

Marek Babiuch, Łukasz Świącicki, Anna Członkowska

Leki przeciwdepresyjne stosowane w chorobie Parkinsona

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Wprowadzenie

Częstość występowania choroby Parkinsona (ch.P.) wynosi około 100/100.000 i jest znacząco większa (ok. 10 razy) u osób powyżej 65 roku życia. Średni wiek zachorowania wynosi 58 lat, choć zdarzają się zachorowania w dzieciństwie i młodości (parkinsonizm młodzieńczy). Zwraca się uwagę na większą częstość zachorowań u mężczyzn. Choroba Parkinsona występuje rzadziej u osób rasy żółtej (1). Choroba Parkinsona należy do postępujących schorzeń neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Dominującymi objawami są: wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie spoczynkowe z uogólnionym spowolnieniem ruchowym i niestabilnością postawy. Przyczyną choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia, skorupy, nakrywki oraz jądra ogoniastego. U zdrowego człowieka w tych trzech obszarach zlokalizowane są praktycznie wszystkie neurony dopaminergiczne mózgowia. Niedobór dopaminy stanowi wspólną cechę wszystkich postaci parkinsonizmu (2).

Współistnienie depresji i ch.P, badane już od kilku dekad, nie doczekało się do dziś satysfakcjonującego rozwiązania.

Badania Ehringera i Horykiewicza w 1960 roku wykazały spadek zawartości dopaminy (DA) i noradrenaliny (NA) w jądrach podkorowych u pacjentów z ch.P. O ile niedobór dopaminy stanowi wspólną cechę wszystkich postaci parkinsonizmu, to udział NA, tzn. jej mniejsze stężenie w jądrze ogoniastym, istocie czarnej, a przede wszystkim miejscu sinawym (które jest głównym miejscem projekcji NA do licznych struktur OUN) dopiero D'Amato i wsp. powiązali z faktem występowania depresji u osób z ch.P. (30). Połączenia neuronów noradrenergicznych ze strukturami zawierającym dopaminę powodują uwalnianie dopaminy w szlaku prążkowiowo-czarnym (odpowiedzialnym za objaw sztywności pozapiramidowej) oraz szlaku mezo-kortyko-limbicznym (odpowiedzialnym za objawy depresji). Pogorszenie transmisji NA z miejsca sinawego prowadzi do spadku poziomu dopaminy poprzez zahamowanie syntezy enzymu hydroksylazy tyrozyny w istocie czarnej i zmniejszeniu ilości dopaminy w mózgu. Dlatego wiąże się występowanie depresji w ch.P. ze zmniejszonym stężeniem dopaminy i serotoniny w jądrach szwu, dopaminy w prążkowie i NA w miejscu sinawym.

Uszkodzenie projekcji z jąder szwu do układu limbicznego może stanowić czynnik patogenetyczny występowania depresji. Potwierdzono to badaniem – transkranialną ultrasonografią, gdzie stwierdzano uszkodzenia jąder szwu w obrębie śródmózgowia.

Oprócz uszkodzenia szlaku nigro-striatalnego, zmiany neurodegeneracyjne dotyczą również grupy komórek noradrenergicznych i serotonergicznyc. Neurony serotonergiczne wchodzą w liczne kontakty synaptyczne z neuronami substancji czarnej. W przypadku uszkodzenia komórek dopaminergicznyc, które ma miejsce u osób z ch.P., może dochodzić do wtórnego uszkodzenia serotonergicznyc jąder szwu (3). W efekcie następuje zachwianie równowagi między układami neuroprzekaźnikow: zmniejsza się przekazywanie dopaminergiczne i serotonergiczne (odpowiedzialne za występowanie depresji), nasila natomiast cholinergiczne i glutaminergiczne.

Powszechnie rozróżnia się parkinsonizm idiopatyczny i wtórny. U chorych z parkinsonizmem pierwotnym dochodzi do ubytku komórek dopaminergicznyc, przy czym istnieje kilka hipotez tłumaczących to zjawisko:

- przedwczesne starzenie się istoty czarnej,
- apoptoza komórek dopaminergicznyc uwarunkowana genetycznie,
- stres oksydacyjny (nadmiar wolnych rodnikow).

Wydaje się, że nie ma jednego czynnika odpowiedzialnego za występowanie choroby. Jest to raczej wynik łącznego działania wielu czynnikow egzo- i endogennyc, których współistnienie doprowadza do śmierci komórki istoty czarnej i wystąpienia objawow ch.P. (4, 5, 6, 7).

Parkinsonizm wtórny powstaje w wyniku zahamowania aktywności dopaminy, lub zmniejszenia jej ilości w jądrach podkorowyc, w wyniku działania leków, toksyn, procesow zapalnych, guzow, krwiaków podtwardówkowyc, wodogłowia normotensyjnego lub chorow zwyrodnieniowyc ośrodkowego układu nerwowego.

U większości pacjentow z ch.P. rozpoznaje się różne dysfunkcje psychiczne. Do najczęściej występujących, stanowiących duży problem w leczeniu, należą zespoły depresyjne. W różnyc publikacjach zmiennie ocenia się częstość występowania depresji, od 4 do 70%, średnio u około 43% chorych. Uważa się, że u ponad połowy z nich występuje tzw. duża depresja, a u pozostałych dystymia czyli mała depresja (8). Objawy depresyjne narastają w trakcie postępu choroby. Wynika to częściowo z reakcji psychologicznej chorego na pogarszającą się sprawność ruchową, jednak pewne dowody mogą wskazywać na endogeny charakter zaburzeń depresyjnych występujących w chorobie Parkinsona: np. przypadki, w których depresja wyprzedza zaburzenia ruchowe lub stan depresyjny nie pozostaje w wyraźnym związku z zaburzeniami motorycznymi. Przyczyna występowania zaburzeń nastroju u pacjentow z ch.P. nie jest do końca jasna. Niektórzy z autorow sugerują, że postęp ch.P. indukuje zmiany neurochemiczne, głównie dotyczące szlakow metabolicznyc serotoniny, a co za tym idzie, spadek jej poziomu w mózgu, co może być przyczyną depresji (9). Inne badania wskazują na zaburzenia

projekcji szlaków dopaminergicznych do kory zakrętu obręczy i innych struktur okolicy przyśrodkowo-czołowej (8, 10).

W prezentowanym artykule omówiony zostanie obraz kliniczny depresji towarzyszącej ch.P., sposób postępowania terapeutycznego oraz przegląd piśmiennictwa na temat strukturalnych, neurobiologicznych, oraz biochemicznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym występujących w tym schorzeniu.

Biologiczne wskaźniki i czynniki ryzyka depresji w chorobie Parkinsona

Za biologiczne wykładniki depresji uważa się obniżenie poziomu 5-HIAA-kwasu 5-hydroksyindolooctowego (głównego metabolitu serotoniny) w płynie mózgowo-rdzeniowym, co świadczy o zmniejszeniu poziomu serotoniny, a także zachwianie proporcji między innymi neuroprzekaznikami i ich pochodnymi w oun (stwierdzono np. osłabienie aktywności neuronów adrenergicznych i serotonergicznych, co przejawia się obniżeniem poziomu amin biogennych i ich metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu). Należy jednak zwrócić uwagę, że niski poziom 5HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym nie jest proporcjonalny do stopnia nasilenia depresji (9).

Istotną rolę w badaniach nad depresją w ch.P. odegrała metoda pozytronowej tomografii emisyjnej (PET). Stwierdzono znaczne obniżenie metabolizmu glukozy w jądrze ogoniastym oraz korze czołowo-oczołowej u osób z parkinsonizmem i depresją, podczas gdy u innych chorych z depresją endogenną z reguły obserwowano spadek metabolizmu glukozy w korze grzbietowo-bocznej płatów czołowych (10).

W badaniach nad snem stwierdzono wyraźnie krótszą fazę snu REM u osób z depresją w przebiegu ch.P. (11).

Występowanie depresji w wywiadzie, u krewnych pierwszego stopnia oraz poważne zaburzenia funkcjonowania spowodowane chorobą Parkinsona zwiększają możliwość pojawienia się depresji. Innymi czynnikami ryzyka są: wystąpienie objawów ch.P. w młodym wieku, płeć żeńska oraz większe uszkodzenie w obrębie lewej półkuli mózgu. Depresja jest częstsza u chorych z wyraźną bradykinezą i niestabilnością postawy, niż u pacjentów, u których dominuje drżenie spoczynkowe.

Wiele aspektów występowania depresji w ch.P.: jej częstotliwość, charakterystyczny obraz, reakcja na leki, zaburzenia neurobiologiczne i neurochemiczne w ch.P. mogą wskazywać na to, że istnieje, nie w pełni zbadane, wspólne podłoże omawianych objawów. Obraz depresji w ch.P. jest nieco odmienny niż w depresji idiopatycznej. Wydaje się że w ch.P. częściej występuje depresja z niepokojem niż depresja z zahamowaniem, poza tym zespół depresyjny jest na ogół lekki bądź umiarkowany (12, 13). Pacjenci z ch.P. i depresją mają znacznie większy deficyt dotyczący zaburzeń pamięci, trudności w doborze słów. Chorzy wykazują większy pesymizm, dysfориę, niepokój co do przyszłości, drażliwość,

smutek, samooskarżanie się oraz niską samoocenę. Ważnym objawem depresji u tych pacjentów jest duża częstość występowania lęków.

Nie ma korelacji pomiędzy nasileniem depresji a ciężkością ch.P. Wyróżnia się dwa szczyty pojawienia się depresji – na początku wystąpienia objawów choroby i po kilku latach trwania choroby kiedy skuteczność leków przeciw-parkinsonowskich jest mniejsza i rośnie zniechęcenie pacjentów.

Leczenie choroby Parkinsona a objawy depresji

Uważa się, że skuteczne leczenie ch.P. preparatem lewodopy, selegiliną, oraz prawidłowa rehabilitacja i opieka społeczna mogą wpłynąć na częstość występowania depresji.

Od początku choroby konieczna jest rehabilitacja nastawiona na usprawnianie ruchowe. Odpowiednio dobrany zestaw ćwiczeń pozwala na utrzymanie aktywności ruchowej pacjenta, co może mieć korzystny wpływ na jego nastrój (14, 15). Leczenie farmakologiczne ch.P. powinno być uzupełniane psychoterapią wspierającą oraz jak najszerszym programem fizjoterapii.

Same leki stosowane w leczeniu ch.P. w niewielkim stopniu wpływają na nastrój pacjenta.

Leki cholinolityczne, jak np. triheksyfenidyl (Parkopan), mimo działania euforyzującego nie wykazują pełnego działania przeciwdepresyjnego. Podobnie amantadyna – nie jest lekiem stricte przeciwdepresyjnym, chociaż niektórzy autorzy uważają, że jej działanie dopaminergiczne, noradrenergiczne i serotonergiczne, łącznie z blokowaniem MAO-A oraz receptorów NMDA, może powodować wzrost stężenia noradrenaliny i serotoniny w OUN (16), co w efekcie powoduje działanie zbliżone do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD).

W przypadku L-dopy nie wykazano jej ewidentnego wpływu na nastrój chorego, chociaż nie można wykluczyć, że spadek poziomu L-dopy może powodować obniżenie nastroju i lęk. L-dopa bywa niekiedy stosowana w skojarzonym leczeniu depresji lekoopornej, ale brak jednoznacznych dowodów na skuteczność takiej terapii (17).

Agoniści receptora dopaminergicznego, np. bromokryptyna, mogą u niektórych osób poprawiać nastrój, przy czym korzystny wpływ tych leków na samopoczucie chorego nie musi wiązać się z jego lepszą sprawnością ruchową.

Inhibitor MAO-B, stosowany w początkowym etapie ch.P. jako lek cytoprotekcyjny (tzw. wymiatacz wolnych rodników), może wywierać niewielkie działanie przeciwdepresyjne. Lepszy efekt przeciwdepresyjny uzyskujemy, gdy pacjent jednocześnie otrzymuje preparaty L-dopa i inhibitory MAO-B (18, 19, 20).

Jeśli chodzi o inhibitory COMT to wyniki dwóch badań, z udziałem niewielkich grup chorych z depresją w przebiegu ch.P. wskazują na zadowalającą skuteczność podawania tych leków, mierzoną zarówno przy pomocy redukcji liczby punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona jak i przy pomocy

Inwentarza Depresji Becka. U 9% chorych leczenie przerwano ze względu na podwyższenie poziomów enzymów wątrobowych i biegunkę, co sugerowało uszkodzenie komórki wątroby.

Elektrowstrząsy

Istnieją doniesienia o skuteczności elektrowstrząsów zarówno w leczeniu depresji jak i choroby Parkinsona, przy czym efekty poprawy sprawności ruchowej u chorych trwały krócej (od kilku dni do 2 tygodni) niż poprawa nastroju (20).

Leczenie operacyjne

Palidotomia i talamotomia oraz przeszczepu embrionalnej istoty czarnej do głowy jądra ogoniastego stają się alternatywą w leczeniu ch.P. W jedynej publikacji dotyczącej omawianego zagadnienia nie opisano poprawy nastroju u chorych leczonych operacyjnie.

Leczenie farmakologiczne depresji u osób z chorobą Parkinsona

Wyniki badań wielośrodkowych wskazują na skuteczność imipraminy, nortryptyliny, dezypiramy, bupropionu w leczeniu depresji u chorych na ch.P. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych poprawia nastrój i łagodzi inne objawy depresji nie wpływając na sprawność ruchową chorych. Stosowanie selektywnych inhibitorów MAO-B (selegilina), u osób z depresją w przebiegu ch.P. powoduje wyraźny spadek metabolitów serotoniny (28), co koreluje z poprawą nastroju chorych ocenianą przy pomocy Skali Oceny Depresji Hamiltona. Uważa się, że łączenie selegiliny z lekami przeciwdepresyjnymi takimi jak bupropion, TLPD daje lepsze efekty niż stosowanie wyłącznie leków przeciwdepresyjnych. Wielu autorów ostrzega o możliwości występowania objawów niepożądanych przy tym ostatnim schemacie leczenia i proponuje przede wszystkim łączenie bupropionu i selegiliny. Stosowanie tylko selektywnych inhibitorów MAO jak i w skojarzeniu z lekami trójpierścieniowymi daje na ogół dobre efekty w sferze psychicznej oraz ruchowej pacjentów (21, 22, 23, 24, 25).

Odwracalne i selektywne inhibitory MAO-A (RIMA)

W trakcie podawania tego leku osobom z ch.P. nie obserwowano efektów ubocznych, ale też poprawa sprawności ruchowej pacjentów była zbyt mała, aby lek ten mógł być stosowany samodzielnie (31).

Coraz częstsze stosowanie moklobemidu w leczeniu depresji w przebiegu choroby Parkinsona, wynika z jego dobrego profilu tolerancji.

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SI-5HT)

Stosowanie SI-5HT uważa się za dość bezpieczne, dotyczy to zwłaszcza osób w podeszłym wieku, u których często występują liczne choroby somatyczne. Zachodzi jednak ryzyko nasilenia się objawów pozapiramidowych w trakcie leczenia lekami z tej grupy (26). Większe nadzieje wiąże się z tymi przedstawicielami tej grupy leków, które działają bardziej selektywnie.

Opublikowano pojedyncze doniesienia o stosowaniu w omawianej grupie chorych z dobrym efektem fluoksetyny (40 mg/dobę) i fluwoksaminy, i gorszym paroksetyny i sertraliny (w dawce od 25 do 50 mg/dobę). Szczególną uwagę zwrócono na sertralinę, która hamuje również wychwyty zwrotnego dopaminy – co potencjalnie mogłoby nie tylko poprawiać nastrój chorego, ale także jego sprawność ruchową – jednak ostatnie badania Richarda i wsp. wykazały, że sertralina powoduje pogorszenie sprawności ruchowej aż u 51% pacjentów, natomiast paroksetyna u 27%, a fluoksetyna i fluwoksamina tylko u 10%. Są to jednak doniesienia wstępne nie potwierdzone badaniami kontrolowanymi na dużej populacji (27, 29).

Omówienie

Rzetelne badania kliniczne przeprowadzono jedynie w przypadku trzech leków z grupy TLPD: imipraminy, nortryptyliny i dezipraminy. Czwartym lekiem, którego skuteczność w leczeniu depresji w przebiegu choroby Parkinsona została potwierdzona jest bupropion.

Podsumowanie

Przyczyna dotychczasowych niepowodzeń i problemów w leczeniu depresji w chorobie Parkinsona wynika z braku jasnych wskazówek co do doboru leku. Jest nią także z pewnością mała liczba badań skutecznością leków przeciwdepresyjnych u osób z chorobą Parkinsona. Obecnie stosuje się najczęściej leki z grupy TLPD (amitryptylina i nortryptylina) oraz czteropierścieniowe leki p-depresyjne (mianseryna). Istniejące kazuistyczne doniesienia dotyczące skuteczności leków z grupy SI-5HT oraz wybiórczych inhibitorów MAO typu A i B wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Friedman J. i wsp. „Choroba Parkinsona” α -media press 1999
2. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F: Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. *J. Neurol. Sci.* 1973, 20, 415–455
3. Mayeux R, Stern Y, Sano M, Williams JB, Cote LJ: The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1988, 3, 237–244

4. Benveniste E.N: Inflammatory cytokines within the central nervous system:sources, function, and mechanismofaction. *Am. J. Physiol.* 1992, 26, 3, 1–16
5. Connor J,Snyder B, Beard J.; Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.* 1992, 31, 327–335
6. Forno LS: Neuropathology of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996, 55, 259–272
7. Michel PP, Hefti F; Toxicity of 6-hydroxydopamine and dopamin for dopaminergic neurons in culture. *J. Neurosci. Res.* 1990, 26, 428–435
8. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease:a review. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 443–454
9. McCane-Katz EF, Kenneth LM, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression in Parkinson's disease. *Neurology* 1992, 42, 1813–1814
10. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrzejewski PL, Dannals RF, Wagner HN Jr, Robinson RG: Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1990, 28, 57–64
11. Kostic VS, Susic V, Przedborski S, Sternic N: Sleep EEG in depressed and nondepressed patients with Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosc.* 1991, 3, 176–179
12. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease; *Am. J. Psychiatr.* 1988, 145, 1020–1133
13. Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC. Depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1988, 1, 47–51
14. Ellring H, Seiler S, Perleth B, Frings W, Gasser T, Oertel W. Psychosocial aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43, supl. 6, 41–44
15. Robins AH: Depression in patients with parkinsonism. *Br J Psychiatry* 1976, 34, 642–646
16. Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM: Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatr.* 1999, 32, 47–55
17. March GG, Markham CH.: Does levodopa alter depression and psychopathology in parkinsonian patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1973, 36, 925–935
18. Birkmayer W.: Deprenyl (selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1983, supl. 95, 103–106
19. Ruggieri S, Stocchi F, Denaro A, Baronti F, Agnoli A. The role of MAO-B inhibitors in treatment of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. suppl* 1986, 22, 227–233
20. Lees AJ, Shaw KM, Kouhout LJ, et al. Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977, 309, 791–795
21. Cummings JL: Depression and Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry* 149, 4 April 1992
22. Strang RR: Imipramine in treatment of parkinsonism; a double blind placebo study. *BMJ* 1965, 2, 33–34
23. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Pedersen HE. Antidepressive treatment in Parkinson's disease:a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease terated with L-dopa. *Acta Neurol. Scand.* 1980, 62, 210–219
24. Laitinen L: Desipramine in treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1969, 45, 109–113
25. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984, 34, 1092–1094
26. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease. *J. Clin. Psychiatry* 1992 Aug 53, 8, 278–82
27. Hauser RA, Zaszewicz TA: Sertraline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1997, Sep 12, 5, 756–9.
28. Markianos M, Alevizos B, Hatzimanolis J, Stefanis C. Effects of monoamino oxidase A inhibition on plasma biogenic amine metabolites in depressed patients; *Psychiatry Res.* 1994, Jun 52, 3, 259–6
29. Richard IH, Kurlan R, Maughan A: Do serotonin reuptake inhibitor antidepressant worsen Parkinson disease. A retrospective case series. *Mov. Disord.* 1999, 14, 155–57
30. D'Amato R A, Zweig RM, Whitehouse P.J i wsp.: Aminergic system in Alzheimer disease and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1987, 22, 229–36
31. Sieradzan K, Channon S, Ramponi C i wsp.: The therapeutic potential of moclobemide, a reversible selective monoamino oxidase A inhibitor in Parkinson's disease. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, (supl. 2), 169–170.