznych objawów ubocznych, powstrzymują przed szerszym ordynowaniem klozapiny w zaburzeniach emocji, jednak taki potencjał jest powszechnie znany [5]. Klozapina ma unikalną, jedyną w historii, rejestrację w zagrożeniach samobójczych (w przebiegu schizofrenii). Jest lekiem niezwykle skutecznie przeciwdziałającym agresji, stabilizującym zachowanie i nastrój.

**Lurasidon.** Lek ma w USA oficjalną rejestrację w leczeniu epizodów depresyjnych zaburzenia dwubiegunowego typu I [14]. Oczekiwane jest wprowadzenie leku również w Polsce.

**Aripiprazol.** Lek wprawdzie nie sprawdził się w dwóch badaniach w leczeniu faz depresyjnych w zaburzeniu dwubiegunowym, ale był pierwszym neuroleptykiem zarejestrowanym w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w USA w farmakoterapii lekoopornych epizodów depresyjnych. W tym przypadku wykorzystuje się nie tyle bezpośrednie działanie przeciwdepresyjne aripiprazolu, bo takie nie zostało wykazane, ile korzyści wynikające z synergii z lekami przeciwdepresyjnymi.

**Risperidon.** Postać doustna nie ma zarejestrowanego wskazania w leczeniu stanów depresyjnych, chociaż nie rzadko jest dodawana do leków przeciwdepresyjnych. Natomiast długo działająca postać w iniekcjach ma w USA rejestrację jako stabilizator nastroju w zaburzeniu dwubiegunowym z szybką zmianą faz. To jedyny lek w tym wskazaniu. Z kolei **paliperidon**, czynny metabolit risperidonu, ma unikalną rejestrację w USA w zaburzeniu schizoafektywnym.

**Ziprasidon.** Nadzieje pokładane w tym leku w odniesieniu do zaburzeń depresyjnych nie zostały spełnione. Opisywane jeszcze w okresie badań przedrejestracyjnych właściwości „typu SNRI”, tj. hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, nie wystarczyły, by skutecznie leczyć fazy depresyjne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego. Trudne do opanowania stany niepokoju po zastosowaniu leku utrudniają pacjentom odczucie komfortu emocjonalnego.

## CZY MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWDOPRESYJNEGO NEUROLEPTYKÓW JEST TAKI SAM CZY RÓŻNY W PORÓWNIANIU Z LEKAMI PRZECIWDOPRESYJNYMI?

Odpowiedź sprawia trudności, ponieważ sam mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest przedmiotem sporów i hipotez. Dodatkowo problemem koncepcyjnym pozostaje rozróżnienie mechanizmów leczenia w zaburzeniu jedno- i dwubiegunowym.

Duże randomizowane badania nad leczeniem olanzapiną faz depresyjnych w zaburzeniu dwubiegunowym wykazały, że działała ona na **wszystkie** podstawowe i dodatkowe objawy zespołu depresyjnego, z wyjątkiem zaburzeń koncentracji [6]. Ocena wpływu na zagrożenia samobójcze nie była możliwa, ponieważ osoby ze znaczącym zagrożeniem samobójczym wstępnie wykluczano z badania.

Należy rozróżnić i rozważyć dwie podstawowe sytuacje farmakologiczne:

- bezpośredni efekt przeciwdepresyjny neuroleptyków; takie założenie można byłoby poczynić w odniesieniu do kwetiapiny (a zwłaszcza kwetiapiny XR) i olanzapiny
- pośredni i/lub synergiczny efekt przeciwdepresyjny, przy zastosowaniu neuroleptyków wspólnie z lekami przeciwdepresyjnymi (np. aripiprazol).

Istnieje co najmniej kilka mechanizmów tłumaczących „wspólną część” oddziaływań neuroleptyków o potencjale przeciwdepresyjnym i antydepresantów:

- **Efekt neuroplastyczny.** To wiodąca współcześnie teoria, zakładająca, że leki psychotropowe są przede wszystkim neuroregulatorami, środkami wywołującymi kaskadę korzystnych efektów neuroplastycznych oraz neuroprotekcyjnych. Teoria ta odpowiada

podstawowym obserwacjom klinicznym, w ramach których efekty farmakoterapii w psychiatrii są z reguły odroczone w czasie. Efekty neuroplastyczne obserwowano w przypadku kłozapiny, olanzapiny czy kwetiapiny, jak również leków przeciwdepresyjnych – tianeptyny, agomelatyny czy escitalopramu.

- **Efekt prokognitywny.** Zakłada, że wspólną częścią farmakoterapii jest faza usprawnienia poznawczego, dzięki któremu – niezależnie od rodzaju zaburzenia – odtwarzają się zasoby pacjenta i jego zdolności adaptacyjne. Na przykład amisulpryd bywa stosowany do leczenia dystymii, co może się wiązać z korzystnym poznawczym efektem uzyskiwanym poprzez oddziaływanie na receptory D1, co również jest wykorzystywane w farmakoterapii schizofrenii.
- **Efekt przeciwlękowy.** Teoretycznie efekt pozostaje poza głównym obszarem aktywności obu klas leków, jednak może leżeć u podstawy normalizacji wielu stanów klinicznych, ponieważ ogranicza skutki przeżywania stresu, zaburzenia snu i prowadzi do odtworzenia możliwości uczenia się [11]. W przypadku wielu neuroleptyków i antydepresantów wykazano ich znaczące działanie przeciwlękowe. Neuroleptyki, zatrzymując kaskadę reakcji na stres, tworzą warunki do *restitutio ad integrum*.

Bezpośrednie porównania **kwetiapiny** z paroksetyną [12] w zaburzeniu dwubiegunowym, a także **olanzapiny** z fluoksetyną [7] w zaburzeniu jednobiegunowym wykazały, że efekt przeciwdepresyjny po tych neuroleptykach jest:

- osiągniany **zawsze szybciej** niż za pomocą leków przeciwdepresyjnych
- **równy lub nawet większy ilościowo** w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi.

Wydaje się, że neuroleptyki redukują szybko i bezpośrednio dezorganizację u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, a jednocześnie ograniczają zaburzenia snu oraz niepokój–lęk. Cała seria badań olanzapiny połączonej z fluoksetyną wielokrotnie potwierdziła przyspieszenie i pogłębienie poprawy w leczeniu depresji za pomocą takiej politerapii [13].

## WNIOSKI

Trzeba stanowczo stwierdzić, że potwierdzone badawczo efekty przeciwdepresyjne olanzapiny i kwetiapiny nie są reprezentatywne dla całej klasy neuroleptyków. Mamy w tym względzie do czynienia z czterema podgrupami neuroleptyków:

1. **Kwetiapina i olanzapina** – o udowodnionym potencjale przeciwdepresyjnym w bezpośrednich, właściwie przeprowadzonych porównaniach z lekami przeciwdepresyjnymi: kwetiapina w porównaniu z paroksetyną, olanzapina w porównaniu z fluoksetyną
2. neuroleptyki o niewątpliwym, ale jedynie w części potwierdzonym potencjale przeciwdepresyjnym (**lurasidon, amisulpryd, klozapina**)
3. neuroleptyki o użytecznych, chociaż niesamodzielnych właściwościach w leczeniu zaburzeń depresyjnych (**aripiprazol, risperidon**); ich stosowanie wymaga spełnienia określonych warunków farmakoterapii – w praktyce równoczesnej terapii lekami przeciwdepresyjnymi
4. neuroleptyki o niekorzystnym, nawet depresjogennym efekcie działania (**haloperidol**) – tu możliwych jest kilka mechanizmów, takich jak obniżenie nastroju w wyniku blokady receptorów dopaminowych czy obniżenie nastroju w przebiegu akatyzy.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Stahl SM. *Prescriber's Guide Antidepressants*. Wydanie V, Cambridge University Press, Cambridge 2014.
2. Łoza B. Pozarejestracyjne zastosowanie leków psychotropowych. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2012; 4(1): 5-10.
3. Buna M. Pozarejestracyjne zastosowanie kwetiapiny w leczeniu bezsenności. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2012; 4(4): 178-181.
4. Cerullo MA, Strakowski SM. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS Spectr* 2013; 18(4): 199-208.
5. Łoza B, Broma J. Refractory depression treated with clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 354.
6. Tohen M, Katagiri H, Fujikoshi S et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J Affect Disord* 2013; 149(1-3): 196-201.
7. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(2): 224-236.
8. Łoza B. *Vademecum kwetiapiny*. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2013; 5(2): 103-111.
9. Bauer M, Pretorius HW, Earley W et al. Results from a phase III study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as add-on to antidepressants in patients with major depressive disorder (MDD). *International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Budapeszt, Węgry, 5-7 grudnia 2007*.
10. Montgomery S et al. A randomised, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder (MDD). *International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Budapeszt, Węgry, 5-7 grudnia 2007*.
11. Tohen M, Calabrese J, Vieta E et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord* 2007; 104(1-3): 137-146.
12. McElroy SL, Weisler RH, Chang W et al.; EMBOLDEN II Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010; 71(2): 163-174.
13. Croxtall JD, Scott LJ. Olanzapine/fluoxetine: a review of its use in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *CNS Drugs* 2010; 24(3): 245-262.
14. Citrome L, Ketter TA, Cucchiari J et al. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord* 2014; 155: 20-27.

#### Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza  
 Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
 05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4  
 tel.: (22) 758-63-71, faks: (22) 758-75-70  
 e-mail: klinika@tworki.com.pl