

Roger M. Pinder

Farmakologiczne podstawy stosowania leków przeciwdepresyjnych w praktyce klinicznej

CNS, N.V. Organon, Oss, Holandia

The pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants

Tłumaczenie rozdziału z czasopisma "The Journal of Clinical Psychiatry", który jest raportem ze spotkania, które odbyło się 2-3 maja 1997 r. w Aruba. Spotkanie sponsorowała firma N.V. Organon.

W spotkaniu udział wzięli:

Trond Aarre, M. D., Nordfjordeid, Norway;

Otto Benkert, M.D., Professor of Psychiatry, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Germany;

Jonathan R. T. Davidson, M.D., Professor of Psychiatry, Duke University Medical Center, Durham, N.C., U.S.A.;

Elias Eriksson, Ph.D., Professor of Pharmacology, Göteborg University, Göteborg, Sweden;

Siegfried Kasper, M.D., Professor of Psychiatry, University of Vienna, Austria;

John Kogeorgos, M.D., M.R.C.Psych., Professor of Psychiatry, Aghia Olga Hospital, Athens, Greece;

Charlotte Kremer, M.D., International Medical Adviser CNS Drugs, NV Organon, Oss, The Netherlands;

Stuart Montgomery, M.D., Professor of Psychiatry, Department of Pharmacology, Imperial College School of Medicine at St. Mary's, London, U.K.;

Andrew Nierenberg, M.D., Associate Professor of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass., U.S.A.;

Philip Ninan, M.D., Emory Clinic, Atlanta, Ga., U.S.A.;

Arthur Prange, M.D., UNC School of Medicine, Chapel Hill, N.C., U.S.A.;

Elliott Richelson, M.D., Consultant and Donald C. and Lucy J. Dayton Professor, Mayo Medical School, Jacksonville, Fla., U.S.A.;

Michael E. Thase, M.D., Professor of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, Pa., U.S.A.;

oraz Andrew Winokur, M.D., Ph.D., Director of Psychopharmacology, Dartmouth-Hitchcock Medical Centre, Lebanon, N.H., U.S.A.

Mirtazapina to najnowszy lek przeciwdepresyjny dostępny obecnie w wielu krajach. Tym co odróżnia mirtazapinę od innych leków przeciwdepresyjnych jest między innymi wyjątkowy mechanizm działania.

Mirtazapina nie wpływa na wychwyt zwrotny noradrenaliny (NA), serotoniny (5-HT) ani dopaminy (DA), nie wywiera także działania na aktywność monoaminoooksydazy, co zdecydowanie odróżnia ją od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), nowszych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i/lub noradrenaliny (SI-5HT; SNRI) i inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO).

Podstawą działania mirtazapiny jest silne i bezpośrednie hamowanie autoreceptorów i heteroreceptorów adrenergicznych α_2 oraz receptorów 5-HT₂ i 5-HT₃, w wyniku czego zwiększeniu ulega neuroprzebieżność noradrenergiczne oraz przebieżność serotonergiczne odbywające się poprzez receptor 5-HT₁. Mirtazapinę określa się zwykle jako lek przeciwdepresyjny o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym – w skrócie NaSSA [skrót nazwy angielskiej].

Podczas spotkania ekspertów wymieniano poglądy na temat stosowania mirtazapiny w leczeniu dużej depresji z uwzględnieniem wyników przeprowadzonych ostatnio badań wskazujących na większą skuteczność mirtazapiny w porównaniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT) – fluoksetyną u chorych z dużą liczbą punktów w Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) uzyskaną w badaniu wstępnym. Wielu uczestników spotkania wyrażało opinię, że przedstawione wyniki oraz wyniki innych badań dotyczących leków przeciwdepresyjnych o podwójnym działaniu wskazują na to, że w leczeniu cięższych postaci depresji leki tego typu są skuteczniejsze od środków bardziej selektywnych (1, 2).

Ponadto eksperci uznali, że unikalny profil farmakologiczny i dobra tolerancja mirtazapiny, jak również jej mała skłonność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami sprawiają, że lek ten zajmuje szczególną pozycję w leczeniu depresji i innych zaburzeń.

Farmakologia mirtazapiny

Mirtazapina jest lekiem przeciwdepresyjnym o podwójnym działaniu nasilającym neuroprzebieżność NA i 5-HT, nie wywierającym żadnego działania na wychwyty monoamin. Co więcej, jej działanie na układ serotonergiczny jest specyficzne, co ma korzystny wpływ na profil objawów niepożądanych. Te dwie charakterystyczne cechy zadecydowały o sklasyfikowaniu mirtazapiny jako NaSSA.

Dr Roger M. Pinder, dyrektor medyczny CNS, NV Organon, wyjaśnił, że mirtazapina jest silnym antagonistą ($pK_i=7,7$) zarówno autoreceptorów α_2 – receptorów zlokalizowanych na zakończeniach noradrenergicznych, poprzez które NA kontroluje swoje własne uwalnianie – jak i heteroreceptorów α_2 – receptorów zlokalizowanych na zakończeniach serotonergicznym, poprzez które NA kontroluje uwalnianie 5-HT (3). Ten antagonizm tłumaczy w jaki sposób mirtazapina nasila zarówno neuroprzebieżność noradrenergiczne jak i serotonergiczne.

Dr Pinder powiedział, że z punktu widzenia układu noradrenergicznego mirtazapina wywiera odhamowujący wpływ na autoreceptory α_2 , nasilając neuroprzebieżność noradrenergiczne. Wykazano to jasno w badaniach *in vivo*: wyniki badań elektrofizjologicznych miejsca sinawego wskazują, że podczas gdy agonista α_2 – klonidyna wyłącza lub osłabia przebieżność noradrenergiczne,

mirtazapina odwraca ten efekt, zwiększając przekąźnictwo. Co więcej, bezpośrednio hamowanie autoreceptorów α_2 jest prawdopodobnie przyczyną tego, że jednorazowe podanie mirtazapiny powoduje wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia kwasu dihydroksyfenylooctowego (DOPAC) stanowiącego marker NA w hipokampie. Występowanie tego efektu wykazano w warunkach *in vivo* przy użyciu techniki mikrodializy (3, 4).

Wiadomo jednak dobrze, że ciała komórek noradrenergicznych wysyłają włókna łączące się z ciałami komórek serotonergicznymi i w ten sposób kontrolują aktywność układu 5-HT (5, 6).

Te noradrenergiczne zakończenia są zaopatrzone w autoreceptory α_2 , które hamują działanie NA na adrenoceptory α_1 znajdujące się na ciałach komórek 5-HT. Stymulowanie tych receptorów zwiększa aktywność neuronów serotonergicznymi. Tak więc przez blokowanie autoreceptorów α_2 mirtazapina zwiększa uwalnianie NA w jądrze szwu, co powoduje aktywację receptorów α_1 i zwiększenie aktywności serotonergicznej.

Powinowactwo mirtazapiny do adrenoceptorów α_1 jest niewielkie (3, 4) w przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych nasilających uwalnianie noradrenaliny, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (np. dezipramina, maprotylina lub mianseryna). Wymienione leki są silnymi antagonistami adrenoceptora α_1 – tego rodzaju działanie zapobiega dalszemu nasileniu neuroprzekąźnictwa serotonergicznego poprzez zwiększenie ilości NA. Takie leki jak dezipramina i maprotylina nie wywierają także działania antagonistycznego w stosunku do adrenoceptora α_2 w przeciwieństwie do mirtazapiny (7, 8).

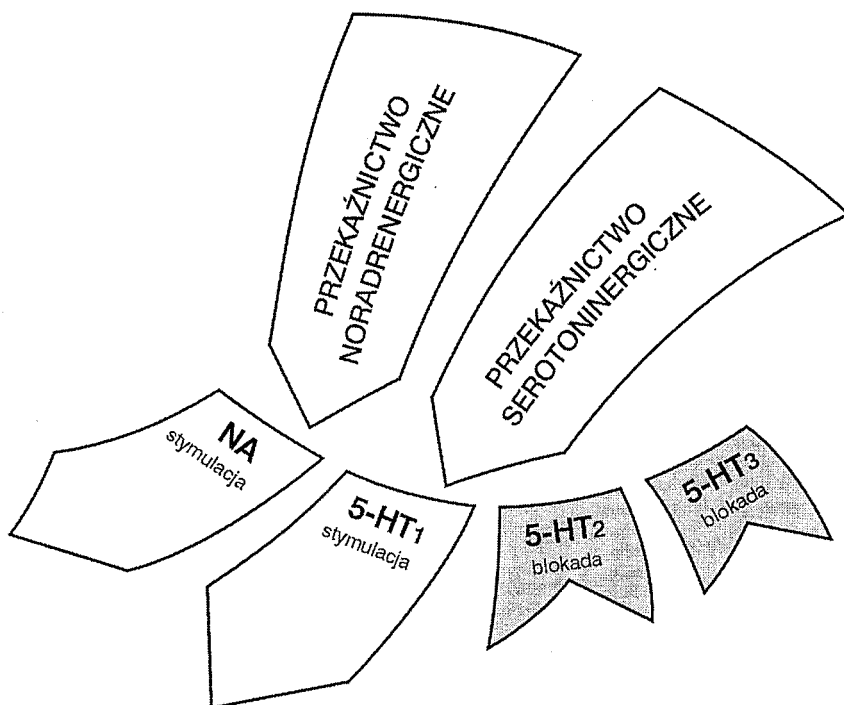
Wyniki badań elektrofizjologicznych wskazują, że mirtazapina nasila neuroprzekąźnictwo serotonergiczne. Ostra ekspozycja na mirtazapinę i związane z jej podawaniem nasilenie przekąźnictwa noradrenergicznego powodują zwiększenie pobudliwości neuronów leżących w obrębie jądra szwu (9). Co więcej, chemiczne zniszczenie neuronów noradrenergicznych znosi to działanie, co wskazuje, że wzmożona aktywność komórek serotonergicznymi w obecności mirtazapiny zależy od układu noradrenergicznego.

Ponadto w warunkach fizjologicznych uwalnianie 5-HT jest hamowane przez NA działającą na heteroreceptory α_2 znajdujące się na zakończeniach serotonergicznymi (10). Jednak bezpośrednio zablokowanie heteroreceptorów α_2 przez mirtazapinę wywołuje działanie odhamowujące, a tym samym dalsze ułatwienie uwalniania 5-HT.

Działanie uwolnionej serotoniny jest przenoszone przez różnego typu postsynaptyczne receptory 5-HT (11).

Mirtazapina nie ma powinowactwa do receptora 5-HT₁, jest natomiast silnym antagonistą receptorów 5-HT_{2A/2C} i 5-HT₃, uwolniona serotonina działa głównie na receptory 5-HT_{1A} (3). W sumie uzyskuje się więc działanie przeciwdepresyjne pozbawione działań niepożądanych typowych dla SI-5HT (rysunek 1).

Sposób w jaki mirtazapina nasila neuroprzekąźnictwo serotonergiczne jest wyjątkowy i może być także powodem szybszego, w porównaniu z innymi



Rys. 1. Profil farmakologiczny mirtazapiny

lekami przeciwdepresyjnymi, działania mirtazapiny. Takie leki jak SI-5HT, które hamują wychwyt zwrotny serotoniny, powodują wkrótce po podaniu nagle zmniejszenie aktywności neuronów serotoninerdycznych. Uważa się, że przyczyną tego jest stymulowanie przez uwolnioną serotoninę presynaptycznych autoreceptorów 5-HT_{1A}, których rola polega na hamowaniu nagłego wzrostu wydzielania serotoniny przez zmniejszenie pobudliwości neuronów 5-HT i syntezy serotoniny (12).

Dopiero po dłuższej ekspozycji na leki SI-5HT dochodzi do zmniejszenia wrażliwości autoreceptora 5-HT_{1A}, co powoduje wzrost pobudliwości tych neuronów i zwiększenie wydzielania serotoniny. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że podanie mirtazapiny nie powoduje ostrej redukcji pobudliwości neuronów serotoninerdycznych ale raczej jej zwiększenie, co zdaniem dr. Pindera wskazuje, że początek przeciwdepresyjnego działania mirtazapiny może pojawiać się szybciej niż początek działania SI-5HT. Dr Pinder powiedział, że niektóre wyniki przeprowadzonych już prób klinicznych mogą wskazywać na to, że efekt taki rzeczywiście ma miejsce, jednak uzyskanie dalszych dowodów wymaga przeprowadzenia kolejnych badań. Tak więc, jak podsumował dr Pinder, mirtazapina nie tylko zwiększa neuroprzeżytnictwo noradrenerdyczne, ale także ułatwia neuroprzeżytnictwo serotoninerdyczne poprzez receptor 5-HT₁, co w rezultacie sprawia, iż jest to lek o podwójnym mechanizmie działania.

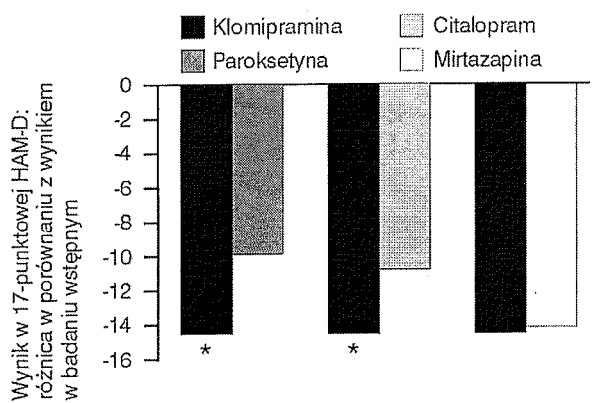
Mirtazapina: wyniki badań klinicznych

„Również u pacjentów z ciężką depresją jasno wykazano, że skuteczność mirtazapiny jest większa od placebo i równa skuteczności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych należących do „złotego standardu” farmakoterapii” stwierdził w swoim wystąpieniu poświęconym omówieniu wyników badań klinicznych profesor Siegfried Kasper z Wiednia. Mirtazapina jest także skuteczna w leczeniu objawów lęku oraz zaburzeń snu występujących u chorych z depresją.

Mówca podkreślił również, że mirtazapina jest lekiem dobrze tolerowanym, a specyficzne działanie leku na układ serotonergiczny i słabe powinowactwo do innych receptorów sprawiają, że podczas kuracji nie występują ani serotonergiczne ani cholinolityczne objawy niepożądane.

Profesor Kasper powiedział, że skuteczność mirtazapiny w leczeniu ciężkich depresji powinna być rozpatrywana niezależnie od innych wyników. Stwierdził, że zarówno klomipramina jak i amitryptylina, leki stosowane w badaniach porównawczych z mirtazapiną (13, 14), to środki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu ciężkiej depresji. Ponadto dane pochodzące z metaanalizy uwzględniającej jedynie tych chorych, u których całkowity wynik w Skali Depresji Hamiltona (wersja 17-punktowa) wynosił co najmniej 25 punktów wskazują, że skuteczność mirtazapiny jest taka sama jak amitryptyliny (15).

Wyniki badań przeprowadzonych przez Danish University Antidepressant Group (DUAG) wskazują, że klomipramina jest skuteczniejsza od citalopramu (16) i paroksetyny (17) (rysunek 2). Są także dowody wskazujące na to, że SI-5HT mogą nie być równie skuteczne jak TLPD o podwójnym działaniu w leczeniu chorych z ciężką depresją (18, 19).



* $p \leq 0,05$ citalopram lub paroksetyna w por. z klomipraminą na podstawie pozycji piśmiennictwa: 13, 16 i 17

Rys. 2. Wielkość zmian w dniu zakończenia leczenia pacjentów hospitalizowanych: porównanie klomipraminy z citalopramem, paroksetyną i mirtazapiną

Jeśli chodzi o profil objawów niepożądanych mirtazapiny, to u części chorych biorących udział w próbach klinicznych obserwowano sedację. Profesor Kasper powiedział, że jego własne doświadczenia kliniczne wskazują na to, że działanie to jest wyraźnie związane ze stosowaną dawką mirtazapiny. Ogólnie rzecz biorąc sedacja występowała rzadziej podczas stosowania większej dawki (≥ 15 mg), prawdopodobnie dlatego, że przy takich dawkach silniejsze jest noradrenergiczne działanie leku (20).

Podczas trwania próby klinicznej pacjenci leczeni mirtazapiną zgłaszali występowanie nudności i bólów głowy o połowę rzadziej niż otrzymujący placebo (różnica istotna statystycznie), częstość występowania agitacji była taka sama jak w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (30). Chociaż celem badania nie było badanie dysfunkcji seksualnych, nic nie wskazuje na to, żeby mirtazapina powodowała takie problemy. Wyniki wskazują, że pod niektórymi względami u leczonych mirtazapiną zaburzenia seksualne występują rzadziej niż u otrzymujących placebo, co jest zgodne z profilem farmakologicznym mirtazapiny (blokowanie receptora 5-HT₂). Profesor Kasper stwierdził, że jego zdaniem mirtazapina nie wywołuje dysfunkcji seksualnych, nie obserwował także problemów ze spadkami ciśnienia krwi oraz zaburzeń pracy serca.

Działanie podwójne a selektywne: mirtazapina a fluoksetyna

Dr Charlotte Kremer, Międzynarodowy Doradca Medyczny ds. Leków CNS firmy N.V. Organon, przedstawiła wyniki badania porównującego skuteczność i tolerancję mirtazapiny i fluoksetyny (21).

Do badania włączano pacjentów z epizodem dużej depresji (wg kryteriów DSM-III-R), którzy uzyskali co najmniej 21 punktów w 17-punktowej HAM-D, i którzy uzyskali co najmniej 2 punkty w pierwszym punkcie HAM-D (oceniającym stopień obniżenia nastroju) (mirtazapina $n=66$, 15–45 mg/dobę; fluoksetyna $n=67$, 20–40 mg/dobę) (tabela 1).

Analiza statystyczna wykazała, że po 1, 2, 3, 4 i 6 tygodniu leczenia występowała znamienna redukcja liczby punktów w porównaniu z wynikiem wstępnym w 17-punktowej HAM-D, w 3 i 4 tygodniu mirtazapina była lekiem skuteczniejszym. Choć tendencję do większej skuteczności mirtazapiny obserwowano także po 6 tygodniu leczenia, to jednak w tym czasie różnica nie osiągała znamienności statystycznej ($p=0,054$). Jednak bezwzględna różnica czterech punktów w skali HAM-D w momencie zakończenia badania (end-point) jest znacząca klinicznie i zwykle występuje w przypadku porównań z grupą kontrolną otrzymującą placebo (22).

Całkowity odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie wynosił 26% w grupie leczonych mirtazapiną w porównaniu z 31% w grupie otrzymujących fluoksetynę. Częstość przerwania kuracji z powodu występowania objawów niepożądanych wynosiła 10% w grupie leczonych mirtazapiną i 13% w grupie otrzymujących fluoksetynę. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod

Tabela 1. Schemat badania

<p>Kryteria włączenia do badania: epizod dużej depresji (DSM-III-R), całkowity wynik w 17-punktowej HAM-D ≥ 21, punkt 1 ≥ 2</p> <p>Liczba pacjentów: 133, wybrani z populacji klinicznej Wlk. Brytanii, Belgii i Holandii</p> <p>Czas trwania: 6 tygodni + wydłużenie do 6 miesięcy</p> <p>Skale ocen: HAM-D, CGI, Wizualna Skala Analogowa Oceny Nastroju, Quality of Life and Enjoyment Scale</p> <p>Tygodniowe oceny w tygodniach 1, 2, 3, 4 i 6</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Mirtazapina 1–4 tydzień: 15–45 mg z możliwością zwiększenia od początku 5 tygodnia do 60 mg</p> <p>Fluoksetyna 1–4 tydzień: 20 mg, z możliwością zwiększenia od początku 5 tygodnia do 40 mg</p> <p>Leki stosowane równocześnie: dozwolone benzodiazepiny</p>
--

Skróty: CGI – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego; HAM-D Skala Depresji Hamiltona

względem odsetka pacjentów zgłaszających występowanie objawów niepożądanych. Leczeni mirtazapiną najczęściej skarżyli się na senność i suchość w ustach, otrzymujący fluoksetynę na nudności i bóle głowy. Analiza pod kątem występowania serotonergiczných objawów niepożądanych wskazuje jednak na to, że takie objawy jak nudności, wymioty i niepokój występują znacznie częściej u chorych leczonych fluoksetyną (39%) niż u otrzymujących mirtazapinę (24%). W grupie leczonych mirtazapiną jeden pacjent na dziesięciu zgłaszał zwiększenie masy ciała, w grupie otrzymujących fluoksetynę u 5% obserwowano obniżenie masy ciała. Podsumowując swoje wystąpienie dr Kremer powiedziała, że w badanej grupie chorych z wysokim wstępnym wynikiem w HAM-D, mirtazapina jest lekiem skuteczniejszym od fluoksetyny i równie dobrze tolerowanym.

Farmakologia leków przeciwdepresyjnych

Psychofarmakolodzy nie wyjaśnili jak dotąd przekonująco skąd bierze się luka czasowa pomiędzy początkiem tego działania leków, które uważa się za istotne dla efektu przeciwdepresyjnego, a początkiem rzeczywistego działania terapeutycznego, powiedział w swoim wykładzie poświęconym farmakologii leków przeciwdepresyjnych dr Elliott Richelson (tabela 2).

Dr Richelson stwierdził, że podczas gdy wpływ leków na synapsy – w tym także ujawniający się za pośrednictwem objawów niepożądanych – obserwuje się w ciągu godzin i dni po ich podaniu, to na początek działania przeciwdepresyjnego trzeba czekać znacznie dłużej, co jest prawdopodobnie związane ze zmianami w receptorach, które u zwierząt laboratoryjnych występują po upływie czasu rzędu dni lub tygodni (24).

Uważa się, że zmiany takie są wywołane desensytyzacją receptorów (zmniejszeniem wrażliwości na działanie neuroprzekaźnika) oraz ich „regulacją w dół” (down-regulation) (destrukcją biologiczną). Dr Richelson powiedział, że te zjawiska mogą tłumaczyć dlaczego u zwierząt otrzymujących leki z grupy

Tabela 2. Charakterystyka farmakologiczna idealnego leku przeciwdepresyjnego (Richelson, 1994)

Szybki początek działania
Umiarkowanie długi czas biologicznego półtrwania
Określony terapeutyczny poziom leku we krwi
Brak działań niepożądanych
Minimalne interakcje z innymi lekami
Mała toksyczność w przypadku przedawkowania
Szerokie spektrum skuteczności

SI-5HT obserwuje się w ostrej fazie podawania leku jedynie względnie niewielki wzrost stężenia serotoniny w szczelinie synaptycznej, a większy wzrost stężenia obserwuje się dopiero po dłuższym podawaniu SI-5HT (25). Podkreślił, że wyniki badań na zwierzętach oraz prób klinicznych wskazują, że serotonina odgrywa ważną rolę w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego. Po raz pierwszy zostało to wykazane 20 lat temu przez Shopsina i wsp. (26), a ostatnio potwierdzone przez Delgado i wsp. (27), którzy wykazali, że u pacjentów z depresją w stanie remisji klinicznej, pozbawienie tryptofanu, prekursora serotoniny, powoduje nawrót objawów. Jest to szczególnie widoczne w tej grupie chorych, u których remisję uzyskano w wyniku stosowania leku z grupy SI-5HT. Wyniki badania Manna i wsp. (28), oceniających działanie fenfluraminy na regionalny metabolizm glukozy w mózgu chorych z depresją, potwierdzają fakt występowania niedomogi układu serotoninowego w tej grupie pacjentów.

Pomimo iż mechanizm skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych nie został w pełni poznany, to zdaniem dr Richelsona, bezpośredni wpływ tych środków na synapsę ma ważne implikacje kliniczne pozwalające na przewidywanie profilu działań niepożądanych (tabela 3). Następnie dr Richelson przedstawił pochodzące z jego pracowni wyniki badań nad receptorami komórek ludzkich *in vitro*.

Pod względem hamowania zwrotnego wychwytu noradrenaliny najsilniejszymi znanymi lekami są dezypramina i protryptylina. Znacznie słabsze działanie wywierają SI-5HT oraz wenlafaksyna, natomiast mirtazapina praktycznie nie hamuje wychwytu zwrotnego NA. Klinicznymi następstwami takiego hamowania są drżenia, tachykardia oraz wzmocnienie działania presyjnego niektórych leków sympatykomimetycznych.

Lekami najsilniej hamującymi zwrotny wychwyt serotoniny są paroksetyna i sertralina, natomiast mirtazapina nie wykazuje takiego działania. Klinicznymi następstwami hamowania zwrotnego wychwytu 5-HT są dobrze znane serotoninergetyczne objawy niepożądane, których przyczyną jest nieselektywne pobudzanie wszystkich podtypów receptora 5-HT, a do których zalicza się zaburzenia żołądkowo-jelitowe (brak apetytu, nudności, wymioty i biegunkę), bóle głowy, niepokój i dysfunkcje seksualne.

Tabela 3. Farmakologiczne właściwości leków przeciwdepresyjnych i ich możliwe konsekwencje kliniczne (Richelson, 1994)

Właściwość	Możliwe konsekwencje kliniczne
Hamowanie wychwytu NA w zakończeniach nerwowych	Drżenie Tachykardia Zaburzenia wzrodu i wytrysku Zablokowanie przeciwnadciśnieniowego działania guanetydyny i guanadrelu Wzmocnienie presyjnego działania leków sympatykomimetycznych
Hamowanie wychwytu 5-HT w zakończeniach nerwowych	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Zmniejszenie lub zwiększenie lęku (w zależności od dawki) Dysfunkcje seksualne Pozapiramidowe działania niepożądane Interakcje z L-tryptofanem, IMAO i fenfluraminą
Hamowanie wychwytu DA w zakończeniach nerwowych	Aktywacja psychomotoryczna Działanie przeciwparkinsonowskie Zaostrzenie psychozy
Hamowanie receptorów H1	Potencjalizacja ośrodkowego depresyjnego działania leków Sedacja, senność Przyrost masy ciała Spadek ciśnienia
Blokowanie receptorów muskarynowych	Nieostre widzenie Wysychanie w jamie ustnej Tachykardia zatokowa Zaparcia Zatrzymanie moczu Zaburzenia pamięci
Blokowanie receptorów α_1 adrenergicznych	Potencjalizacja przeciwnadciśnieniowego działania prazosyny, terazosyny, doksazosyny i labetalolu Ortostatyczne spadki ciśnienia, zawroty głowy Odruchowa tachykardia
Blokowanie receptorów dopaminowych D_2	Ruchowe zaburzenia pozapiramidowe Zmiany endokrynologiczne Dysfunkcje seksualne (u mężczyzn)

Ogólnie rzecz biorąc powinowactwo mirtazapiny do receptorów adrenergicznych α_1 i muskarynowych jest słabe lub bardzo słabe, co tłumaczy brak występowania adrenergicznych oraz cholinolitycznych działań niepożądanych. Choć lek ten charakteryzuje się względnie silnym powinowactwem do receptora histaminowego, to zdaniem dr Richelsona, zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek, działanie takie ma mniejsze znaczenie kliniczne niż można by oczekiwać, prawdopodobnie ze względu na to, że przeciwdziała mu efekt blokowania receptora adrenergicznego α_2 . Obserwacja ta jest zgodna z opiniami, które zostały wypowiedziane podczas tego spotkania.

Mirtazapina jest wyjątkowym lekiem przeciwdepresyjnym ze względu na to, że blokuje receptor 5-HT₃, co uważa się za korzystne ze względu na osłabienie skłonności do wywoływania wymiotów, lęku i niepokoju. Mirtazapina, podobnie jak nefazodon, wykazuje także antagonizm wobec receptora 5-HT₂. Blokowanie tego receptora może zmniejszać nasilenie dysfunkcji seksualnych lub zapobiegać ich występowaniu oraz poprawiać jakość snu. Zdaniem dr. Richelсона choć nasza wiedza na temat funkcji poszczególnych podtypów receptora serotoninowego jest dalece niewystarczająca, to jednak nie ulega wątpliwości, że blokowanie wymienionych receptorów serotoninowych przez mirtazapinę wpływa na dobrą tolerancję tego leku oraz fakt, że jest on pozbawiony serotonergicznych działań niepożądanych.

Która grupa chorych na depresję może być leczona mirtazapiną z największą korzyścią?

Coraz więcej osób, zwłaszcza w Europie, przychyliła się do opinii, że w leczeniu chorych z ciężką depresją SI-5HT nie są tak skuteczne jak leki, które wzmagają neuroprzeżywalność noradrenergiczną i serotonergiczną. Na słuszność tej opinii wskazują wyniki badań klinicznych z mirtazapiną, a także wyniki przeprowadzonego ostatnio badania porównującego skuteczność mirtazapiny i fluoksetyny, szczególnie jeśli weźmie się dodatkowo pod uwagę wyniki badań innych leków przeciwdepresyjnych o podwójnym mechanizmie działania. Fakt, iż mirtazapina łączy w sobie dużą skuteczność działania i dobrą tolerancję (szczególnie chodzi tu o niewystępowanie serotonergicznych działań niepożądanych), sprawia, że lek ten nadaje się szczególnie do leczenia grup chorych wymienionych w tabeli 4.

Tabela 4. Pacjenci dla których mirtazapina może być lekiem szczególnie odpowiednim (Richelson, 1994)

Cięższe postacie depresji
Leczenie długoterminowe
Nietolerancja SI-5HT/wenlafaksyny
Melancholia
Depresja z towarzyszącą chorobą somatyczną
Pacjenci w podeszłym wieku

Profesor Kasper przedstawił takie podsumowanie poglądów panujących w Europie: „Staramy się ograniczyć użycie TLPD w Europie, równocześnie jednak zdajemy sobie sprawę, że są to jedne z najlepszych środków w leczeniu ciężkiej depresji. Jeśli mamy przekonanie, że pacjent powinien być leczony raczej lekiem z grupy TLPD niż SI-5HT, to taki chory jest dobrym kandydatem do leczenia mirtazapiną.”

Uznano, że mirtazapina jest również dobrym środkiem do prowadzenia długoterminowego leczenia depresji. Zdaniem dr Thase przewaga mirtazapiny nad amitryptyliną jeśli chodzi o prowadzenie terapii długoterminowej (29) nie jest związana jedynie z lepszą tolerancją tego pierwszego leku. Mówca podkreślił, że coraz częściej pojawiają się głosy dotyczące utraty skuteczności przez inhibitory wychwytu zwrotnego w miarę upływu czasu, opinie takie dotyczą zwłaszcza leków z grupy SI-5HT, ale odnoszą się również do TLPD. Efekt ten może być związany z kompensacyjnymi zmianami gęstości receptorów. Stąd też, według dr Thase, unikalny mechanizm działania mirtazapiny sprawiający, że występowanie takiego „wygasania” skuteczności jest w tym przypadku mało prawdopodobne, powoduje, że lek ten jest szczególnie użyteczny w przypadku konieczności prowadzenia terapii długoterminowych.

Przechodząc do zagadnienia tolerancji mirtazapiny i jej zalet w stosunku do SI-5HT eksperci stwierdzili, że pacjenci, którzy źle tolerują SI-5HT, TLPD lub wenlafaksynę mogą być dobrymi kandydatami do leczenia mirtazapiną.

Wielu lekarzy bardzo interesuje fakt, że mirtazapina nie upośledza funkcji seksualnych a nawet wywiera na nie pozytywny wpływ, ponieważ w przypadku leczenia SI-5HT lub wenlafaksyną stykają się oni z wieloma pacjentami, u których terapia spowodowała wystąpienie tego rodzaju problemów. Dr Thase dodał, że tak jak w pierwszych dniach leczenia środkami z grupy SI-5HT najczęstszą przyczyną skarg są nudności, tak w miarę upływu leczenia przyczyną taką stają się dysfunkcje seksualne. Wydaje się, że wenlafaksyna nie jest odpowiednią alternatywą dla SI-5HT ponieważ u wielu pacjentów, którzy źle tolerują inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny podobne objawy nietolerancji występują podczas leczenia wenlafaksyną. Zdaniem profesora Montgomery’ego wenlafaksyna może wywierać więcej działań niepożądanych niż leki z grupy SI-5HT. Tymczasem mirtazapina wydaje się być wolna od tych działań (30).

Opublikowane ostatnio wyniki badań wskazują, że u pacjentów z silnymi nudnościami wywołanymi kuracją SI-5HT dodanie mirtazapiny powoduje bardzo szybkie ustąpienie tego objawu (31).

U pacjentów z nadwagą potencjalną wadę mirtazapiny może stanowić fakt zwiększenia masy ciała występujący u części osób leczonych tym lekiem. Jednak dr Nierenberg stwierdził, że w przypadku pacjentów, u których spadek masy ciała stanowił jeden z objawów depresji jest to efekt korzystny. Zgodził się z nim dr Winokur, który stwierdził, że zwiększenie masy ciała może być szczególnie korzystne w przypadku chorych w podeszłym wieku. Winokur powiedział: „Ostatnio podjąłem pracę konsultanta w domach opieki i co tydzień stykam się z wieloma pacjentami, którzy skarżą się na chudnięcie. Choć trudno powiedzieć jaka jest przyczyna tego stanu rzeczy, u tych pacjentów wydaje się sensowne zastosowanie leku przeciwdepresyjnego, który chudnięcia nie powoduje.”

Dr Winokur powiedział, że podobne argumenty można przytoczyć w kwestii działania sedatywnego wywoływanego przez niewielkie dawki mirtazapiny. Biorąc pod uwagę, że lek ten równocześnie powoduje poprawę w zakresie snu wolnofalowego, wydaje się, że mirtazapina to optymalny wybór dla chorych,

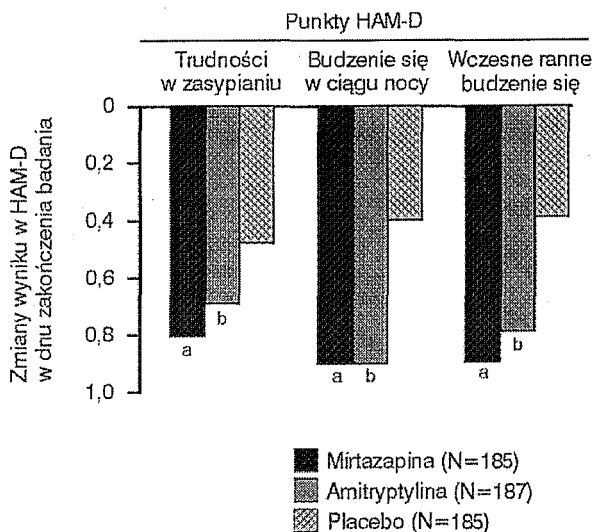
Tabela 5. Zaburzenia lękowe często występujące u chorych z depresją

Zespół lęku uogólnionego
Objawy somatyczne (np. objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy)
Niepokój
Jadłowstręt/utrata masy ciała
Napady paniki
Objawy obsesyjno-kompulsyjne

u których występują takie objawy jak bezsenność (rysunek 3), niepokój, lęk lub współistniejące zaburzenia lękowe (tabela 5 i rysunek 4). W odpowiedzi na to dr Nierenberg stwierdził, że być może mirtazapina jest środkiem szczególnie użytecznym do leczenia chorych z melancholią.

Poprawa w zakresie snu wolnofalowego jest także uważana za dużą zaletę mirtazapiny. Dostępne leki nasenne mają wiele poważnych wad i choć ciągłość i latencja snu to czynniki istotne, to mimo wszystko takie leki jak mirtazapina, które mogą wpływać na architekturę snu, budzą duże zainteresowanie.

Fakt, iż mirtazapina ma niewielką skłonność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami ma szczególne znaczenie w leczeniu depresji u chorych ze współistniejącymi chorobami somatycznymi, często przyjmujących inne środki, szczególnie dotyczy to chorych w podeszłym wieku.

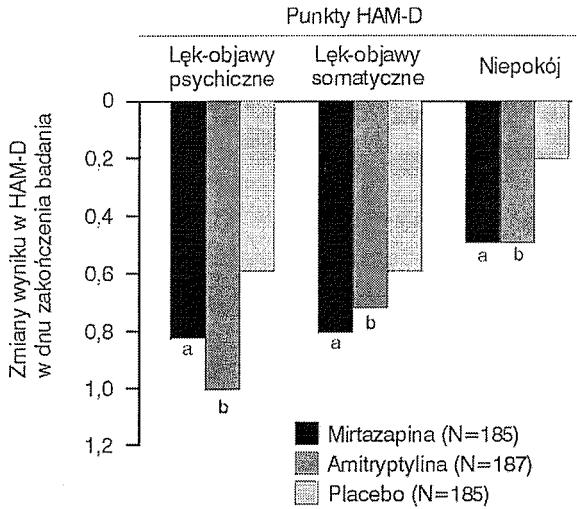


*Analizowano grupę osób włączonych do badania, biorąc pod uwagę ostatnią obserwację (LOCF)

^ap ≤ 0,05 mirtazapina w porównaniu z placebo

^bp ≤ 0,05 amitryptylina w porównaniu z placebo

Rys. 3. Zmiany wyniku w skali HAM-D w dniu zakończenia badania; punkty dotyczące zaburzeń snu po 6 tygodniach leczenia mirtazapiną (5–35 mg/dobę), amitryptyliną (40–280 mg/dobę) lub placebo



*Analizowano grupę osób włączonych do badania, biorąc pod uwagę ostatnią obserwację (LOCF).

Dane przygotowywane do druku, NV Organon Oss, Holandia.

^a $p \leq 0,05$ mirtazapina w porównaniu z placebo

^b $p \leq 0,05$ amitryptylina w porównaniu z placebo

Rys. 4. Zmiany wyniku w skali HAM-D w dniu zakończenia badania, punkty dotyczące objawów psychicznych lęku, objawów somatycznych lęku i niepokoju po 6 tygodniach leczenia mirtazapiną (5–35 mg/dobę), amitryptyliną (40–280 mg/dobę) lub placebo

Wreszcie prof. Kasper przedstawił wstępne wyniki dwóch badań pilotażowych, których celem była ocena skuteczności mirtazapiny w leczeniu krótkotrwałej nawracającej depresji i chorobie afektywnej sezonowej (32). Prof. Kasper powiedział: „Dotychczas nie odnosiliśmy większych sukcesów w leczeniu krótkotrwałej nawracającej depresji, ale wyniki otwartego badania przy użyciu mirtazapiny, w którym udział wzięło 12 chorych wskazują na to, że następuje redukcja częstości oraz czasu trwania epizodów depresyjnych, a także myśli samobójczych”. Obiecujące są także wstępne wyniki leczenia mirtazapiną w dawce 30 mg 10 pacjentów z chorobą afektywną sezonową (33).

Podczas spotkania omawiano także znaczenie kuracji skojarzonych w leczeniu depresji. Zdaniem prof. Benkerta ten sposób leczenia jest typowy raczej dla lekarzy ogólnych niż dla psychiatrów. Zdaniem dr Davidsona kuracje skojarzone to częściej dowód bezradności lekarza niż logiczny wybór leczenia.

Jedną z najbardziej popularnych terapii skojarzonych jest równoczesne stosowanie benzodiazepin w celu złagodzenia niepokoju, lęku i myśli samobójczych, które mogą wystąpić podczas kuracji przeciwdepresyjnej. Podczas spotkania wyrażono opinię, że są pewne przyczyny dla których warto podejmować leczenie skojarzone np: próba przyspieszenia początku działania leku przeciwdepresyjnego lub zwiększenia jego skuteczności. Kuracje skojarzone stosuje się także u chorych opornych na leczenie.

Zdaniem dr Davidsona równoczesne podawanie pindololu i leków z grupy SI-5HT jest metodą dość obiecującą, pozwalającą na przyspieszenie działania leku przeciwdepresyjnego, choć nie wszystkie wyniki badań potwierdzają występowanie tego efektu i konieczne są tu dalsze obserwacje (34–37). Podobne przyspieszenie działania można uzyskać przy pomocy soli litu.

Omawiano wyniki badania Nelsona i wsp., którzy stosowali terapię skojarzoną fluoksetyną i dezipraminą i zgodzono się, że istota tej strategii leczniczej polega na tym, żeby zamienić lek selektywny na lek o podwójnym mechanizmie działania.

Jeśli chodzi o strategię leczenia chorych lekoopornych lub jedynie częściowo reagujących na leki, to za skuteczne uważa się dołączenie soli litu lub T₃. Połączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych uważa się za bardziej ryzykowne, szczególnie ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia zespołu serotoninowego, który może być śmiertelny. Zebrani zgodzili się co do tego, że zmiana jednego leku przeciwdepresyjnego na inny jest zasadniczo metodą lepszą niż dołączanie drugiego leku.

Wnioski

- Podczas omawiania metod leczenia różnych grup chorych z depresją konieczne jest rozumienie farmakologii leków przeciwdepresyjnych.
- Podwójny mechanizm działania, to znaczy nasilenie neuroprzekaznictwa noradrenergicznego i serotonergicznego jest korzystniejszy w leczeniu pacjentów z ciężką depresją oraz chorych, u których występuje znaczne nasilenie lęku, niepokoju i/lub zaburzeń snu.
- Powinowactwo do receptorów leków przeciwdepresyjnych należących do różnych grup wiąże się z profilem działań niepożądanych i tolerancją.
- Wyjątkowy profil farmakologiczny mirtazapiny sprawia, że z punktu widzenia skuteczności i tolerancji lek ten ma przewagę nad przedstawicielami innych grup leków przeciwdepresyjnych.
- Fakt, że mirtazapina ma niewielki potencjał do wchodzenia w interakcje z innymi lekami wskazuje, że może to być lek dobry do stosowania w skojarzeniu z innymi środkami przeciwdepresyjnymi w takich sytuacjach, kiedy nie można uniknąć polipragmazji.

Piśmiennictwo

1. Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Paillàs J, for the Venlafaxine French Inpatient Study Group. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 139–143
2. Lecrubier Y, Plateau Y, Solles A, et al. Clinical efficacy of milnacipran: placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (suppl 4): 29–33

3. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 4): 19–25
4. de Boer TH, Nefkens F, van Helvoirt A, et al. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha2-adrenoceptor antagonists mirtazapine, mianserin and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 852–860
5. Svensson TH, Aghajanian GK. Inhibition of both NA and 5-HT neurons in brain by the alpha-adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 1975; 92: 291–306
6. Baraban JM, Aghajanian GK. Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by alpha-adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology* 1980; 19: 355–363
7. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114: 559–565
8. Richelson E. Biological basis for depression and therapeutic relevance. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (6, suppl): 4–10
9. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effect of the alpha2-adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-hydroxytryptamine system in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 861–871
10. Mongeau R, Blier P, de Montigny C. In vivo electrophysiological evidence for tonic activation by endogenous noradrenaline on alpha2-adrenergic heteroreceptors of 5-hydroxytryptamine terminals in the rat hippocampus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 347: 266–272
11. Stahl SM. Serotonergic mechanisms and the new antidepressants [editorial]. *Psychol Med* 1993; 23: 281–285
12. Goodwin GM. How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 4): 9–13
13. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, et al. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Human Psychopharmacology* 1995; 10: 263–271
14. Zivkov M, de Jongh G. Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients. *Human Psychopharmacology* 1995; 10: 172–180
15. Kasper S, Zivkov M, Roes KCB, et al. Pharmacological treatment of severely depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 115–124
16. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90: 131–138
17. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990; 18: 289–299
18. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of SSRI in depression: a metaanalysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 1994; 8: 238–249
19. Shader RI, Fogelman SM, Greenblatt DJ. Newer antidepressants: hypotheses and evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 197–201
20. Sussman N, Stahl SM. Update in the pharmacotherapy of depression. *Am J Med* 1996; 101(suppl 6A): 26S–36S
21. Wheatley D, Kremer CME. A randomized, double-blind comparison of mirtazapine and fluoxetine in patients with major depression. In: *New Research Program and Abstracts of the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*; May 20, 1997; San Diego, Calif. Abstract NR208: 124
22. Montgomery SA. Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 283–284
23. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1069–1081
24. Sulser F. Mode of action of antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry* 1983; 44 (5, sec 2): 14–20
25. Briley M, Moret C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 387–400

26. Shopsin B, Friedman E, Gershon S. Parachlorophenylalanine reversal of tranylcypromine effects in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:811-819
27. Delgado DL, Charney DS, Price LH, et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:411-418
28. Mann JJ, Malone KM, Diehy DJ, et al. Demonstration in vivo of reduced serotonin responsiveness in the brain of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:174-182
29. Burrows GD, Kremer CME. Mirtazapine: clinical advantages in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (suppl 1):34S-39S
30. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (suppl 4):37-45
31. Pedersen L, Klynsner R. Antagonism of selective serotonin reuptake inhibitor-induced nausea by mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:59-60
32. Stemenkovic M, Pezawas L, Aschauer HN, et al. Mirtazapine in recurrent brief depression (RBD). *Biol Psychiatry* 1997; 42:S242
33. Hesselmann B, Habeler A, Praschak-Rieder N, et al. Mirtazapine in seasonal affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:179
34. Berman RM, Darnell AM, Miller HM, et al. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154:37-43
35. Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:248-251
36. Perez V, Gilaberte I, Faries D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997; 349:1594-1597
37. Tome MB, Isaak MT, Harte R, et al. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:81-89
38. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MJ Jr, et al. A preliminary open study of the combination of fluoxetine and desipramine for the rapid treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:303-307

Pinder RM, chairperson. The Pharmacologic Rationale for the Clinical Use of Antidepressants (ACADEMIC HIGHLIGHTS). *J Clin Psychiatry* 1997; 58:501-508. Physicians Postgraduate Press. Reprinted by permission.