

Pozycjonowanie leków przeciwdepresyjnych ze względu na profil kliniczny pacjentów

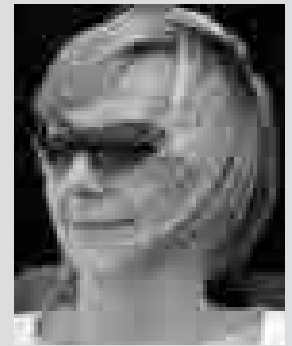
Antidepressants' administration in relation to patients' clinical profiles

Anna Mosiołek^{1,2}, Bartosz Łoza^{2,3}

¹ Klinika Psychiatrii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

³ Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Anna Mosiołek
Adiunkt Kliniki
Psychiatrii Wydziału
Nauki o Zdrowiu
WUM, Lekarz Naczelny
Szpitala Tworowskiego.
W badaniach
skoncentrowana
na problemach
farmakoterapii
przewlekłych psychoz
oraz na implementacji
metod poprawy
poznawczej. Hobby:
zbytki.

STRESZCZENIE

Mimo że historia farmakoterapii depresji sięga lat 50. XX wieku, to nadal poszukujemy efektywnych leków na tę upośledzającą funkcjonowanie chorobę. Trudno wybrać najlepszy lek z klasy antydepresantów. Każda depresja i każda osoba na nią cierpiąca jest inna i wymaga odmiennych oddziaływań. Dla nas, praktyków, pomocna może być znajomość mechanizmów działania farmakologicznego oraz wymiana doświadczeń klinicznych. Niekwestionowanym liderem na rynku antydepresantów są SSRI. Ich duża skuteczność, profil bezpieczeństwa i szeroki zakres wskazań powodują, że są to leki, po które sięgamy najczęściej.

Słowa kluczowe: depresja, farmakoterapia depresji, skuteczność leczenia

NAJWAŻNIEJSZE

Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI są nadal uważane za najbardziej efektywne przez większość lekarzy.

HIGHLIGHTS

SSRIs are still the most effective antidepressants for the most of physicians.

ABSTRACT

Although the history of pharmacotherapy of depression started in the fifties of the twentieth century, we are still struggling with this disabling function disease. It is difficult to choose only one wonder drug of the antidepressants' class. Each depression and every person are different and require different therapeutic approach. The most useful for all practitioners is to understand the mechanisms of pharmacological action and sharing our clinical experiences. The nowadays market leaders are undoubtedly the SSRI class antidepressants. Their high efficacy, safety profile and a wide range of indications cause that these are the drugs we prescribe the most often.

Key words: depression, pharmacotherapy of depression, treatment efficacy

WSTĘP

Odczuwanie smutku i przygnębienia jest naturalną reakcją na niepowodzenia życiowe lub stratę i najczęściej wewnętrzne zasoby wystarczają, by odzyskać równowagę. Kluczowym zagadnieniem jest określenie, kiedy fizjologiczne przygnębienie przechodzi w kliniczną depresję. Ten ostatni stan prowadzi do niepełnosprawności, a nawet śmierci. Według niektórych ostatnio mamy do czynienia z nadrozpoznowalnością depresji, inni zaś uważają, że liczba osób, które powinny być leczone z powodu tej choroby, jest ciągle zbyt mała. Odpowiedzi na pytanie, jaki odsetek osób cierpi na depresję i ile z nich powinno podjąć leczenie, dostarczają badania przesiewowe. Ich wyniki wskazują jednoznacznie, że depresja stanowi poważny i nasilający się problem społeczny. Lehmann roczną chorobowość na depresję szacuje na 3%, co oznacza, że blisko 100 mln osób na świecie rokrocznie wymaga interwencji psychiatrycznej. Ocenia on także, że wskaźnik ten dla krajów wysoko rozwiniętych jest wyższy i może sięgać nawet 10% [1, 2]. Wskaźnik rozpowszechnienia depresji w populacji ogólnej jest wysoki – badania wskazują, że 23,3% pacjentów przyjmowanych w POZ ma samoistne lub towarzyszące objawy depresji [3]. Pacjenci ci zgłaszają głównie problemy somatyczne, a współchorobowość depresji pogarsza rokowanie w tej grupie. Depresja jest obciążona wysoką śmiertelnością, wręcz nadumieralnością. Przyczyną zgonu ok. 10% chorych z zaburzeniami depresyjnymi, którzy byli hospitalizowani, jest zamach samobójczy. Dane epidemiologiczne wskazują, że leki przeciwdepresyjne znacząco zmniejszają ryzyko samobójstwa wśród osób cierpiących na tę chorobę [4]. Standardem postępowania w leczeniu depresji jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych w pełnej skutecznej dawce przez minimum pół roku. Wraz ze wzrostem liczby nawrotów długotrwałość zalecanego leczenia mierzy się latami.

Rozpowszechnienie depresji w ciągu całego życia jest szacowane na od 5,2% do 17,1% [2]. Depresja może się pojawić u osób w każdym wieku – zapadają na nią zarówno dzieci, dorośli, jak i osoby starsze. Warto pamiętać, że w 10% przypadków zaczyna się ona po 60. r.ż., nie należy więc lekceważyć dolegliwości zgłaszanych w tej grupie wiekowej jako – trywializując – naturalnego dla wieku malkontentstwa. Osoby starsze często gorzej odpowiadają na farmakoterapię, a ponieważ zwykle cierpią na przewlekłą postać depresji, ich leczenie często rozciąga się na lata.

MITY I FAKTY NA TEMAT DEPRESJI

Wiele szkodliwych mitów obciąża i opóźnia farmakoterapię depresji.

Depresja bywa uważana za chorobę woli, za zaburzenie, z którym osoba powinna poradzić sobie przy pomocy pozytywnego myślenia. Tym samym odracza się początek farmakoterapii. Na rynku istnieje mnóstwo poradników mówiących chorym, co mają zrobić, żeby byli szczęśliwi.

Pojawiają się opinie, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest nadużywane, a chory, który raz rozpocznie leczenie, będzie musiał do niego powracać. Inny wariant tego mitu mówi, że depresja została wypromowana przez lobby farmaceutyczne. Zarzutu tego nie formułuje się jednak wobec producentów preparatów ziołowych, producentów poduszek „dobrego snu” czy biur turystycznych mających zawieźć ludzi na wakacje dla poprawy nastroju.

Brak dyskusji na temat depresji rozciąga się też na brak psychoedukacji. Farmakoterapia służy tylko naprawie

skutków kryzysu, który się zakończył, lub zmianie stylu życia, o ile kryzys nadal trwa.

Farmakoterapia depresji jest skuteczna tylko wtedy, kiedy jest prowadzona systematycznie. Innym pomijanym faktem jest odwrotna zależność skuteczności leczenia od nadużywania jakichkolwiek substancji psychoaktywnych, takich jak alkohol czy środki przeciwbólowe. Leczenie bezsenności w przebiegu depresji bywa korzystne, jednak bardzo często środki nasenne towarzyszą, w postaci miękkiego uzależnienia, przyjmowaniu leków przeciwdepresyjnych. Często ani pacjent, ani lekarz nie zdają sobie sprawy z tej koincydencji. Nie ma możliwości osiągnięcia trwałej poprawy nastroju przy równoczesnej dysregulacji spowodowanej jakimkolwiek środkiem psychoaktywnym.

Okolo połowy epizodów depresyjnych wiąże się z mieralnym laboratoryjnie podwyższeniem stężenia steroidów oraz występowaniem nawracających epizodów hiperkortyzolemii. W wyniku powtarzających się epizodów nadczynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza może dojść do zjawiska neurodegeneracji, dotyczącej głównie takich struktur mózgu jak hipokamp i kora przedczołowa. Prowadzi to do nasilenia lęku i niezdolności do opracowywania nowych sytuacji. Najczęściej podnosi się znaczenie współwystępowania niekorzystnych oddziaływań psychologicznych, środowiskowych oraz czynników biologicznych i genetycznych. Stres w szeroko pojętym zakresie (emocje, choroby somatyczne, substancje toksyczne) jest prawdopodobnie czynnikiem wyzwalającym zaburzenie. Stres ma także podstawowe znaczenie dla utrzymywania się objawów i ich nawrotów, jednak depresja z czasem staje się coraz bardziej autonomiczna, chroniczna i biologiczna. Utrata komórek glejowych skutkuje zwiększoną podatnością na neurotoksyczne działanie glutaminianu, a obniżenie stężenia BDNF (odpowiedzialnego za tworzenie się nowych rozgałęzień dendrytów) doprowadza do spowolnienia procesu neurogenezy [5, 6]. Stopniowo kształtuje się osobowość depresyjna, sztywna poznawczo, destrukcyjna dla systemu własnych zasobów. Depresja jest więc chorobą mózgu, w wyniku której dochodzi do wystąpienia określonych objawów psychopatologicznych i konsekwencji anatomopatologicznych.

JAK DZIAŁAJĄ LEKI PRZECIWDOPRESYJNE?

Nawroty depresji występują zaledwie u 20% osób systematycznie przyjmujących leki oraz u blisko 50% pa-

cjentów niesystematycznie korzystających z leczenia czy wręcz przerywających terapię. Jedynie u co dziesiątego pacjenta nie udaje się uzyskać remisji, natomiast u 20% jest ona częściowa [7]. Te dane pochodzą z amerykańskiego badania STAR*D, w którym – co najważniejsze – udowodniono, że efekty leczenia są proporcjonalne do długości terapii, niejako kumulują się.

Klasyczne teorie farmakoterapii depresji to teorie monoaminergiczne. Leki wpływają na metabolizm i dystrybucję monoamin, tj. NA, 5-HT, DA, Ach, i związane z nimi neuroprzebieżnictwo. **Serotoninowa** teoria chorób afektywnych zakłada istnienie niedoczynności tego układu w depresji, wzrost liczby receptorów 5-HT₂ w mózgu i na płytkach, co koreluje ze wzrostem zachowań impulsywnych oraz samobójczych. Serotonina związana jest ponadto z zaburzeniami snu, apetytu, agresją oraz dysfunkcjami seksualnymi. W badaniach neuroendokrynych w depresji wykrywa się spadek neurotransmisji postsynaptycznej 5-HT_{1A} receptorów. Teoria **dopaminowa** jest nierozdzielnie związana z układem nagrody. Dopamina, przez niektórych badaczy nazywana hormonem szczęścia, odpowiada za poczucie przyjemności, motywację, sprawność psychofizyczną. W przypadku jej niedoboru pojawiają się takie objawy jak anhedonia, spowolnienie, spadek funkcji poznawczych, spadek nastroju. Uważa się, że dysfunkcja dopaminowa może wystąpić zwłaszcza w depresji psychotycznej, w depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w depresji sezonowej oraz jest związana z depresją w chorobie Parkinsona. Odpowiedzialne za jej wystąpienie są receptory D₂ i D₃ (wzrost wrażliwości), ale też pojawiają się koncepcje, zgodnie z którymi receptory D₁ są osią hipotez. Paradoksalnie, teoria **noradrenergiczna**, wymieniana najrzadziej, jest jednocześnie teorią najstarszą. Niedobór noradrenaliny odpowiedzialny byłby przede wszystkim za anergię, utratę sprawności i wytrwałości, poczucie braku motywacji [5, 8–10]. Leki miałyby przywracać równowagę funkcjonowania w tych układach.

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

Klasyczne leki przeciwdepresyjne

Obecnie dwie najstarsze grupy leków przeciwdepresyjnych – inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) i leki trójcykliczne (TCA) – są stosowane w coraz mniejszym zakresie [11]. W obu przypadkach problemem była nie ich skuteczność, lecz działania uboczne. Te działania niepożądane są trudne do zaakceptowania przez chorego. Musimy się liczyć również z ich wysoką toksycznością w przypadku zatrucia, przypadkowego lub

celowego. Leki z tych grup zaburzają przewodnictwo w mięśniu sercowym [10, 12]. W Polsce popularny jest już tylko właściwie opipramol wykorzystywany w leczeniu zaburzeń snu i zaburzeniach lękowych. W porównaniu z innymi TCA powoduje on stosunkowo mało działań niepożądanych.

Mianseryna to przedstawiciel kolejnej grupy środków przeciwdepresyjnych – leków czteropierścieniowych, a jednocześnie jedyny jeszcze stosowany środek z tej grupy. Jest ona lekiem przeciwdepresyjnym o wyraźnym działaniu uspokajająco-nasennym oraz ma korzystniejszy profil działań niepożądanych niż leki trójpierścieniowe – zwłaszcza kardiologiczne. Wykazuje właściwości anksjolityczne, poprawia sen poprzez jego pogłębienie i wydłużenie, co prawdopodobnie wiąże się z blokowaniem receptorów histaminowych H_1 i adrenergicznych α_1 . Jest też jednym z niewielu antydepresantów o stosunkowo niewielkim potencjale wywoływania polekowych dysfunkcji seksualnych (24,4%) [14]. Czasami jednym z działań niepożądanych mianseryny może być zespół niespokojnych nóg i hiperkineza [15]. Mianseryna jest dobrze tolerowana przez osoby w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Włączając mianserynę, należy uwzględnić pacjenta na możliwość występowania zawrotów głowy oraz niedociśnienia, co jest szczególnie istotne, gdy stosujemy lek u osób starszych (zwiększone ryzyko upadków).

SSRI

Środki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) są najpopularniejszą grupą leków przeciwdepresyjnych od 25 lat, tj. od czasu wprowadzenia fluoksetyny [16]. Leki te są bardzo bezpieczne, łatwe w dawkowaniu, mają szeroki zakres wskazań od epizodów depresyjnych, poprzez zaburzenia lękowe, dystymie, zespoły natręctw, zaburzenia kontroli impulsów (m.in. w osobowości *borderline*), zaburzenia odżywiania do zespołu stresu pourazowego (PTSD). Do grupy tej zalicza się następujące leki (dostępne w Polsce): escitalopram, citalopram, fluoksetynę, fluwoksaminę, paroksetynę i sertralinę. Są one neutralne dla masy ciała, a nawet korzystne metabolicznie, np. w cukrzycy. Najczęściej występujące działania niepożądane to: nudności, bóle głowy, bezsenność, pobudzenie oraz suchość w jamie ustnej.

Pierwszym wypromowanym lekiem z tej grupy była **fluoksetyna**, okrzyknięta przez media pigułką szczęścia. Na fali zachłyśnięcia się SSRI fluoksetyna doczekała się

uwiecznienia w książkach i filmach, takich jak *Prozac Nation*. Współcześnie spojrzenie na lek jest bardziej zrównoważone. Ma szeroki zakres wskazań, jest skuteczna w dystymiach, zespołach depresyjnych oraz obsesyjno-kompulsyjnych. Jako lek zmniejszający łaknienie jest stosowana w zaburzeniach odżywiania, głównie w żarłoczności psychicznej (bulimia), w których skuteczność terapeutyczną osiąga przy stosowaniu większych dawek, jak 60 mg/24 h. Zakres zarejestrowanych dawek jest szeroki: od 10 do 80 mg/24 h, chociaż niektóre badania wskazują, że dawka 20 mg/24 h jest optymalna. W celu zmniejszenia nudności lek powinno się przyjmować podczas jedzenia. Co niezwykle istotne, jest to jeden z najlepiej przebadanych leków u kobiet w ciąży. Dysponujemy 7 badaniami prospektywnymi dotyczącymi stosowania fluoksetyny w ciąży. Na podstawie dostępnych badań można stwierdzić, że stosowanie fluoksetyny nie wiąże się ze wzrostem ryzyka poważnych malformacji u dziecka, spontanicznych poronień, powikłań okołoporodowych czy opóźnienia rozwoju neurologicznego [13]. Szczególnie polecana jest w depresji z zahamowaniem, współistniejącym lękiem, u osób z predyspozycją do przyrostu masy ciała i kobiet w okresie rozrodczym. Ze względu na długą aktywność metabolitu – norfluoksetyny (okres półtrwania > 7 dni) powoduje niewielkie ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego [17].

Kolejnym wprowadzonym lekiem z grupy SSRI była **fluwoksamina**. W leczeniu wykorzystuje się jej działanie przeciwdepresyjne oraz wysoką skuteczność przeciwobsesyjną. Częściej niż inne leki z tej grupy wywołuje nudności, dlatego w celu zmniejszenia działań ubocznych należy ją przyjmować z posiłkiem w godzinach wieczornych. Zalecane dawki to 50–300 mg/24 h, leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg.

Sertralina jest lekiem z grupy SSRI, który oprócz działania serotonergicznego zwiększa przekąźnictwo dopaminergiczne, działając w układzie nagrody. Badania pokazują, że jest lekiem o skuteczności porównywalnej z TCA. Szczególnie poleca się ją w przypadku depresji z anhedonią, zaburzeniami poznawczymi, objawami lękowymi czy obsesyjnymi [12]. Dostępne badania mówią o bardzo korzystnym wpływie sertraliny po zawale serca na parametry kardiologiczne i metaboliczne, zwłaszcza w cukrzycy. Nie wywołuje ona istotnych zmian w zapisie EKG [18]. Przedział dawek to 50–200 mg/24 h. Lek stosuje się rano lub wieczorem niezależnie od posiłku. Optymalna dawka wynosi 75–100 mg/24 h.

Lekiem, który podobnie jak fluoksetyna zmienił postrzeganie psychiatrii, stała się „pigułka na nieśmiałość”, czyli

paroksetyna [7]. Na skutek terapii paroksetyną szybko i stosunkowo łatwo (w odniesieniu do psychoterapii) poprawia się społeczne funkcjonowanie chorego. Lek może być stosowany w leczeniu: **depresji**, depresji lękowej, zespołu natręctw, **lęku** napadowego z agorafobią lub bez **agorafobii**, to lek niemal z wyboru w fobii społecznej, lęku uogólnionym, jak również w podtrzymywaniu remisji tych zaburzeń. Paroksetyna jest stosunkowo bezpieczna u pacjentów w podeszłym wieku. Niestety, jest ona także lekiem o najwyższym ryzyku wystąpienia zespołu odstawiennego (objawy to: lęk, napięcie, myśli samobójcze, bóle i zawroty głowy, nudności i inne) [17]. Częściej niż inne SSRI powoduje dysfunkcje seksualne pod postacią osłabienia libido, zaburzenia erekcji czy opóźnionego orgazmu. Ponadto w wielu spośród badań farmakologicznych analizujących ten lek nie osiągnięto założonych celów skuteczności. Zakresy dawek stosowanych to: w depresji 20–50 mg/24 h, w zaburzeniach lękowych i fobii 20–60 mg/24 h. Lek najlepiej podawać w jednej dawce w godzinach wieczornych.

Ostatnie dwa preparaty z tej grupy dostępne w Polsce to **citalopram i escitalopram** – czyli lewoskrętny izomer citalopramu. Uważa się, że są to preparaty mogące mieć lepszą tolerancję niż inne SSRI – szczególnie escitalopram – ze względu na największą selektywność serotoninową. Istnieją prace podnoszące skuteczność citalopramu w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale. Z drugiej strony sugeruje się, że citalopram może przedłużać QTc. Praktycznie nie ma tego zagrożenia w przypadku escitalopramu. Zakres dawek dla citalopramu to 20–60 mg/24 h. Lek ten stosuje się rano lub wieczorem, w zależności od osobniczej tolerancji pacjenta. W praktyce doszło obecnie do wymiany zastosowania citalopramu na escitalopram jako lek skuteczniejszy i bezpieczniejszy. Escitalopram stał się absolutnym liderem współczesnej farmakoterapii depresji. Ma on szeroki zakres wskazań: depresja, lęk paniczny, agorafobia, fobia społeczna, lęk uogólniony, OCD i PTSD. Lek zapewnia szybkie działanie i praktycznie najlepszą tolerancję ze wszystkich leków przeciwdepresyjnych [9, 10, 19], wchodzi w niewiele interakcji z innymi lekami. Ponadto jest łatwy w stosowaniu – praktycznie płaskie dawkowanie 10–20 mg/24 h. W wielu badaniach escitalopram był zdecydowanie skuteczniejszy, gdyż dawał większy odsetek poprawy i remisji niż inne leki z grupy SSRI oraz SNRI [13]. Udowodniono, że jego długoterminowe działanie zapobiega nawrotom. Zarówno citalopram, jak i escitalopram praktycznie nie wpływają na funkcje psychomotoryczne, co przekłada się na lepsze funkcjonowanie społeczne pacjenta [20]. Escitalopram posiada też rejestrację u młodzieży.

SNRI

W ostatnich latach często stosowane są leki hamujące wychwyt noradrenaliny i serotoniny (SNRI), czyli leki o podwójnym mechanizmie działania. Obecnie dostępne są w Polsce trzy leki z tej grupy: wenlafaksyna, milnacipran oraz duloksetyna. Pionierem i niekwestionowanym liderem tej grupy jest **wenlafaksyna**, stosowana w depresji, GAD, fobii społecznej, zaburzeniach lękowych z napadami lęku. Lek jest szczególnie skuteczny u pacjentów z depresją atypową, z zahamowaniem, silnym lękiem, nasilonymi dolegliwościami somatycznymi – zwłaszcza bólowymi (to cecha charakterystyczna wszystkich SNRI). Zakres dawek terapeutycznych to 75–375 mg/24 h lub 75–225 mg/24 h dla form o przedłużonym działaniu. Lek należy wprowadzać stopniowo ze względu na nasilanie się działań niepożądanych w miarę zwiększania dawki. Większość z nich ma charakter przejściowy i najczęściej ustępuje w trakcie terapii. Działania niepożądane charakterystyczne dla wenlafaksyny to: bezsenność, pobudzenie, nudności, bóle głowy oraz wzrost ciśnienia tętniczego i dysfunkcje seksualne [9, 10, 13]. U części pacjentów obserwowano objawy odstawienne w trakcie zmniejszania dawek leku [17].

Wskazania do stosowania **duloksetyny** obejmują, oprócz leczenia depresji, leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych oraz bólu w neuropatii. Duloksetyna nie ma większej skuteczności niż wenlafaksyna. Należy unikać jej stosowania w przypadku uszkodzenia wątroby, zwłaszcza spowodowanego nadużywaniem alkoholu. Lek dawkuje się w zakresie 60–120 mg/24 h. Ze względu na częste występowanie objawów odstawiennych nie jest wskazane nagłe przerywanie leczenia.

Potencjał **milnacipranu** uważa się za niższy od potencjału pozostałych SNRI, chociaż bezpieczeństwo – za wyższe.

Leki noradrenergiczne

Bupropion jest inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI), a ponadto w leczeniu wykorzystuje się również działanie blokujące receptor nikotynowy. Wskazania: depresja z zahamowaniem, nadmierną sennością, depresja ze współistniejącymi uzależnieniami. Działanie dopaminergiczne bupropionu powoduje, że jest on szczególnie użyteczny w przypadku depresji z energią, wysokim poziomem męczliwości, zaburzeniami poznawczymi, przy zgłaszanym przez pacjenta braku motywacji i zainteresowań. Zaletą leku jest praktycznie niepowodowanie przyrostu masy ciała oraz brak negatywnego wpływu na funkcje seksualne. Niestety, działanie aktywizujące może się przerodzić w bez-

senność, niepokój, uczucie lęku, drżenia, co bywa trudne do zniesienia dla pacjentów. Najczęściej stosowane dawkowanie wynosi 150–300 mg/24 h.

Reboksetyna działa aktywizująco, poprawiając napęd psychoruchowy, zmniejszając poczucie zmęczenia i niesprawności. Jest wskazana w depresjach z zahamowaniem, uczuciem przewlekłego zmęczenia, atypowej depresji. Podobnie jednak jak w przypadku bupropionu część chorych może nie tolerować efektu aktywizującego ani działań niepożądanych w postaci potliwości, bezsenności, lęku, niepokoju, pobudzenia i tachykardii. Ponadto ograniczona skuteczność uniemożliwiła rejestrację leku w USA. Reboksetyna wymaga dawkowania 2 razy na dobę, drugą dawkę leku należy podawać najpóźniej późnym popołudniem. W Polsce dostępne są tabletki à 4 mg.

Inne leki

Mirtazapina jest inhibitorem presynaptycznego receptora α_2 oraz ma specyficzne działanie serotonergiczne. Strukturalnie jest podobna do mianseryny. Analiza Cochrane'a potwierdziła brak różnic pod względem krótkoterminowej skuteczności między mirtazapiną, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny a lekami trójpierścieniowymi, jednak jej szybki początek działania oraz wyraźne działanie sedatywne czynią ją szczególnie zalecaną w depresjach z niepokojem oraz bezsennością [21]. Istnieją doniesienia, że mirtazapina może być korzystnym wyborem w przypadku pacjentów starszych z brakiem łaknienia i niedowagą. Jest obciążona istotnie mniejszym niż inne leki ryzykiem wywołania dysfunkcji seksualnych. Ze względu na brak wpływu na CYP450 może być bezpiecznie stosowana przez osoby przyjmujące inne leki. Dlatego też często stosuje się mirtazapinę w celu augmentacji innych leków przeciwdepresyjnych. Jest też rekomendowana przez psychiatrów w ramach politerapii zespołów depresyjnych w pierwszym rzucie (prawie 40% psychiatrów wskazało mirtazapinę jako lek polecany w politerapii) [22]. Głównymi działaniami niepożądanymi leku są nadmierna senność i wzrost wagi, co może ograniczać jego stosowanie. Dawkowanie wynosi 15–45 mg/24 h. Lek podaje się na noc.

Czasami od leku przeciwdepresyjnego wymagane jest przede wszystkim działanie nasenne. Idealnym preparatem jest **trazodon**, inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów serotoninowych. Lek wydłuża całkowity czas snu, zmniejsza liczbę śródnocnych wybudzeń oraz skraca fazę REM. Może być

stosowany w monoterapii w dawkach do 600 mg/24 h lub jako augmentacja innych leków przeciwdepresyjnych, chociaż połączenie z SSRI wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego. Dodanie trazodonu w dawkach 50–100 mg/24 h do innych leków poprawia zaburzone funkcje seksualne [23]. Często wykorzystuje się jego działanie anksjolityczne i nasenne (dawki nasenne 25–75 mg). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: senność, ortostatyczne spadki RR, uczucie oszołomienia, ból głowy. Rzadkim powikłaniem leczenia może być priapizm.

Tianeptyna to lek legenda – pierwszy preparat o udowodnionym działaniu neuroplastycznym i neuromodulującym. Zapobiega utracie neuronów w hipokampie. Obserwuje się wzrost uwalniania oraz (paradoksalnie) zwiększenie **zwrotnego wchłaniania serotoniny**. Lek zapobiega uszkodzeniom neuronów wywołanym niedotlenieniem i **stresem**. Tłumi reakcje osi podwzgórze–przysadka mózgowo–nadnercza, wzmagając odporność na stres i zmniejszając jego szkodliwe następstwa. Doniesienia z badań wskazują, że tianeptyna może mieć duży potencjał w leczeniu specyficznych grup pacjentów depresyjnych, takich jak osoby starsze, osoby obciążone somatycznie i osoby uzależnione od alkoholu [24]. Stosowany zakres dawek to 25–50 mg/24 h, najczęściej 12,5 mg 3 razy dziennie. Ponieważ tianeptyna jest lekiem bardzo bezpiecznym, także w politerapii, typowo jest stosowana u pacjentów z depresją w przebiegu chorób somatycznych.

Agomelatyna jest agonistą receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 , jak również antagonistą auto- i heteroreceptorów $5-HT_{2c}$, co z kolei zwiększa stężenie noradrenaliny i dopaminy. Lek został opracowany na potrzeby współczesnej depresji, która coraz częściej objawia się anhedonią i obniżeniem sprawności poznawczej (uwagi, pamięci, koncentracji). Agomelatyna jest dość dobrze tolerowana, należy jednak pamiętać o obowiązkowym monitoringu AspAT i AlAT na początku terapii [7]. Zalecane dawkowanie to 25–50 mg/24 h. Lek podaje się wieczorem.

PODSUMOWANIE

Leczenie zaburzeń depresyjnych powinno być traktowane holistycznie i uwzględniać zarówno metody biologiczne, do których zaliczamy przede wszystkim **farmakoterapię**, jak i interwencje **psychoterapeutyczne** oraz oddziaływania **psychospołeczne**. Jednak warto zaznaczyć, że podstawową, ze względu na swoją dostępność, formą leczenia zaburzeń depresyjnych pozostaje farmakoterapia. Podobnie jak w leczeniu wszystkich prze-

wlekłych i nawrotowych chorób, możliwości poprawy wynikają w pierwszej kolejności z wczesnej interwencji, a następnie – z systematycznego przyjmowania leku przeciwdepresyjnego. Mamy do wyboru wiele preparatów o działaniu przeciwdepresyjnym, jednak w sposób naturalny preferowane są te, które w równym stopniu oferują wysoką skuteczność połączoną z wysoką tolerancją.

Osoby cierpiące na depresję mają tendencję do wchodzenia w określone schematy emocjonalno-poznawcze, np. odnoszenie do siebie informacji o negatywnym charakterze, interpretowanie bodźców jako bardziej negatywne lub mniej pozytywne niż czynią to zdrowe osoby. Dodatkową korzyścią ze stosowania leku przeciwdepresyjnego jest według niektórych autorów, oprócz działania bezpośredniego, zmiana tego automatycznego sposobu przetwarzania bodźców i informacji o negatywnym wydźwięku [25].

Niekwestionowanym liderem na rynku antydepresantów pozostają SSRI, które w większości przypadków są lekami pierwszego wyboru. Ich duża skuteczność, profil bezpieczeństwa i szeroki zakres wskazań powodują, że są to leki, po które sięgamy najczęściej. W tej grupie escitalopram wydaje się bezpieczną oraz najkorzystniejszą terapeutycznie opcją dla pacjenta. W depresjach z zaburzeniami snu, niepokojem i pobudzeniem dobrym wyborem okazują się mirtazapina, mianseryna i trazodon. Ze względu na ich specyficzne działanie są one stosowane głównie w depresji z pobudzeniem, niepokojem, bezsennością i spadkiem łaknienia. W leczeniu depresji współistniejącej z chorobami somatycznymi często stosowana jest tianeptyna, sertralina i escitalopram. U młodzieży jedynie escitalopram i fluoksetyna doczekały się rejestracji w leczeniu zaburzeń depresyjnych, a sertralina – w zespołach natręctw. Współczesny pacjent sięga raczej po leki nieupośledzające funkcji poznawczych (takie jak escitalopram, tianeptyna, agomelatyna). Znaczną część zastosowań leków przeciwdepresyjnych stanowią zaburzenia lękowe czy lękowo-depresyjne, pozwala to na uniknięcie ryzyka przewlekłego stosowania benzodiazepin. Wszystkie korzyści ze stosowania leków przeciwdepresyjnych zależą od ich systematycznego przyjmowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Rymaszewska J, Adamowski T, Pawłowski T, Kiejna A. Rozpoznanie zaburzeń psychicznych przegląd ważniejszych

2. Tylee A. Depression in Europe: experience from the DEPRES II survey. *Depression Research in European Society. Eur Neuro-psychopharmacol* 2000; 10(supl 4): 445-448.
3. Drózd W, Wojnar M, Araszkievicz A et al. Badanie rozpoznania zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. *Wiadomości Lekarskie* 2007; LX: 3-4.
4. Angst J, Angs F, Stossen HM. Suicide risk in patients with major depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(supl 2): 57-62.
5. Olie JP, Costa JA, Silva E, Marcher JP. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression. *Science Press Ltd; London* 2004: 25-35.
6. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Relat Metab Disord* 2000; 24(supl 2): 50-55.
7. Łoza B, Parnowski T. Nowa depresja. *Nowe leczenie. Medical Education; Warszawa* 2013, wydanie II.
8. Dudek D. Stres a depresja – ujęcie psychologiczne. *Dyskusje o depresji* 2001; 17.
9. Stahl S. Antidepressants. *Cambridge University Press. Neuroscience Education Institute; Cambridge* 2009: 8-46.
10. Stahl S. Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. *Via Medica; Gdańsk* 2009: tom II: 236-252.
11. Wright P, Stern J, Phelan M. *Sedno Psychiatrii. Elsevier. Urban&Partner; Wrocław* 2005: 287-309.
12. Kaplan H, Sadock B. *Farmakoterapia w zaburzeniach psychicznych. Urban & Partner; Wrocław* 1998: 143-155.
13. Bazire S. Przewodnik leków psychotropowych 2010. *Via Medica; Gdańsk* 2010: 85-200.
14. Jakima S, Lew-Starowicz M. *Dysfunkcje seksualne w depresji. Wydawnictwo Most; Warszawa* 2010: 43-63.
15. Sung SC, Haley CL, Wisniewski SR et al. The impact of chronic depression on acute and long-term outcomes in a randomized trial comparing selective serotonin reuptake inhibitor monotherapy versus each of 2 different antidepressant medication combinations. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(7): 967-76.
16. Łoza B. 30 lat SSRI: starsze i nowsze leki z grupy SSRI. *Neuropsych Przegl Klin* 2012; 4(4): 214-219.
17. Kwaśna J, Łoza B, Kwaśna A et al. Zespół odstawienny po lekach przeciwdepresyjnych. *Neuropsych Przegl Klin* 2011; 3(1): 39-44.
18. Halaris A. Comorbidity between depression and cardiovascular disease. *Int Angiol* 2009; 28(2): 92-99.
19. Hansen BH, Hanash JA, Rasmussen A. Rationale, design and methodology of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of escitalopram in prevention of depression in acute coronary syndrome (DECARD). *Trials* 2009; 10(1): 20.
20. Łoza B. Escitalopram: odkrycie leku i jego rozwój. *Neuropsych Przegl Klin* 2011; 3(1): 5-14.
21. Knud Larsen J. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Ugeskr Laeger* 2012; 174(46): 2864-2866.
22. Łoza B, Czernikiewicz A, Patejuk-Mazurek I et al.: Politerapia

zaburzeń depresyjnych. Preferencje polskich psychiatrów. *Psychiatria* 2007; 4(3): 97-104.

23. Stryjer R. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacology* 2009; 32(2): 82-84.
24. Mosiołek A. Depresja i leczenie tianeptyną. *Neuropsych Przegl Klin* 2012; 4(2): 69-75.
25. Murawiec S, Mosiołek A. Neuropsychologiczna poznawcza hipoteza działania leków przeciwdepresyjnych – przegląd piśmiennictwa. *Psychiatria Polska* 2010; XLIV(6): 871-880.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Mosiołek
Klinika Psychiatrii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski
Uniwersytet Medyczny
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana
Mazurkiewicza
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
tel.: (22) 758-63-71; fax: (22) 758-75-70
e-mail: anna.mosiolek@tworki.com.pl