

Janusz Rybakowski

Perspektywy farmakoterapii depresji

The perspectives of pharmacotherapy of depression

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

W niniejszym przeglądzie omówiono perspektywy rozwoju leków przeciwdepresyjnych wynikające z dawnych oraz nowych koncepcji patogenetycznych depresji. Dotychczas stosowane leki przeciwdepresyjne działają głównie na neuroprzebieżność serotoninergiczną lub/i noradrenergiczną. Przedstawiono kierunki wprowadzania nowych leków przeciwdepresyjnych oparte na innych koncepcjach neuro-przebieżnikowych, jak również, w związku z poznaniem nowych mechanizmów patogenetycznych depresji, leków działających na zaburzenia osi stresu, innych osi hormonalnych oraz na procesy neurotrofowe i neuroprotektoryjne.

Summary

In this review, the perspectives of the development of new antidepressant drugs based on previous and novel pathogenic concepts of depression have been discussed. Most antidepressant drugs introduced so far act mainly on serotonergic or/and noradrenergic neurotransmission. The directions for introducing new antidepressant drugs have been presented, related to other neurotransmitters' concepts, and, due to the knowledge of new pathogenic mechanisms of depression, drugs acting on the disturbances of stress system, other endocrine axes, and on neurotrophic and neuroprotective processes.

Słowa kluczowe: depresja, farmakoterapia, nowe leki

Key words: depression, pharmacotherapy, antidepressants

Wstęp

Leczenie farmakologiczne depresji stanowi pochodną rewolucji psycho-farmakologicznej zapoczątkowanej w drugiej połowie XX stulecia. Fakt możliwości skutecznej terapii zaburzeń depresyjnych za pomocą środków farmakologicznych wywarł znaczące piętno zarówno na teorii, jak i praktyce medycyny. Na wzrost znaczenia problemu farmakoterapii depresji wpłynęły również informacje wskazujące na systematyczne zwiększanie zachorowalności na zaburzenia depresyjne, jakie ma miejsce w ostatnich kilku dziesięcioleciach.

Historia farmakologicznego leczenia depresji datuje się od początku lat 50. XX wieku. Pod względem chronologicznym pierwsze były tu obserwacje nad

przeciwdepresyjnym działaniem leku przeciwgruźliczego, izoniazydu, które poczynili amerykańscy psychiatry Salzer i Lurie (1953), wprowadzając jednocześnie pojęcie leku przeciwdepresyjnego (antidepressant drug). W drugiej połowie lat 50. wprowadzono do leczenia depresji lek o podobnej strukturze, iproniazyd, co uczynił inny psychiatra amerykański Nathan Kline (1958), określając go jako lek „energizujący”

Historia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) rozpoczęła się w 1955 roku, kiedy prowadzono badania kliniczne nad skutecznością imipraminy w leczeniu schizofrenii. Przesłanką do zastosowania imipraminy było podobieństwo jej struktury chemicznej do chloropromazyny. Mimo że badania te nie wykazały skuteczności leku w leczeniu schizofrenii, to dokładna analiza protokołów prób klinicznych wskazała, że imipramina może powodować poprawę obniżonego nastroju. Spostrzeżenia o przeciwdepresyjnym działaniu imipraminy (nazwanej lekiem tymoleptycznym) są zasługą psychiatry szwajcarskiego Rolanda Kuhna (Kuhn, 1958). W kolejnych latach wprowadzono kolejne leki przeciwdepresyjne o podobnej, trójpierścieniowej strukturze chemicznej, z których najważniejsze to amitryptylina i klomipramina i które, obok imipraminy, do początku lat 90. stanowiły „złoty standard” leczenia depresji.

W latach 60. stwierdzono, że izoniazyd i iproniazyd hamują enzym rozkładający aminy biogenne (oksydazę monoaminową – MAO) i powodują zwiększenie ilości noradrenaliny (NA) i serotoniny (5HT) w mózgu. Badania nad farmakologicznym mechanizmem działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wykazały natomiast, że leki te powodują hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, przez co mogą doprowadzać do zwiększenia ilości tych neuroprzekaźników na synapsach ośrodkowego układu nerwowego. Korespondoowało to z powstałymi w tym okresie biologicznymi koncepcjami patogenetycznymi depresji, w myśl których w chorobie tej mamy do czynienia z niedoborem powyższych neuroprzekaźników. Postulowała to tzw. hipoteza katecholaminowa chorób afektywnych (Bunney i Davis, 1965; Schildkraut, 1965) oraz hipoteza serotoninowa depresji (Coppen, 1969; Lapin i Oxenkrug, 1969). Z perspektywy początku XXI wieku można stwierdzić, że koncepcje te wyznaczyły poglądy na temat głównych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych na okres co najmniej następnych 30 lat.

W późniejszych latach wykazano, że mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych, obok zwiększenia ilości serotoniny i noradrenaliny, może obejmować również zmiany w zakresie ilości i aktywności receptorów tych neuroprzekaźników. W połowie lat 70. Vetulani i Sulser (1975) zaproponowali hipotezę mówiącą, że wspólny mechanizm farmakologiczny wszystkich znanych wówczas procedur przeciwdepresyjnych polega na wystąpieniu zmian adaptacyjnych polegających na zmniejszeniu wrażliwości (*down-regulacji*) receptorów beta-adrenergicznych neuronów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W latach 80. stwierdzono natomiast, że działanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze zmniejszeniem aktywności receptorów serotonergicznym 5HT₂, a stymulacją receptorów 5HT_{1A} (Deakin, 1988). Wszystko to sprawiło, że postulowany mecha-

nizm działania terapeutycznego niemal wszystkich leków przeciwdepresyjnych wprowadzonych do leczenia psychiatrycznego do końca lat 90. polegał na modyfikacji neuroprzebieżności serotoninergerznego, noradrenergerznego lub obu z nich. Perspektywy rozwoju tych leków polegały głównie na selektywności lub szczególnej konfiguracji takiego działania, co zwykle wiązało się z ogólnym zmniejszeniem somatycznych objawów ubocznych wywoływanych przez leki z grupy TLPD lub przez „klasyczne” inhibitory MAO.

Leki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory transportera serotoniny i/lub noradrenaliny

Selektywne inhibitory transportera serotoniny

Niezwykle ważnym etapem w historii leczenia depresji było wprowadzenie leków o selektywnym działaniu na wychwyt zwrotny (transporter) tylko jednego z przekaźników, tj. serotoniny, czyli selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI*). Okazało się, że leki te pozbawione były większości działań niepożądanych TLPD (m.in. kardiotoxycznych i cholinolitycznych). Pozwoliło to na ich szerokie stosowanie w depresjach o mniejszym nasileniu, które poprzednio, w obawie przed objawami ubocznymi, leczono głównie metodami nefarmakologicznymi, jak również w depresjach u chorych somatycznie, u chorych w starszym wieku oraz depresjach, w których leczenie TLPD wywoływało znaczne objawy uboczne. Jednak w depresjach o znacznym nasileniu, wymagających często leczenia szpitalnego, skuteczność SSRI zwykle nie dorównywała skuteczności TLPD. Wprowadzenie leków z grupy SSRI, działających terapeutycznie również w wielu zespołach lękowych w istotny sposób zmieniło praktykę leczenia tych zespołów oraz spowodowało radykalną zmianę poglądów na znaczenie patogenetyczne czynników biologicznych (głównie przebieżności serotoninergerznego) w stanach depresji i lęku. Objawy uboczne leków grupy SSRI są mniej nasilone i odmienne od leków trójpierścieniowych obejmując głównie zaburzenia pokarmowe, niepokój czy dysfunkcje seksualne. Wiąże się je głównie z pobudzeniem postsynaptycznych receptorów serotoninowych 5HT₂.

Obecnie, zarówno na świecie, jak i w Polsce jest w użyciu pięć leków z grupy SSRI: fluoksetyna, fluwoxamina, paroksetyna, sertralina i citalopram. Każdy z nich, obok hamowania transportera serotoniny, wywiera dodatkowe działania farmakologiczne, które powodują pewne różnice w profilu klinicznym działania tych leków w różnych rodzajach depresji. Leki z grupy SSRI wykazują też różnice farmakokinetyczne, głównie w odniesieniu do ich działania na enzymy cytochromu P-450. Najważniejsze „dodatkowe” elementy farmakologiczne związane z lekami z grupy SSRI polegają na stymulacji receptorów serotoninergerznych 5HT_{2C} przez fluoksetynę, działaniu paroksetyny na receptory cholinergiczne i syntezę tlenu azotu, hamowaniu transportera dopaminy przez sertralinę i stymulację receptorów sigma przez fluwoxaminę (Stahl, 1998; Rybakowski, 2003).

Citalopram jest najbardziej selektywnym lekiem z grupy SSRI, praktycznie nie działającym na inne transportery i receptory poza serotoninergicznymi. Citalopram stanowi racemiczną mieszanę R- i S-enantiomerów, natomiast wykazano, że większość aktywności farmakologicznej citalopramu jest związana z jego S-stereo-enantiomerem. Doprowadziło to do wyodrębnienia tej postaci (escitalopram) jako nowego preparatu farmakologicznego. Badania kliniczne wykazały, że escitalopram w dawce 10–20 mg/dobę wykazuje skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych równą co najmniej skuteczności 40 mg/dobę citalopramu, i ma prawdopodobnie szybszy początek działania (Burke i in., 2002; Wade i in., 2002). Escitalopram byłby więc przykładem możliwości uzyskiwania nowych leków przeciwdepresyjnych poprzez syntezę specyficznej odmiany stereoizomeru dotychczasowego leku.

Selektywne inhibitory transportera noradrenaliny

Poszukiwanie leków działających selektywnie na wychwyt zwrotny noradrenaliny nie miało takiego impetu, jak w przypadku serotoniny. Wiadomo było, że wśród tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych niektóre z nich wywierają preferencyjne działanie na wychwyt zwrotny (transporter) noradrenaliny, aczkolwiek działanie to nie jest zbyt selektywne. Należy tutaj lek z grupy TPLD, pochodna imipraminy – dezipramina oraz lek z grupy czteropierścieniowej – maprotylina.

W latach 90. wprowadzono jedyny jak dotychczas lek przeciwdepresyjny z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty noradrenaliny – reboksetynę. Skuteczność kliniczna i tolerancja somatyczna reboksetyny jest porównywalna z lekami z grupy SSRI, takimi, jak np. fluoksetyna. Zwraca się uwagę na istotne zalety wynikające z selektywności działania reboksetyny, takie jak stymulacja aktywności i motywacji do działania, korzystny wpływ na funkcje poznawcze, nie powodowanie dysfunkcji seksualnych oraz łagodny profil objawów ubocznych (Massana, 1998; Andreoli i in. 2002). Reboksetyna stosowana jako monoterapia nie jest jednak zalecana w leczeniu ciężkich depresji i w takich stanach stosuje się ją raczej jako lek potencjalizujący inne środki przeciwdepresyjne (np. SSRI) (Lucca i in., 2000). Można również wspomnieć o badanym ostatnio innym leku z grupy inhibitorów wychwyty noradrenaliny – atomoksetynie, którego znaczną skuteczność wykazano u chorych z zespołem deficytu uwagi z nadruchliwością.

Selektywne inhibitory transporterów serotoniny i noradrenaliny

Inną nową grupą leków przeciwdepresyjnych wprowadzoną w latach 90. są środki wywierające działanie hamujące na transportery zarówno serotoniny, jak i noradrenaliny. Jak wiadomo, TLPD obok hamowania wychwyty zwrotnego (transportera) tych monoamin, wykazują powinowactwo do wielu receptorów neuroprzekaznikowych: muskarynowych, histaminowych, noradrenergicznych receptorów alfa₁ oraz serotoninergicznych 5HT₂ (amitryptylina). Niektóre z tych efektów mogą mieć pewne znaczenie w działaniu przeciwdepresyjnym (np. działanie antycholinergiczne czy blokowanie receptorów 5HT₂), ale na ogół są one związane z występowaniem szeregu objawów niepożądanych. Wprowadzenie leków o selektywnym działaniu na wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin*

and norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI), ale nie działających na inne receptory, których pierwszym przedstawicielem była wenlafaksyna, stanowiło istotny postęp w leczeniu depresji. Wenlafaksyna wykazuje skuteczność kliniczną, co najmniej równą skuteczności TLPD, co pozwala na jej stosowanie w depresjach o ciężkim nasileniu i w depresjach, w których poprzednie leczenie (również za pomocą TLPD) nie przyniosło efektu. Natomiast profil działań ubocznych wenlafaksyny jest istotnie łagodniejszy niż TLPD, co jest związane z selektywnością jej działania (Rybakowski i Jaracz, 2000). Należy również wspomnieć, że zmniejszenie wrażliwości ośrodkowych receptorów beta-adrenergicznych występuje już po jednorazowym podaniu wenlafaksyny (Muth i in., 1986).

Innym lekiem z grupy SNRI już wprowadzonym do leczenia depresji jest milnacipram (Spencer i Wilde, 1998), a planowanym do wprowadzenia wkrótce jest duloksetyna (Nemeroff i in., 2002). Leki te niewątpliwie stanowią pokłosie koncepcji patogenetycznego deficytu noradrenergiczno-serotoninergicznego w depresji, wykazując istotne zalety zarówno pod względem skuteczności działania, jak i bezpieczeństwa stosowania.

Leki przeciwdepresyjne działające na receptory serotoninergiczne i noradrenergiczne

Szereg leków przeciwdepresyjnych wprowadzonych do lecznictwa psychiatrycznego, zwłaszcza w ostatnich dwóch dekadach, powoduje modyfikację przekąźnictwa serotoninergicznego lub/i noradrenergicznego poprzez działanie na receptory tych neuroprzekazników. Chodzi tu głównie o powodowanie zwiększenia aktywności receptorów serotoninergicznych 5HT_{1A}, blokowanie receptorów 5HT₂ oraz blokowanie receptorów noradrenergicznych α_2 .

Pośród leków działających agonistycznie na receptory serotoninergiczne 5HT_{1A} najwięcej danych co do aktywności przeciwdepresyjnej w warunkach klinicznych zgromadzono w odniesieniu do gepironu, pochodnej azapironu (Robinson i in., 2003). Lek ten jest obecnie w trakcie przygotowania do rejestracji w USA.

Trazodon i nefazodon są lekami przeciwdepresyjnymi łączącymi własności hamowania transportera serotoniny oraz blokowania receptorów serotoninergicznych 5HT₂. Trazodon wprowadzono w latach 80., lek ten charakteryzuje się znacznym działaniem anksjolitycznym i nasennym oraz lepszą tolerancją somatyczną niż TLPD (Haria i in., 1994). Nefazodon stosowany od połowy lat 90. (w Polsce jak dotychczas nie został zarejestrowany) wyróżnia się skutecznością przeciwdepresyjną podobną do TLPD, łagodnym profilem objawów ubocznych i brakiem niekorzystnego działania na funkcje seksualne (Cyr i Brown, 1996).

Stymulacja układu adrenergicznego poprzez wpływ na receptory noradrenergiczne α_2 stanowi podstawę mechanizmu działania mianseryny, jednego z pierwszych leków przeciwdepresyjnych o profilu farmakologicznym odmiennym od TLPD, wprowadzonego do lecznictwa psychiatrycznego już w połowie lat 70. Mianseryna działa również antagonistycznie w stosunku do receptorów

serotoninowych 5HT₂ (Pinder, 1991). Mianseryna stała się popularnym lekiem przeciwdepresyjnym w Europie, również w naszym kraju, jako lek alternatywny w stosunku do TLPD, ze względu na dobrą skuteczność kliniczną oraz brak działania cholinolitycznego i kardiotoksycznego.

Ważnym krokiem w rozwoju leków przeciwdepresyjnych działających na receptory noradrenergiczne i serotoninergiczne było wprowadzenie w drugiej połowie lat 90. mirtazapiny, zdefiniowanej jako lek typu NaSSA (*noradrenergic and selective serotonergic antidepressant*). Mirtazapina wywiera działanie noradrenergiczne poprzez blokowanie receptorów α_2 oraz blokuje receptory serotoninowe 5HT₂ i 5HT₃. W niektórych klasyfikacjach mirtazapina awansowała na lek przeciwdepresyjny III generacji (obok wenlafaksyny) ze względu na siłę działania przeciwdepresyjnego (podobną lub większą od TLPD), bezpieczeństwo stosowania (m.in. brak niekorzystnego działania na funkcje seksualne) oraz własności regulacji zaburzeń snu (związane głównie z blokowaniem receptorów serotoninergicznych 5HT₂) (De Boer, 1996; Nutt, 2002).

Leki przeciwdepresyjne – inhibitory monaminooksydazy

Inhibitory MAO I generacji

Wprowadzenie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) do leczenia psychiatrycznego w latach 50. XX wieku i wykazanie terapeutycznego działania tej grupy leków w depresji stanowiło istotny element leżący u podstaw monoaminowych koncepcji patogenetycznych chorób afektywnych, wskazując na możliwą rolę patogenetyczną nieprawidłowości neuroprzekaznictwa serotoninergicznego i noradrenergicznego.

Niemal od początku funkcjonowania inhibitorów MAO w psychiatrii towarzyszyła im aura potencjalnego niebezpieczeństwa wynikającego z nieprzestrzegania określonego reżymu dietetycznego przy ich podawaniu oraz zagrożenia ich łącznego stosowania z innymi lekami zarówno psychotropowymi, jak i używanymi w innych schorzeniach. W wielu krajach, m.in. w Polsce, leki te wkrótce po ich wprowadzeniu zostały z tego względu wycofane. Niemniej jednak wieloletnie doświadczenia kliniczne z zastosowaniem tej grupy leków uzyskane zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy Zachodniej okazały się interesujące, przy czym na uwagę zasługują zwłaszcza korzystne wyniki terapeutyczne stosowania inhibitorów MAO w zespołach chorobowych, gdzie „klasyczne” trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne działały słabiej, takich jak depresje atypowe czy niektóre zespoły lękowe. Obecnie w użyciu są nadal trzy leki z tej grupy: fenelzyna, izokarbazyd i tranylcypromina (Pużyński, 2000).

Selektywne i odwracalne inhibitory MAO-A

Jeżeli przyjmiemy, że I generację inhibitorów MAO stanowiły leki nieselektywne, tj. hamujące w sposób nieodwracalny oba izoenzymy MAO czyli A i B, a II generację leki selektywne, ale działające w sposób nieodwracalny, np. selegi-

lina, inhibitor MAO-B (ostatnio odnotowano pewne działanie przeciwdepresyjne tego środka stosowanego w postaci plastrów), to III generację stanowią odwracalne inhibitory MAO typu A (*RIMA: Reversible Inhibitor of Monoamine oxidase – A*). Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest moklobemid.

Moklobemid wywiera działanie selektywne polegające na hamowaniu tylko izoenzymu typu A, a jego wpływ na aktywność tego enzymu jest krótkotrwały i odwracalny. Zahamowanie aktywności MAO-A przez moklobemid ustępuje po kilkunastu godzinach, podczas gdy zahamowanie obu izoenzymów (A i B) przez inhibitory MAO nieselektywne trwa co najmniej kilka dni. Działanie moklobemidu na izoenzym MAO typu A doprowadza do osłabienia rozkładu, a przez to do zwiększenia poziomu trzech amin biogennych (noradrenaliny, serotoniny i dopaminy) o istotnym znaczeniu w OUN. Ponieważ hamowanie MAO typu B doprowadza również do osłabienia rozkładu dopaminy, zatem wzrost poziomu dopaminy jest większy przy działaniu nieselektywnych inhibitorów MAO. Tyramina będąca substancją o działaniu podnoszącym ciśnienie tętnicze krwi, a pochodząca głównie z przyjmowanych pokarmów, stanowi substrat dla obu izoenzymów. Wykazano, że reakcja na podanie tyraminy o charakterze wzrostu ciśnienia w przypadku stosowania moklobemidu jest 8–16 razy słabsza niż nieselektywnych inhibitorów MAO i wraca do normy po 3 dniach, podczas gdy przy stosowaniu tych ostatnich może utrzymywać się do 2 miesięcy. Nasilenie i częstość objawów ubocznych i interakcji z innymi lekami w przypadku stosowania moklobemidu są zdecydowanie mniejsze niż inhibitorów MAO I generacji i są na poziomie innych nowych leków przeciwdepresyjnych (Rzewuska, 2000; Koszewska, 2000).

Moklobemid został zarejestrowany w Polsce w roku 1994 i od tej pory zyskał znaczną popularność jako lek przeciwdepresyjny. Zwraca uwagę korzystny wpływ leku na funkcje poznawcze (Borkowska i Rybakowski, 2000) oraz czynności seksualne (Starowicz, 2000). Niedawno ukazała się obszerna monografia na temat aspektów farmakologicznych i klinicznych moklobemidu przygotowana przez zespół autorów polskich pod redakcją J. Rybakowskiego, M. Rzewuskiej i A. Członkowskiego (2000).

Inne leki z grupy RIMA nie uzyskały takiej popularności jak moklobemid. Należy tu brofaromina, posiadająca również pewne własności hamowania transportera serotoniny (Volz i in., 1996) oraz toloksaton (Lemoine i Mirabaud, 1992). Nadzieje, jakie pokładano w befloksatonie, mającym silniejsze od moklobemidu działanie hamujące MAO-A (efekt terapeutyczny befloksatonu występuje w dawkach 5–10 mg/dobę, podczas gdy moklobemid działa w dawce 300–600 mg/dobę) nie znalazły potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych (Wouters i in., 1999).

Leki przeciwdepresyjne – działanie na inne neuroprzekazniki

W licznych eksperymentalnych badaniach psychofarmakologicznych wykazano istotną rolę przekazywania dopaminergicznego w patogenezie depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych (Ventura i in., 2002). Nie znalazło to

jednak zbyt dużego odzwierciedlenia w poszukiwaniach nowych leków przeciwdepresyjnych. Niektóre omawiane dotychczas leki przeciwdepresyjne (np. sertralina, moklobemid) posiadają pewien komponent dopaminergiczny, co wiąże się m.in. z korzystnym działaniem na czynności seksualne i poznawcze. W latach 70. wprowadzono nomifenyne, lek przeciwdepresyjny działający poprzez hamowanie transportera dopaminy; lek ten po kilku latach wycofano z powodu powikłań ze strony układu krwiotwórczego. Bupropion, lek o podobnym mechanizmie działania wprowadzony na przełomie lat 80. i 90. stał się natomiast jednym z bardziej popularnych środków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza w USA. Zwraca się uwagę na jego działanie przeciwdepresyjne zarówno przy stosowaniu krótko-, jak i długoterminowym oraz łagodny profil objawów ubocznych, m.in. nie powodowanie zaburzeń czynności seksualnych (James i Lippmann, 1991; Weihs i in., 2002). W Polsce bupropion jest zarejestrowany jako pomocniczy lek pozwalający na rzucenie palenia. Inny lek przeciwdepresyjny – amineptyna, działający głównie na wychwyty zwrotny dopaminy, zyskał znaczną popularność w Europie w latach 90., został jednak wycofany z powodu potencjalnych własności uzależniających.

Od wielu lat znane są własności przeciwdepresyjne leków neuroleptycznych, selektywnych antagonistów receptorów dopaminowych D2/D3, takich jak sulpiryd i amisulprid, które w małych dawkach mogą działać stymulująco na układ dopaminergiczny. Dotyczy to również leków będących częściowymi agonistami receptora dopaminergicznego, takich, jak wprowadzony ostatnio nowy lek neuroleptyczny – aripiprazol czy ligandów receptora dopaminergicznego, takich, jak roksindol. W ostatnich latach wykazano również działanie przeciwdepresyjne środków o agonistycznym działaniu na receptory dopaminergiczne D2/D3, stosowanych pierwotnie w leczeniu choroby Parkinsona. Najwięcej danych w tym zakresie zgromadzono odnośnie pramipeksolu, stosowanego zarówno jako monoterapia, jak i w celu potencjalizacji innych leków przeciwdepresyjnych (Lattanzi i in., 2002). Wydaje się jednak, że kierunek „dopaminergiczny” nadal pozostaje niedoceniany, jeżeli chodzi o rozwój nowych leków przeciwdepresyjnych.

Ponad 40 lat temu Janowsky i in. (1972) sformułowali adrenergiczno-cholinergiczną hipotezę patogenetyczną depresji. W myśl tej hipotezy działanie antycholinergiczne (m.in. wywierane przez leki z grupy TLPD) mogłoby stanowić istotny komponent efektu przeciwdepresyjnego. Nie doprowadziło to jednak przez długi okres do opracowania żadnego leku przeciwdepresyjnego działającego w pierwszym rzędzie na układ cholinergiczny. Dopiero w ostatnich latach uzyskano dowody wskazujące, że nadmierna aktywacja nikotynowego receptora cholinergicznego może mieć związek z występowaniem objawów depresji i że środki działające antagonistycznie na te receptory znajdujące się w mózgu (np. mekamylamina) mogą wywierać działanie przeciwdepresyjne w warunkach klinicznych. (Shytle i wsp., 2002).

Pośród innych substancji neuroprzekąźnikowych mogących mieć znaczenie w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego duże zainteresowanie zyskała substancja P i jej receptor (neurokinina 1: NK-1). Stwierdzono, że substancje o antagonistycznym działaniu do receptora NK-1 wywierają działanie „przeciwstre-

sowe” na modelach zwierzęcych (Helke i in., 1990) i mogą mieć działanie przeciwdepresyjne w warunkach klinicznych (Kramer i in., 1998). Obecnie w próbach klinicznych znajduje się kilka substancji o takim mechanizmie działania.

Na ostatnim Światowym Zjeździe Psychiatrów w Jokohamie przedstawiono niezwykle zachęcające wyniki badań nad przeciwdepresyjnym działaniem nemifitydu, substancji o strukturze pentapeptydowej, której istotny wpływ obserwowano już po 3–5 dniach od rozpoczęcia leczenia. W mechanizmie działania nemifitydu postuluje się przede wszystkim wpływ tego środka na neuropeptyd Y, co wskazywałoby na kolejne możliwości uzyskania efektu przeciwdepresyjnego (Feighner, 2002).

Leki przeciwdepresyjne – działanie na oś układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza

Badania neurobiologiczne wykonywane w depresji od wielu lat zwracały uwagę na zaburzenia regulacji osi układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza (LPPN), nazywanej również osią „stresu”. Istnieje szereg dowodów na nadmierną aktywność osi LPPN u chorych na depresję, z których najbardziej udokumentowane jest podwyższone stężenie kortyzolu, oraz brak supresji jego wydzielania po podaniu deksametazonu (Twardowska i Rybakowski, 1996). Osoby chore na depresję wykazują również zaburzenie okołodobowego rytmu wydzielania kortyzolu (Deutschle i in., 1997). Konsekwencją długotrwałej hiperkortyzolemii może być uszkodzenie komórek hipokampa (Sapolsky, 2000). Ważnym przejawem nadczynności osi LPPN w depresji jest też zwiększone wydzielanie kortykoliberyny (CRH), co odzwierciedla wzrost stężenia CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz cechy zmniejszonej wrażliwości receptorów CRH w korze przedczołowej (Nemeroff i in.; 1984, Holsboer i Barden, 1996). Istotną rolę w zaburzeniu regulacji osi LPPN w depresji może odgrywać również nieprawidłowa czynność receptorów glikokortykoidowych (GR), znajdujących się głównie w układzie limbicznym. Wg McQuade i Younga (2000), regulacja aktywności GR może stanowić ważny cel terapeutyczny w biologicznym leczeniu depresji.

W latach 90. uzyskano dowody, że leki przeciwdepresyjne, zarówno trójpiersścieniowe, jak i nowej generacji regulują aktywność osi stresowej poprzez różnorodne mechanizmy. Jednym z nich może być wpływ na ekspresję genów związanych z czynnością układu LPPN, takich jak gen kortykoliberyny lub geny receptorów glikokortykoidowych (Holsboer i Barden, 1996; Vetulani i Nalepa, 2000). Jednocześnie pojawiły się próby interwencji terapeutycznych w depresji specyficznym ukierunkowane na regulację zaburzonej aktywności tej osi.

Pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, którego mechanizm działania jest prawdopodobnie przede wszystkim związany z regulującym działaniem na oś LPPN jest tianeptyna, wprowadzona do lecznictwa w Europie w połowie lat 90. Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o strukturze trójpiersścieniowej, jednak jej profil farmakologiczny jest całkowicie odmienny od profilu TLPD. Spośród działań neuroprzebieżnikowych tianeptyna charakteryzuje się stymulacją

wychwytu zwrotnego serotoniny (Chamba i in., 1991). W badaniach eksperymentalnych tianeptyna wykazuje natomiast działanie osłabiające aktywność osi LPPN (Delbende i in., 1994) oraz przejawia ochronne działanie na komórki hipokampa w odniesieniu do zmian wywołanych stresem (Czeh i in., 2001).

Jedną ze strategii mającą na celu regulację aktywności osi LPPN poprzez zmniejszenie hiperkortyzolemii jest stosowanie środków powodujących hamowanie syntezy glikokortykoidów. Należą tu takie środki, jak ketokonazol, metyrapon i aminoglutetimid. Wolkowitz i wsp. (1999) w kontrolowanym badaniu wykazali, że ketokonazol w dawce 400–800 mg/dobę może mieć działanie przeciwdepresyjne u chorych na depresję z wysokim stężeniem kortyzolu. Czynnikiem ograniczającym zastosowanie tych leków jest jednak możliwość objawów ubocznych związanych z uogólnionym zahamowaniem syntezy hormonów steroidowych.

Wykazanie znaczenia nadczynności CRH w depresji stanowiło podstawę do prób stosowania środków działających antagonistycznie w odniesieniu do receptorów kortykoliberyny. W odniesieniu do jednego z takich środków uzyskano zachęcające wyniki, lecz badania przerwano w związku z podejrzeniem działania hepatotoksycznego (Zobel i in., 2000). Obecnie kilka czołowych firm farmaceutycznych przygotowuje się do prób klinicznych w depresji z użyciem antagonistów receptorów CRH.

Spśród substancji działających na receptory glikokortykoidowe najciekawsze obserwacje zgromadzono ostatnio w odniesieniu do mifeprystonu (znanego również jako RU-486), mającego własności antagonistyczne w odniesieniu do receptorów GR oraz progesteronowych. U chorych z psychotyczną depresją podawanie mifeprystonu w dawce 600 mg/dobę powodowało istotną redukcję objawów chorobowych już po kilku dniach stosowania (Belanoff i wsp., 2001).

Leki przeciwdepresyjne – działanie na inne osie hormonalne

Wiele obserwacji klinicznych i badań neurobiologicznych wskazuje, że zaburzenia układu neuroendokrynnego w depresji obejmują obok zaburzeń osi „stresowej”, również nieprawidłowości w zakresie innych układów, takich jak oś tarczycowa oraz oś hormonalna związana z reprodukcją. Używanie substancji hormonalnych związanych z tymi systemami w terapii depresji posiada wieloletnią historię.

Hormony tarczycy od kilku dziesięcioleci stosowane były dla potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych. Meta-analiza kontrolowanych badań w tym zakresie pozwala na stwierdzenie, że trijodotyronina stosowana w dawkach 25–50 µg/dobę, wykazuje aktywność wzmacniającą efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych, przy czym działanie takie przejawia się głównie u kobiet (Altshuler i in., 2001). W ostatnich latach używana jest też tyroksyna, również w postaci tzw. „megadawek” czyli 200–400 µg/dobę, głównie w celu potencjalizacji terapii w depresjach lekoopornych: wykazano zarówno skuteczność terapeutyczną takiej procedury, jak również dobrą tolerancję wysokich dawek tyroksyny przez chorych na depresję (Bauer i in., 2002).

Żeńskie hormony płciowe od ponad 100 lat próbowano stosować w leczeniu depresji okresu przekwitania u kobiet (Easterbrook, 1900). Natomiast w badaniach kontrolowanych podawaniem placebo skuteczność estrogenowych preparatów hormonalnych w leczeniu depresji występującej u kobiet w okresie menopauzy wykazano dopiero w końcu lat 90. XX wieku (Schmidt i in., 2000). W ostatnich latach wykazano również efektywność preparatów testosteronu, stosowanego jako monoterapia lub suplementacja leków przeciwdepresyjnych u mężczyzn w starszym wieku chorych na depresję, zwłaszcza mających obniżone stężenie tego hormonu (Perry i in., 2002; Pope i in., 2003).

Wykazanie skuteczności preparatów hormonalnych w leczeniu depresji i w potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych wskazuje na patogenetyczną rolę określonych systemów endokrynych w tej chorobie. Nie doprowadziło jednak jak dotąd do opracowania metod farmakologicznych leczenia depresji poprzez specyficzny wpływ na te układy.

Należy jeszcze wspomnieć o stwierdzanych zaburzeniach w zakresie stężeń neurosteroidów (substancji o strukturze steroidowej produkowanych w ośrodkowym układzie nerwowym) u chorych z zespołami depresyjnymi. Spowodowało to próby stosowania niektórych substancji tego typu, głównie dehydroepiandrosteronu (DHEA), w celach terapeutycznych, z zachęcającymi rezultatami. W mechanizmie przeciwdepresyjnego działania DHEA prawdopodobnie mamy do czynienia z jego wpływem na układ serotoninergericzny, noradrenergiczny, jak również z hamowaniem sekrecji glikokortykoidów (Van Broekhoven i Verkes, 2003).

Leki przeciwdepresyjne – działanie na procesy neurotrofowe i neuroprotektyjne

Jednym z najciekawszych odkryć w zakresie psychiatrii biologicznej w ostatnich latach było wykazanie, że u chorych na depresję, obok zaburzeń w zakresie neuro-przekaźników i neurohormonów, występują również określone zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym. Zmiany te dotyczą w głównej mierze struktur hipokampa i kory przedczołowej i polegają na redukcji liczby komórek oraz osłabieniu procesów neurogenezy i plastyczności neuronalnej. Stwierdzono również, że w mechanizmie molekularnym tego zjawiska istotną rolę odgrywają zaburzenia w zakresie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz procesów neurotrofowych. W pierwszym z nich na uwagę zasługuje białko związane z reakcją cyklicznego adenozyjno-monofosforanu (cAMP), zwane CREB (*cyclic adenosine monophosphate response element binding protein*). Jedną z najważniejszych substancji neurotrofowych jest natomiast hormon pochodzenia mózgowego zwany BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (Duman, 2002).

Istnieje wiele dowodów wskazujących również, że wpływ na te procesy odgrywa istotną rolę w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Leki przeciwdepresyjne poprzez regulację aktywności osi LPPN mogą przeciwdziałać niekorzystnym zmianom strukturalnym w obrębie hipokampa (Holsboer i Barden, 1996).

Ostatnio wykazano, że istotnym elementem efektu przeciwdepresyjnego jest też stymulacja neurogenezy w tej strukturze mózgu (Santarelli i in. 2003). Leki przeciwdepresyjne wywierają również działanie na związane z procesami plastyczności neuronalnej zjawiska sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i transkrypcji genomicznej (Vetulani i Nalepa, 2000).

Dotychczas wiadomo, że swoisty wpływ na procesy plastyczności neuronalnej i neuroprotekcji wywierają leki normotymiczne, takie jak sole litu i pochodne kwasu walproinowego. Dzieje się tak poprzez zwiększenie aktywności czynników neuroprotektoryjnych, m.in. bcl-2 (B-cell leukemia-2) oraz aktywację sygnalizacji komórkowej czynników wzrostu, m.in. ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) (Gray i in., 2003). Stwierdzono, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stosowanie litu powoduje zwiększenie objętości istoty szarej w niektórych strukturach mózgu (Moore i in., 2000).

Można sądzić, że poszukiwanie nowych leków przeciwdepresyjnych działających specyficznie na procesy neurotrofowe i neuroprotektoryjne w ośrodkowym układzie nerwowym stanowi obecnie wielkie wyzwanie dla najbliższej przyszłości farmakoterapii depresji.

Piśmiennictwo

1. Altshuler L.L., Bauer M., Frye M.A., Gitlin M.J., Mintz J., Szuba M.P. i in.: Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158, 1617–1622.
2. Andreoli V., Caillard V., Deo R.S., Rybakowski J.K., Versiani M.: Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002, 22, 393–399.
3. Bauer M., Baur H., Berghofer A., Strohle A., Hellweg R., Muller-Oerlinghaus B., Baumgartner A.: Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 2002, 68, 285–294.
4. Belanoff J.K., Flores B.H., Kalezhan M., Sund B., Schatzberg A.F.: Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 21, 516–521.
5. Borkowska A., Rybakowski J.: Wpływ moklobemidu na funkcje poznawcze w depresji. W: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A. (Red.) *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA)*. á-medica press, Bielsko-Biała, 2000, 97–104.
6. Bunney W.E., Davis J.M.: Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry* 1965, 13, 483–494.
7. Burke W.J., Gergerl I., Bose A.: Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 331–336.
8. Chamba G., Lemoine P., Flachaire E., Ferry N., Quincy C., Sassard J. i in.: Increased serotonin platelet reuptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 609–617.
9. Coppen A.J.: Biochemical aspect of depression. *Int. Psychiatry Clin.* 1969, 6, 53–81.
10. Cyr M., Brown C.S.: Nefazodone: its place among antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 1996, 30, 1006–12.
11. Czeh B., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., de Biurrun G., van Kampen M.: Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 12320–12322.

12. De Boer T.: The pharmacologic profile of mirtazapine. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, suppl. 4, 19–25.
13. Delbende C., Tranchand Bunel D., Tarozzo G., Grino M., Oliver C., Mocaer E., Vaudry H.: Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 251, 245–251.
14. Deutschle M., Schweiger U., Weber B., Gotthardt U., Korner A., Schmider J. i in.: Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 234–238.
15. Duman R.S.: Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur. Psychiatry* 2002, 17, Suppl. 3, 306–310.
16. Easterbrook C.C.: Organo-therapeutics in mental diseases. *Br. Med. J.* 1900, 2, 813–823.
17. Feighner J.P.: Nemifitide: clinical overview for treatment of depression. XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan, August 24–29, 2002, Abstracts Vol.2, 30.
18. Gray N.A., Zhou R., Du J., Moore G.J., Manji H.K.: The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, Suppl. 5, 3–17.
19. Haria M., Fitton A., McTavish D.: Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 1994, 4, 331–355.
20. Helke C.L., Krause J.E., Mantyh P.W., Couture R., Bannon M.J.: Diversity in mammalian tachykinin peptidergic neurons: multiple peptides, receptors, and regulatory mechanisms. *FASEB J.* 1990, 4, 1606–1615.
21. Holsboer F., Barden N.: Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr. Rev.* 1996, 17, 187–205.
22. James W.A., Lippmann S.: Bupropion: overview and prescribing guidelines in depression. *South Med. J.* 1991, 84, 222–224.
23. 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.
24. Kline N.S.: Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J. Clin. Exp. Psychopathol.* 1958, 19, Suppl.1, 72–78.
25. Koszewska I.: Interakcje moklobemidu z innymi lekami. W: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A. (Red.) Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA). α -medica press, Bielsko-Biała, 2000, 165–177.
26. Kramer M.S., Cutler N., Feighner J., Shrivastava R., Carman J., Sramek J.J. i in.: Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998, 281, 1640–1645.
27. Kuhn R.: The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry* 1958, 115, 459–464.
28. Lapin I., Oxenkrug G.: Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969, 1, 132–136.
29. Lattanzi L., Dell’Osso L., Cassano P., Pini S., Rucci P., Houck P.R. i in.: Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord.* 2002, 4, 307–314.
30. Lemoine P., Mirabaud C.: A double-blind comparison of moclobemide and toloxatone in outpatients presenting a major depressive disorder. *Psychopharmacology* 1992, 106 Suppl., S118–S119.
31. Lew-Starowicz Z.: Wpływ moklobemidu na funkcje seksualne. W: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A. (Red.) Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA). α -medica press, Bielsko-Biała, 2000, 150–156.
32. Lucca A., Serretti A., Smeraldi E.: Effect of reboxetine in SSRI resistant patients. *Hum. Psychopharmacol.* 2000, 15, 143–145.
33. Massana J.: Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, (suppl.14), 8–10.

34. McQuade R., Young A.H.: Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br. J. Psychiatry* 2000, 177, 390–395.
35. Moore G.J., Bebchuk J.M., Wilds I.B., Chen G., Manji H.K.: Lithium-induced increase in human grey matter. *Lancet* 2000, 356, 1241–1242.
36. Muth E.E., Haskins J.T., Moyer J.A., Husbands G.E., Nilsen S.T., Sigg E.B.: Antidepressant biochemical profile of novel bicyclic compound Wy-45030 an ethyl cyclohexanol derivate. *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35, 4493–4479.
37. Nutt D.: Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Hum. Psychopharmacol.* 2002, 17, Suppl. 1, 37–41.
38. Perry P.J., Yates W.R., Williams R.D., Andersen A.E., MacIndoe J.H., Lund B.C., Holma T.L.: Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 1096–1101.
39. Pinder R.M.: Mianserin: Pharmacological and clinical correlates. *Nord. Psykiatr. Tidsskr.* 1991, 45, Suppl.24, 13–26.
40. Pope H.G., Cohane G.H., Kanayama G., Siegel A.J., Hudson J.L.: Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* 2003, 160, 105–111.
41. Nemeroff C.B., Widellov E., Bissette G., Walleus H., Karlsson I., Eklund K. i in.: Elevated concentrations of CRF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984, 226, 1342–1344.
42. Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J., Detke M.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Trna P.V.: Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 2002, 36, 106–132.
43. Pużyński S.: Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (I-MAO pierwszej generacji) w terapii depresji i innych zaburzeń psychicznych. W: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A. (Red.) *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA)*. α -medica press, Bielsko-Biała, 2000, 34–41.
44. Robinson D.S., Sitsen J.M., Gibertini M.: A review of the efficacy and tolerability of immediate-release and extended-release formulations of gepirone. *Clin. Ther.* 2003, 25, 1618–1633.
45. Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A.: *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA)*. α -medica press, Bielsko-Biała, 2000.
46. Rybakowski J., Jaracz J.: Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2000, 1, 3–16.
47. Rybakowski J.: Zakres działania klinicznego nowych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. *Przewodnik Lekarza* 2003, 3, 102–109.
48. Rzewuska M.: Działania niepożądane moklobemidu. W: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A. (Red.) *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA)*. α -medica press, Bielsko-Biała, 2000, 157–165.
49. Salzer H.M., Lurie M.L.: Anxiety and depressive states treated with isonicotyl hydrazide (isoniazid). *Arch Neurol. Psychiatry* 1953, 70, 317–324.
50. Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003, 301, 805–809.
51. Sapolsky R.M., Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 925–935.
52. Schildkraut J.: Catecholamine hypothesis of affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 1965, 122, 175–181.
53. Schmidt P.J., Nieman L., Danaceau M.A., Tobin M.B., Roca C.A., Murphy J.H., Rubinow D.R.: Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 183, 414–420.
54. Shytle R.D., Silver A.A., Lukas R.J., Newman M.B., Sheehan D.V., Sanberg P.R.: Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol. Psychiatry* 2002, 7, 525–535.

55. Spencer C.M., Wilde M.I.: Milnacipram. A review of its use in depression. *Drugs* 1998, 56, 405–427.
56. Stahl S.M.: Not so selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 343–344.
57. Twardowska K., Rybakowski J.: Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowa w depresji (przeгляд piśmiennictwa). *Psychiatr. Pol.* 1996, 30, 741–755.
58. Van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology* 2003, 165, 97–110.
59. Ventura R., Cabib S., Puglisi-Allegra S.: Genetic susceptibility of mesocortical dopamine to stress determines liability to inhibition of mesoaccumbens dopamine and to behavioral 'despair' in a mouse model of depression. *Neuroscience* 2002, 115, 999–1007.
60. Vetulani J., Sulser F.: Action of various antidepressant treatment reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975, 257, 495–496.
61. Vetulani J., Nalepa I.: Antidepressants: past, present and future. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 405, 351–363.
62. Volz H.P., Gleiter C.H., Waldmeier P.C., Struck M., Moller H.J.: Brofaromine – a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *J. Neural Transm.* 1996, 103, 217–245.
63. Wade A., Michal Lemming O., Bang Hedegard K.: Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002, 17, 95–102.
64. Weihs K.L., Houser T.L., Batey S.R., Ascher J.A., Bolden-Watson C., Donahue R.M. i in.: Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol. Psychiatry* 2002, 51, 753–761.
65. Wouters J., Moureau F., Evrard G., Koenig J.J., Jegham S., George P., Durant F.: A reversible monoamine oxidase A inhibitor, bexlopatone: structural approach of its mechanism of action. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 1683–1693.
66. Zobel A.W., Nickel T., Kunzel H.E., Ackl N., Ackl N., Sonntag A., Ising M., Holsboer F.: Effects of the high affinity corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res.* 2000, 34, 171–181.