

Stanisław Pużyński

Selektywne czy wieloukładowe mechanizmy efektu przeciwdepresyjnego?

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Klasyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), wciąż zaliczane do podstawowych w terapii depresji – są nazywane przez farmakologów „brudnymi” ze względu na ich złożony („nieczysty”) mechanizm działania, związany z wpływem na kilka typów neuroprzekaznictwa. Liczne objawy niepożądane wiążą się z takim złożonym działaniem. Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że podstawowe TLPD wykazują dużą skuteczność działania, imipramina jest wciąż punktem odniesienia („złoty standard”) przy ocenie nowych leków. Jednym z podstawowych kierunków rozwoju współczesnej psychofarmakologii depresji jest dążenie do uzyskania leków wykazujących selektywne działanie na neuroprzekaznictwo, a ściślej – wywierających wpływ na jeden, określony układ (NA lub 5HT). Wdrożenie do praktyki klinicznej takich leków wiąże się z pytaniem o podstawowe mechanizmy działania przeciwdepresyjnego, patogenezę depresji (który układ neuroprzekaznikowy jest zaburzony: NA czy 5HT) oraz skuteczności środków wzmagających selektywnie określony typ neuroprzekaznictwa. Jak dotychczas problemy te nie zostały wyjaśnione, zaś dane z piśmiennictwa sprzeczne. Nie ulega też wątpliwości, że leki przeciwdepresyjne o działaniu selektywnym są bezpieczniejsze niż TLPD, nie jest jednak jasne czy równie skuteczne. Pewne nadzieje na rozstrzygnięcie spornych problemów wiążą się z wdrażaniem do praktyki klinicznej leków przeciwdepresyjnych wywierających działanie zarówno na układ NA jak też 5HT, lecz wolnych od wpływu na inne rodzaje neuroprzekaznictwa (DA, ACh, receptory H_1 i H_2). Ta interesująca dla teoretyków i obiecująca dla klinicystów grupa leków wymaga dalszych kontrolowanych badań klinicznych i sprawdzenia w szerokiej praktyce w szczególności porównania działania terapeutycznego z lekami o selektywnym działaniu na neuroprzekaznictwo.

Summary

Classical tricyclic antidepressants (TA), still regarded as essential in the treatment of depression, are called by pharmacologists “dirty” due to the complex (not “clean”) mechanism underlying action of these drugs, involving several types of neurotransmission. Numerous side effects are connected with such a complex action. At the same time it should be noted that basic TAs are characterized by a considerable effectiveness, so that Imipramine is still used as a reference point (a “golden standard”) in the evaluation of new drugs efficacy. One of major directions in the development of contemporary psychopharmacology of depression is the striving to synthesize drugs showing a selective effect on neurotransmission, to be precise – affecting a single, specific system (NA or 5HT). Implementation of such drugs in the clinical practice involves a number of questions, concerning: mechanisms underlying their antidepressant action, pathogenesis of depression (i.e. which of the two neurotransmission systems is disordered: NA or 5HT), and effectiveness of medications selectively enhancing a specific type of neurotransmission. These problems have not been elucidated so far, and research findings reported in the literature are

inconsistent. Undoubtedly, antidepressants with selective action are safer than TAs – however, it is not clear yet whether they are equally effective. It can be hoped that these controversial problems may be settled due to the implementation in clinical practice of antidepressants affecting both the NA and 5HT systems, but having no influence on other types of neurotransmission (DA, ACh, H₁ and H₂ receptors). The latter group of drugs, interesting to theorists and promising to clinicians, require further controlled clinical trials and verification in a wide-range clinical practice. Above all, their therapeutic action should be compared with that of drugs selectively affecting neurotransmission.

Głównym źródłem koncepcji patogenezy chorobowych zaburzeń nastroju typu endogennego (zaburzenia dwubiegunowe, depresja nawracająca, a również zaburzenia cyklotymiczne i dystymiczne) są przesłanki wynikające z hipotez opisujących mechanizmy działania leków psychotropowych w szczególności inhibitorów monoamino oksydazy, rezerpiny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Hipotezy te stały się źródłem monoaminergicznych koncepcji depresji i manii.

Od zarania tworzenia wspomnianych hipotez ścierały się trzy podejścia teoretyczne dotyczące biologicznych podstaw regulacji nastroju w normie i stanach patologii:

- **hipoteza katecholaminowa** (Bunney 1965; Schildkraut i wsp. 1965) wiążąca patogenezę depresji z deficytem neuroprzekaznictwa noradrenergicznego,
- **hipoteza serotoninowa** (Coppen 1967; Curzon 1969; Lapin i Oxenkrug 1969), w świetle której u podłoża depresji ma leżeć osłabione neuroprzekaznictwo związane z serotoniną,
- **koncepcje „permisywne”** uwzględniające zaburzenia funkcji obu układów neuroprzekaznikowych: noradrenergicznego oraz serotonergicznego, przy czym niektórzy autorzy uwzględniają również inne układy neurotransmisyjne, zwłaszcza cholinergiczny (Janowsky i wsp. 1972).

Koncepcje te (dwie pierwsze konkurencyjne), chociaż w świetle współczesnych badań wybitnie upraszczały patogenezę depresji, wywarły przemożny wpływ na rozwój psychofarmakoterapii zaburzeń depresyjnych, daje się przy tym zauważyć sprzężenie zwrotne pomiędzy jednym i drugim działem wiedzy. Niektórzy (złośliwi-sceptycy) powiadają, że jest to układ błędnego koła, który obecnie stał się hamulcem postępu farmakoterapii depresji, chociaż odegrał w przeszłości rolę pozytywną, stymulującą jej rozwój.

Przesłanki wynikające z hipotez monoaminergicznych nie są jedynym źródłem poszukiwania nowych leków przeciwdepresyjnych. Rozwój farmakoterapii depresji stymuluje również dążenie do uzyskania leków bardziej skutecznych, zwłaszcza działających szybciej niż klasyczne (trójpierścieniowe), a jednocześnie lepiej tolerowanych i wywołujących mniejszą liczbę powikłań, a więc bezpieczniejszych.

Leki trójpierścieniowe (TLPD), których wysoka skuteczność nie budzi na ogół wątpliwości (przy stosowaniu imipraminy, amitryptyliny, klomipraminy

wskaźniki popraw u chorych pierwszorazowych sięgają 75%), wykazują kilka istotnych mankamentów, do których należy zaliczyć:

- pokaźną liczbę objawów ubocznych, których część powoduje ograniczenia w codziennym funkcjonowaniu leczonych,
- niekorzystny wpływ na układ krążenia, zwłaszcza u osób obciążonych schorzeniami tego narządu (choroby serca, nadciśnienie),
- ryzyko ciężkich zatruc przy przedawkowaniu.

Trzeba jednocześnie podkreślić, że TLPD stosowane prawidłowo (z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań oraz przy przestrzeganiu zasad dawkowania) są lekami bezpiecznymi, wciąż zaliczanymi do podstawowego zasobu środków przeciwdepresyjnych. W licznych krajach należą do leków tzw. pierwszego rzutu w terapii depresji, zwłaszcza ciężkich stanów depresyjnych leczonych w warunkach szpitalnych.

Niektóre ujemne cechy TLPD wiążą się ze złożonymi mechanizmami ich działania, mianowicie ta niehomogenna grupa leków wywiera wpływ na kilka układów neuroprzekaźnikowych, mianowicie na układ NA, 5HT, ACh, DA, wykazuje też działanie przeciwhistaminowe (receptor H_1 i H_2). Warto jednocześnie podkreślić, że do końca nie jest jasne jakie jest znaczenie tych złożonych mechanizmów działania dla efektu przeciwdepresyjnego. Nie jest np. wykluczone a nawet prawdopodobne, że wpływ cholinolityczny, który jest przyczyną niekiedy przykrych dolegliwości (wysychanie w jamie ustnej, nieostre widzenie) lub powikłań (napad jaskry, zatrzymanie moczu), może wzmacniać efekt przeciwdepresyjny, działanie na receptory histaminowe może być przyczyną przykrych nadmiernej sedacji, jednak u chorych z lękiem i niepokojem – może wywierać wpływ korzystny i pozwalać na uniknięcie stosowania leków anksjolitycznych.

Chociaż efekty złożonych mechanizmów działania TLPD u części chorych mogą okazać się korzystne, a więc pożądane, większość farmakologów i klinicystów traktuje cholinolityczny i przeciwhistaminowy wpływ TLPD jako zło konieczne, a więc cenę jaką płaci chory za wysoką skuteczność tej grupy leków.

Rozwój współczesnej farmakoterapii depresji zmierza do uzyskania leków wolnych od ujemnych cech TLPD, wywierających selektywne działanie na te układy neuroprzekaźnikowe, których udział w patogenezie depresji jest prawdopodobny lub postulowany, a które byłyby „wolne” od tych cech ujemnych TLPD, które wynikają z ich zbyt szerokiego wpływu na neuroprzekaźnictwo i działania narządowego.

W okresie minionych 10 lat wdrożono do praktyki klinicznej trzy grupy takich leków, są to mianowicie:

- selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SI-5HT, SSRI),
- selektywne inhibitory wychwytu noradrenaliny (SI-NA),
- selektywne inhibitory wychwytu zarówno noradrenaliny jak też serotoniny (SI-NA/5HT).

Wprowadzenie do terapii dwóch pierwszych grup leków przeciwdepresyjnych stało się ważnym przyczynkiem do dyskusji o patogenezie depresji oraz o istocie mechanizmów działania przeciwdepresyjnego.

Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, których liczba osiągnęła 5 w stosunkowo krótkim czasie zrobiły oszałamiającą karierę i podbiły rynek farmaceutyczny.

Działanie terapeutyczne tych leków w łagodnych i średnionasilonych stanach depresyjnych należy uznać za udowodnione, dorównują one w tym względzie TLPD, wykazując jednocześnie przewagę w zakresie tolerancji. Wkrótce uznano ich wprowadzenie za postęp w terapii depresji. Wątpliwości wciąż budzi skuteczność SI-5HT w ciężkich depresjach typu melancholicznego oraz psychotycznych, chociaż metaanalizy danych z piśmiennictwa na taką skuteczność na ogół wskazują.

Warto podkreślić, że SI-5HT nie są wolne od działań niepożądanych chociaż ich zakres różni się istotnie od TLPD. SI-5HT nie działają szybciej niż leki trójpierścieniowe, u licznych chorych okres wyczekiwania na istotną poprawę stanu klinicznego jest nawet dłuższy.

Wprowadzenie i szerokie stosowanie SI-5HT stało się przyczyną przejściowego ale wyraźnego dezawuowania znaczenia układu NA w patogenezie depresji. Producenci w ramach akcji promocyjnych prześcigali się w dowodzeniu, że ich produkt jest wyjątkowo selektywny i wykazuje nader silny wpływ hamujący na wychwyt serotoniny co miało oznaczać, że jest istotnie lepszy od pozostałych.

Pojawienie się na rynku farmaceutycznym **selektywnego inhibitora wychwytu noradrenaliny, którym jest reboksetyna**, wskazuje na potrzebę zachowania ostrożności w propagowaniu koncepcji zawężających mechanizmy działania przeciwdepresyjnego wyłącznie do efektów serotonergicznym oraz na **zasadność powrócenia do mechanizmów noradrenergicznych, jako istotnej składowej patogenezy zaburzeń depresyjnych oraz warunkującej efekt przeciwdepresyjny**. Dotychczasowe badania wskazują, że reboksetyna nie ustępuje SI-5HT w zakresie skuteczności, jest efektywnym lekiem w umiarkowanych oraz średnionasilonych zespołach depresyjnych, istotnie lepiej tolerowanym niż TLPD, jest potencjalnie przydatna w stanach depresyjnych o dużym nasileniu, chociaż jej skuteczność w depresjach typu melancholicznego oraz psychotycznych wymaga dalszych badań. Warto zwrócić uwagę, że **reboksetyna nie jest jedynym dostępnym na rynku lekiem przeciwdepresyjnym, którego mechanizm działania jest głównie wiązany z hamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny**. Do takich leków należy również **maprotylina** oraz **dezypramina**. Reboksetyna jest natomiast jedynym lekiem, który ma wykazywać działanie w pełni selektywne i w związku z tym jest traktowana jako lek modelowy w zakresie działania na neuroprzebieżność noradrenergiczną.

Jak wspominałem – pojawienie się na rynku farmaceutycznym dwóch klas leków wywierających wpływ na dwa różne rodzaje neuroprzebieżności (NA i 5HT) a jednocześnie wykazujących podobny efekt terapeutyczny jest **przyczyną ponownego pojawienia się podstawowych pytań**, mianowicie:

- co jest istotą działania przeciwdepresyjnego?
- który układ neurotransmisyjny jest włączony w mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych?
- czy jest to wyłącznie wpływ na układ serotonergiczny czy też noradrenergiczny?
- czy leki o selektywnym działaniu są skuteczniejsze niż TLPD (to, że są bezpieczniejsze – nie budzi obecnie większych wątpliwości)?
- czy jedna z wymienionych grup leków wykazuje istotną przewagę nad drugą?

Pytania te znajdują coraz szersze odbicie w piśmiennictwie, sygnalizują je tytuły artykułów publikowanych w czołowych czasopismach z zakresu psychofarmakologii i psychiatrii klinicznej (4, 5, 6, 10, 13). Nie jest też jasne, czy hamowanie wychwytu doneuronalnego oznacza wzmoczenie neuroprzekąźnictwa noradrenergicznego i co za tym idzie czy w patogenezie depresji należy brać pod uwagę deficyt neuroprzekąźnictwa NA w określonych strukturach mózgu, czy też może wzmoczoną aktywność noradrenergiczną, jak to proponuje Nemeroff.

Dla klinicystów podstawowe znaczenie ma odpowiedź na pytania:

- jakie są wskazania do stosowania SI-5HT oraz SI-NA i jakie są kryteria doboru chorych do stosowania obu grup leków?
- czy w przypadku niepełnej skuteczności lub nieskuteczności SI-5HT jest celowe stosowanie SI-NA i odwrotnie?
- czy jest celowe łączenie przedstawicieli obu grup leków przeciwdepresyjnych w celu uzyskania lepszego efektu terapeutycznego?

Na te podstawowe, z punktu widzenia teoretycznego oraz praktycznego, pytania wciąż nie ma wyczerpujących i w pełni satysfakcjonujących odpowiedzi. W próbach interpretacji problemów teoretycznych związanych z mechanizmami działania leków przeciwdepresyjnych oraz dotyczących patogenezy depresji wysunięto kilka hipotez, mianowicie:

- Depresja jest, z punktu widzenia klinicznego, zjawiskiem heterogennym, dotyczy to również jej patogenezy. Wyodrębnić można co najmniej dwie grupy zaburzeń depresyjnych:
 - związane z zaburzeniami neuroprzekąźnictwa serotoninowego, reagujące na SI-5HT,
 - związane z zaburzeniami neurotransmisji noradrenergicznej reagujące na SI-NA lub inne leki wywierające wpływ na to neuroprzekąźnictwo,
 - u części chorych występują zaburzenia funkcji obu układów: noradrenergicznego i serotonergicznego, u takich osób najlepsze wyniki terapeutyczne przynoszą leki przeciwdepresyjne o złożonych mechanizmach działania (wpływające na układ NA i 5HT).
- Mechanizmy działania obu grup leków (SI-5HT i SI-NA) są w istocie zbliżone, bowiem układ noradrenergiczny i serotonergiczny wykazuje ściśle powiązania funkcjonalno-regulacyjne, zaś efekt terapeutyczny jest zależny od regulacji obu układów neuroprzekąźnikowych. W tym ujęciu

hamowanie wychwytywania zwrotnego monoamin byłoby jedynie punktem wyjścia działania omawianych grup leków, a efektem finalnym regulacja układu serotonergicznego oraz noradrenergicznego, która jest nieodzownym warunkiem uzyskania efektu terapeutycznego w depresji.

W świetle tych rozważań, staje się zrozumiałe dlaczego duże zainteresowanie klinicystów wzbudza stosunkowo nowa grupa leków przeciwdepresyjnych, których wspólną cechą jest **szczególony rodzaj selektywności, mianowicie hamujące działanie na wychwyt doneuronalny zarówno serotoniny, jak też noradrenaliny (dual action)**, ale bez istotnego wpływu na inne rodzaje neuroprzekąźnictwa, w szczególności na układ cholinergiczny oraz na receptory histaminowe. Ta grupa leków spełniałaby oczekiwania, a jednocześnie i zastrzeżenia zgłaszane pod adresem TLPD (zbyt szeroki zakres działania, który jest przyczyną objawów niepożądanych, powikłań i przeciwwskazań) oraz wobec SI-5HT i SI-NA (zbyt wąski zakres wpływu na neuroprzekąźnictwo, który u części chorych jest przyczyną ograniczonej skuteczności).

W przenośni – byłyby to trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne pozbawione niektórych ich cech ujemnych, które są przyczyną ograniczeń w ich stosowaniu. Opinia ta wymaga jednak weryfikacji w toku przedłużonej IV fazy porejestracyjnych kontrolowanych badań klinicznych oraz w toku szerokiej praktyki klinicznej, która ostatecznie rozstrzyga o pozycji leków terapii.

W świetle dotychczasowych badań **milnacipran** oraz **wenlafaksyna**, przedstawiciele tej nowej grupy leków przeciwdepresyjnych, dorównują podstawowym TLPD w terapii umiarkowanych i średnionasilonych stanów depresyjnych. Skuteczność w depresjach ciężkich (typu melancholicznego oraz psychotycznych) jest prawdopodobna, jednak wymaga dalszych badań kontrolowanych w większej populacji chorych. Dotyczy to również wpływu obu leków na długoterminowy przebieg nawracających zaburzeń afektywnych, zwłaszcza dwubiegunowych oraz ich przydatności w zapobieganiu nawrotom depresji nawracającej. Sądzę, że potrzebne są również badania porównawcze obu preparatów, których budowa chemiczna różni się istotnie. Dotyczy to również farmakodynamiki. W świetle dotychczasowych danych milnacipran nie wchodzi w istotne interakcje farmakokinetyczne z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy systemu cytochromu P 450, co stanowi istotny walor leku.

Wieloletnie doświadczenia ze stosowania w praktyce klinicznej TLPD oraz najnowsze badania leków wykazujących selektywny wpływ na neuroprzekąźnictwo NA/5HT (tzw. dual action) pośrednio wskazują na znaczenie obu układów neuroprzekąźnikowych (NA i 5HT) w patogenezie pokaźnej części zaburzeń depresyjnych.

Jak dotychczas nie udało się wyodrębnić zaburzeń depresyjnych zależnych wyłącznie od deficytu jednego rodzaju neuroprzekąźnictwa, nie potwierdzono istnienia „depresji serotoninowej” van Praaga, ani też depresji zależnej od hipoaaktywności układów NA (z małą ilością MHPG w moczu). U licznych osób z chorobami afektywnymi występują metaboliczne lub fizjologiczne przejawy dysfunkcji układu NA i 5HT, przy czym u większości – zmiany te współwystępują.

Należy jednocześnie podkreślić, że zmiany parametrów NA i 5HT nie występują u wszystkich chorych oraz nie są na tyle charakterystyczne aby można było przypisać im wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu chorób afektywnych lub prognostyczną albo predykcyjną przy wyborze leków przeciwdepresyjnych i metod postępowania profilaktycznego.

Markerami zmian w neuroprzeźnaczności są również niektóre odchylenia parametrów hormonalnych (sekrecja czynników regulujących funkcję przysadki, prolaktyny jest kontrolowana przez układy NA, 5HT, ACh), jak również zaburzenia procesów fizjologicznych, w tym snu.

Na zakończenie tych rozważań (a raczej refleksji) pragnę zwrócić uwagę, że dysponujemy coraz większą liczbą danych, które wskazują, że opisywane od wielu lat fenomeny na poziomie synaps noradrenergicznych i serotonergicznym pojawiające się w toku stosowania różnych grup leków przeciwdepresyjnych są procesami inicjującymi **cykl istotnych z punktu widzenia patogenetycznego oraz terapeutycznego procesów molekularnych w części postsynaptycznej neuronu**, od których jest zależna transdukcja sygnałów w o.u.n (por. 9, 12, 14). W latach ostatnich są one przedmiotem coraz większego zainteresowania badaczy zajmujących się biologią chorobowych zaburzeń nastroju i dotyczą takich neuroprzeźczników II rzędu uczestniczących w transdukcji sygnałów w neuronie, jak CREBS (cAMP Response Element Binding Protein), białko G, cykliczny AMP (synteza regulowana przez cyklazę adenylową), cykliczny GMP (którego synteza jest regulowana przez cyklazę guanylową stymulowaną przez tlenek azotu), fosfoinozytol. Ten interesujący i nader ważny kierunek poszukiwań może dostarczyć nowych strategii terapeutycznych, o czym świadczą już obecnie podejmowane próby eksperymentalnej terapii chorób afektywnych za pomocą środków wywierających selektywny wpływ na neuroprzeźcznictwo wewnątrz neuronu, np. za pomocą inozytolu, prekursora cyklu fosfatydyl-inozytolu w neuronach.

Piśmiennictwo

1. Bunney W.E. Jr., Davis J.M.: Norepinephrine in depressive reaction: a review, Arch. Gen. Psychiatry 1965, 13, 483–494
2. Coppen A.: The biochemistry of affective disorder, Brit. J. Psychiatry 1967, 113, 1237–1264
3. Curzon G.: Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness, Brit. J. Psychiatry 1969, 115, 1367–1374
4. Ericksson E.: Antidepressant drugs: does it matter if they inhibit the reuptake of noradrenaline or serotonin? Acta Psychiatr. Scand. 2000, 101, suppl. 402, 12–17
5. Healy D.: Antidepressant psychopharmacotherapy at the crossroads. Internat. Psychiat. in Clin. Practice 1999, 3, suppl. 2, S9–S15
6. Humble M.: Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy, Acta Psychiatr. Scand 2000, 101, suppl. 402, 28–36
7. Janowsky D.S., El-Yousef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J.: A cholinergic adrenergic hypothesis of mania and depression, Lancet 1972, 2, 632–635

8. Lapin J.P., Oxenkrug G.F.: Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect, *Lancet* 1969, 1, 132–136
9. Manji H.K., Bebchuk J.M., Moore G.J. i wsp.: Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications, *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, supl. 2, 27–39
10. Ressler K.J., Nemeroff Ch.B.: Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders, *Depression and Anxiety* 2000, 12, supl. 1, 2–19
11. Schildkraut J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence, *Amer. J. Psychiatr.* 1965, 122, 509–522
12. Vetulani J., Nalepa I.: Antidepressants: past, present and future, *Eur. J. Pharmacology* 2000, 405, 351–363
13. Westenbers H.G.M.: Pharmacology of antidepressants selectivity or multiciplity, *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, supl. 17, 4–8
14. Wilcox R.E., Gonzales R., Miller J.D.: Introduction to neurotransmitters, receptors, signal transduction, and second messengers, w: A.F. Schatzberg a. Ch.B. Nemeroff (red.): *Textbook of Psychopharmacology*, American Psychiatr. Press, Washington–London, 1998, 3–36