

# Neuroleptyki działające przeciwdepresyjnie

## Antipsychotics with antidepressive properties

**Bartosz Łoza**

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza



**Bartosz Łoza**  
Kierownik Kliniki  
Psychiatrii WUM,  
Zastępca Dyrektora  
ds. Lecznictwa  
Mazowieckiego  
Specjalistycznego  
Centrum Zdrowia  
im. prof. Jana  
Mazurkiewicza,  
Przewodniczący  
Mazowieckiej Rady  
Zdrowia Psychicznego.  
Prezes Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego.  
Hobby: podróże, na  
które brak czasu.

### STRESZCZENIE

Do leczenia epizodów depresyjnych możemy zastosować wiele leków przeciwdepresyjnych. Jednak szereg kontrolowanych badań, metaanaliz i praktycznych badań wykazało, że zaledwie mniejszość pacjentów z depresją może liczyć na remisję wskutek właściwie prowadzonego leczenia środkami przeciwdepresyjnymi. Co więcej, antydepresanty okazały się nieefektywne lub niebezpieczne u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego. Zaproponowano szereg koncepcji dla przezwyciężenia tych braków skuteczności. Ostatnio w odniesieniu do neuroleptyków II generacji, przede wszystkim olanzapiny i kwetiapiny, potwierdzono skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów jedno- i dwubiegunowych. 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:** schizofrenia, funkcje poznawcze, leki przeciwpsychotyczne długo działające

#### **NAJWAŻNIEJSZE**

**Kwetiapina i olanzapina oraz niektóre inne neuroleptyki mają znaczące właściwości przeciwdepresyjne.**

#### **HIGHLIGHTS**

**Quetiapine and olanzapine, as well as some other antipsychotics have significant antidepressive properties.**

## ABSTRACT

To treat depressive episodes, we currently have a number of antidepressants. However, a number of well-controlled clinical trials, metaanalysis and practical clinical studies have found that only a minority of patients with depression remits following antidepressant treatment. Moreover, antidepressants are ineffective or hazardous in bipolar depression. There have been some treatment approaches to overcome such a shortage of antidepressant efficacy. Recently, second generation antipsychotics (SGAs), especially olanzapine and quetiapine have clearly demonstrated efficacy in the treatment of depression both in unipolar and bipolar patients. 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:** depression, antipsychotics

## WSTĘP

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 [1, 2]. Jakie czynniki zdecydowały o tym zjawisku?

A. Krytyka efektywności leków przeciwdepresyjnych:

1. Kwestionowano efektywność leków przeciwdepresyjnych.
2. Spadło tempo wprowadzania nowych leków przeciwdepresyjnych.
3. Ujawniono praktykę ukrywania niekorzystnych wyników badań, przede wszystkim z udziałem paroksetyny.
4. Wskazywano na ryzyko wzrostu zachowań samobójczych, zwłaszcza u młodzieży.
5. Kwestionowano efektywność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych u młodzieży.

B. Krytyka efektywności leków przeciwpadaczkowych:

1. 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 [3].
2. Zdolność do działania przeciwdepresyjnego kwasu walproinowego i litu jest kwestionowana, choć głównie z powodu niedostatku poprawnych metodologicznie badań.
3. Nowsze leki przeciwpadaczkowe, jak lewetiracetam i topiramát, nie potwierdziły potencjału przeciwdepresyjnego.

C. Korzystne wyniki badań nad zastosowaniem neuroleptyków w zaburzeniach emocji, w tym w zaburzeniach afektywnych:

1. Pozytywne doświadczenia i formalne rejestracje w epizodach depresyjnych w zaburzeniu dwubiegunowym takich neuroleptyków jak: olanzapina, kwetiapina, lurasidon.
2. Nowe doświadczenia w epizodach depresyjnych w przebiegu zaburzenia jednobiegunowego:
  - w epizodach lekoopornych – formalne rejestracje: olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu
  - próba rejestracji kwetiapiny w epizodach depresji nielekoopornej.
3. Pozytywne historyczne doświadczenia z użyciem niektórych neuroleptyków (lewomepromazyna, tiorydazyna).
4. Brak ryzyka indukowania zagrożeń samobójczych.
5. Podejście wielowymiarowe w leczeniu schizofrenii – korzyści z leczenia neuroleptykami o potencjale przeciwdepresyjnym.
6. Rejestracja klozapiny w przeciwdziałaniu zaburzeniom samobójczym u chorych na schizofrenię.

## NEUROLEPTYKI KLASYCZNE

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

- tiorydazyna
- lewomepromazyna
- chlorprotiksen
- sulpiryd
- loksapina.

**Tiorydazyna** była pierwszym neuroleptykiem stosowanym częściej z powodu potrzeby farmakoterapii zaburzeń emocji niż z powodu psychoz. Powikłania, zwłaszcza kardiologiczne, praktycznie spowodowały jednak wycofanie leku. Natomiast **lewomepromazyna** i **chlorpromiksen** nadal są często stosowane, zwłaszcza w małych dawkach, w celu zmniejszenia napięcia, lęku, ułatwienia zasypiania, opanowania dolegliwości psychosomatycznych, u pacjentów hospicyjnych lub wspomagająco w leczeniu 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, ale mają wiele cech neuroleptyków już II generacji. Świadczy o tym także ich potencjał przeciwdepresyjny. **Sulpiryd** oddziałuje na receptory D1 w okolicach przedczołowych, co usprawnia poznawczo pacjentów z anhedonią. Z kolei mało w Polsce znana **loksapina** jest przekształcana do amoksapiny – leku przeciwdepresyjnego, a następnie do 7-hydroksyamoksapiny, czyli ponownie do neuroleptyku.

## NEUROLEPTYKI ATYPOWE

**Klozapina.** Ograniczenia w stosowaniu, wynikające z niebezpiecznych działań ubocznych, powstrzymują przed szerszym stosowaniem klozapiny w zaburzeniach emocji, jednak taki potencjał jest znany [4]. Klozapina ma unikalną, jedyną w historii, rejestrację w zagrożeniach samobójczych (w przebiegu schizofrenii). Jest lekiem niezwykle skutecznie przeciwdziałającym agresji, stabilizującym zachowania i nastrój.

**Risperidon.** Postać doustna nie ma zarejestrowanego wskazania w leczeniu stanów depresyjnych, chociaż dość często lek jest dodawany 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 w USA unikalną rejestrację w zaburzeniu schizoafektywnym.

**Olanzapina.** Temu leкови, po kwetiapienie, 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 [5]. Ponadto zarejestrowano działanie olanzapiny w lekoopornych zaburzeniach depresyjnych

(jednobiegunowych) w formie monoterapii, chociaż i w tym przypadku wykazano samodzielny, przeciwdepresyjny potencjał leku [6].

**Kwetiapina.** Lek jest współcześnie częściej stosowany w zaburzeniach emocji niż ze wskazań przeciwpsychotycznych [7]. O zastosowaniach kwetiapiny najlepiej mówi jej charakterystyczna struktura sprzedaży. Chociaż od ok. 10 lat kwetiapina pozostaje w wielu krajach najczęściej zapisywanym lekiem z grupy neuroleptyków (np. w USA), to większość z recept (nawet 3/5) dotyczy dawki 25 mg [2]. Taką dawką nie leczy się ani stanów psychotycznych, ani zaburzeń maniakałnych. Natomiast doskonale nadaje się ona do regulacji zaburzeń emocji. Lek ma kilka zastosowań powiązanych z zaburzeniami emocji, których skuteczne leczenie zależy od dziennego dawkowania [7]: depresja w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego (300 mg/24 h), depresja w przebiegu zaburzenia jednobiegunowego z lekoopornością lub 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 w lekoopornych epizodach depresyjnych zaburzenia jednobiegunowego (politerapia) [8]. Kwetiapina w formie monoterapii okazała się też skuteczna w badaniach randomizowanych z placebo w leczeniu dużej depresji **bez lekooporności** [9]. Amerykańska agencja rejestrująca nowe zastosowania leków (FDA) nie dokonała jednak formalnej rejestracji w depresji jednobiegunowej monoterapii kwetiapiną, zasłaniając się potrzebą wyjaśnienia skutków metabolicznych podawania leku. W praktyce spowodowało to hibernację procesu rejestracji, chociaż bez zakwestionowania skuteczności kwetiapiny.

**Ziprasidon.** Nadzieje pokładane w tym leku w odniesieniu do zaburzeń depresyjnych nie spełniły się. Opisywane jeszcze w okresie badań przedrejestracyjnych właściwości typu SNRI, tj. hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, nie wystarczyły, by skutecznie leczyć fazy depresyjne w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego.

**Aripiprazol.** Lek nie sprawdził się w dwóch badaniach w leczeniu faz depresyjnych w zaburzeniu dwubiegunowym, natomiast był pierwszym neuroleptykiem zarejestrowanym w połączeniu z lekami depresyjnymi w USA w farmakoterapii lekoopornych epizodów depresyjnych.

**Lurasidon.** Lek ma oficjalną rejestrację w leczeniu epizodów depresyjnych zaburzenia dwubiegunowego typu I, oczekiwane jest jego wprowadzenie w Polsce.

## CZY MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWDEPRESYJNEGO NEUROLEPTYKÓW JEST TAKI SAM, CZY INNY NIŻ W PRZYPADKU LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH?

Odpowiedź na to pytanie jest trudna, ponieważ sam mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest przedmiotem sporów i hipotez. Dodatkowo problemem koncepcyjnym pozostaje rozróżnienie mechanizmów leczenia w zaburzeniu jednobiegunowym i w zaburzeniu dwubiegunowym.

Duże randomizowane badania nad leczeniem faz depresyjnych w zaburzeniu dwubiegunowym olanzapiną wykazały, że działała ona na **wszystkie** podstawowe i dodatkowe objawy zespołu depresyjnego z wyjątkiem zaburzeń koncentracji [5]. Ocena wpływu na zagrożenia samobójcze nie była możliwa, ponieważ osoby ze znaczącym zagrożeniem samobójczym wykluczano wstępnie z badania.

Można wskazać, że istnieje co najmniej kilka mechanizmów tłumaczących wspólną część oddziaływań neuroleptyków o potencjale przeciwdepresyjnym i antydepresantów:

- **Efekt neuroplastyczny.** To współcześnie najważniejsza teoria. Zakłada ona, że leki psychotropowe są przede wszystkim neuroregulatorami, środkami wywołującymi kaskadę korzystnych efektów neuroplastycznych i neuroprotektoryjnych. Teoria ta odpowiada podstawowym obserwacjom klinicznym, w ramach których efekty farmakoterapii w psychiatrii są z reguły odroczone w czasie. Efekty neuroplastyczne obserwowano w przypadku klozapiny, olanzapiny czy kwetiapiny, jak również tianeptyny, agomelatyny czy escitalopramu.
- **Efekt prokognitywny.** Zakłada się, 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 efektem poznawczym, uzyskiwanym przez 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 przez ograniczanie skutków przeżywania stresu, zaburzeń snu i prowadzić do odtworzenia możliwości uczenia się [10]. W przypadku wielu neuroleptyków i antydepresantów wykazano ich znaczące działanie przeciwlękowe.

Bezpośrednie porównania **kwetiapiny** z paroksetyną [11] w zaburzeniu dwubiegunowym, a także **olanzapiny** z fluoksetyną [6] w zaburzeniu jednobiegunowym wykazały, że efekt przeciwdepresyjny po tych neuroleptykach jest:

- osiągany **szybciej** niż za pomocą leków przeciwdepresyjnych
- **taki sam lub większy ilościowo** w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi.

Wydaje się, że neuroleptyki szybko i bezpośrednio redukują dezorganizację u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, a jednocześnie ograniczają zaburzenia snu oraz niepokój–lęk. Cała seria badań olanzapiny połączonej z fluoksetyną wielokrotnie potwierdzała przyspieszenie i pogłębienie poprawy w leczeniu depresji dzięki takiej politerapii [12].

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

1. O potencjale przeciwdepresyjnym udowodnionym (**olanzapina, kwetiapina**) lub częściowo potwierdzonym (**klozapina, amisulpryd, lurasidon**).
2. Użytecznych w leczeniu zaburzeń depresyjnych, ale przy spełnieniu pewnych warunków farmakoterapii – najczęściej stanowiących wówczas uzupełnienie terapii lekiem przeciwdepresyjnym, jak w przypadku **aripirazolu** czy **risperidonu**.
3. O niekorzystnym działaniu na nastrój – tu możliwych jest kilka mechanizmów, np. obniżenie nastroju po **haloperidolu** w wyniku blokady receptorów dopaminowych czy obniżenie nastroju w przebiegu aktywności po klasycznych neuroleptykach, a także po niektórych lekach atypowych, np. po **ziprasidonie**.

## PODSUMOWANIE

Pozycja neuroleptyków o potencjale przeciwdepresyjnym jest szczególna. Dały one szansę na wielowymiarowe leczenie schizofrenii. Jednak dopiero wykorzystanie

w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych i jednobiegunowych zmieniło obraz współczesnej farmakoterapii. Liderami tych nowych zastosowań stały się kwetiapina i olanzapina. Leki te, jak udowodniono, posiadają potencjał równy skuteczności leków przeciwdepresyjnych lub nawet ją przewyższający. Mimo upływu lat w przypadku żadnego innego neuroleptyku nie potwierdzono analogicznego, szerokiego spektrum działań. Wskazania zarejestrowane i niezarejestrowane olanzapiny i kwetiapiny obejmują zwłaszcza te powiązane z zaburzeniami emocji. Oba leki oddziałują wielokierunkowo, hamując dezorganizację psychiczną i sprzyjając neuroplastycznej regeneracji OUN. Historyczna rejestracja olanzapiny i kwetiapiny jako neuroleptyków jest już nieco myląca, ponieważ oba leki odgrywają we współczesnej psychofarmakologii raczej rolę wielofunkcyjnych modulatorów OUN niż jedynie środków przeciwpsychotycznych.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Łoza B. Pozarejestrowane zastosowanie leków psychotropowych. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2012; 4(1): 5-10.
2. Buna M. Pozarejestrowane zastosowanie kwetiapiny w leczeniu bezsenności. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2012; 4(4): 178-181.
3. 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.
4. Łoza B, Broma J. Refractory depression treated with clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 354.
5. 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.
6. 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.
7. Łoza B. Vademecum kwetiapiny. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2013; 5(2): 103-111.
8. Bauer M 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.*
9. 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.*
10. 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.
11. 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.
12. 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.

#### Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza  
Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana  
Mazurkiewicza  
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4  
e-mail: klinika@tworki.com.pl