

Praca pogładowa Review

JANUSZ RYBAKOWSKI

Nowe kierunki farmakoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej

New directions of pharmacotherapy in bipolar affective illness

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

STRESZCZENIE

Badania mechanizmów działania leków skutecznych w terapii różnych faz choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) oraz odkrywanie jej procesów patogenetycznych dają impuls do poszukiwania nowych środków, które mogłyby być zastosowane w tej chorobie. W niniejszym artykule zostanie przedstawiony przegląd niektórych nowych leków, wprowadzonych na podstawie takich badań, które już w najbliższej przyszłości mogą być użyteczne w leczeniu różnych etapów przebiegu CHAD, tj. w leczeniu depresji, w leczeniu manii oraz w zapobieganiu nawrotom epizodów afektywnych. Przegląd rozpoczyna się od dwóch leków działających na receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA) układu glutaminergicznego, takich jak ketamina i memantyna. Wykazanie szybkiego działania przeciwdepresyjnego jednorazowego wlewu ketaminy było w ostatnich latach jednym z najważniejszych wydarzeń związanych z farmakologicznym leczeniem depresji. U podstaw wprowadzenia tamoksifenu do leczenia stanów maniakalnych legło jego hamujące działanie na kinazę białkową C, jakie wywierają leki normotymiczne, takie jak lit i walproinian. Obok takich atypowych leków przeciwpsychotycznych, jak klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon, już zakwalifikowanych jako leki normotymiczne II generacji, nowymi kandydatami w tym zakresie stały się ziprasidon, asenapina, paliperidon oraz lurasidon. W leczeniu depresji w przebiegu CHAD znalazła już zastosowanie agomelatyna, jedyny lek przeciwdepresyjny o nowym mechanizmie działania wprowadzony w pierwszej dekadzie XXI wieku. Na zakończenie artykułu przedstawiono możliwości działania przeciwdepresyjnego modulatorów układu glutaminergicznego (riluzol i D-cykloseryna) oraz jonów cynku i magnezu, co może również znaleźć zastosowanie w leczeniu CHAD.

ABSTRACT

The studies on the mechanisms of action of drugs efficacious in the treatment of different stages of bipolar disorder (BD) and discovering its pathogenic processes give an impulse for searching new agents which may be applied in this illness. In this article, a review of some new drugs introduced on the basis of such studies will be presented. These drugs may become useful in the treatment of different stages of BD i.e. acute depression, acute mania and prevention of affective recurrences in not so distant future. The review starts with two drugs acting on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors of glutamatergic system such as ketamine and memantine. Demonstrating rapid antidepressant action of single ketamine infusion has been in recent years one of the most important events connected with pharmacological treatment of depression. Introduction of tamoxifen for the treatment of manic states was based on its inhibition of protein kinase C, similarly as mood-stabilizing drugs such as lithium and valproate. Besides of such atypical antipsychotic drugs as clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole and risperidone, already classified as second generation mood-stabilizing drugs, ziprasidone, asenapine, paliperidone and lurasidone have become new candidates in this respect. Agomelatine, the only antidepressant drug with novel mechanism of action introduced in the first decade of XXI century has already been used in the treatment of bipolar depression. At the end of the article, a potential of antidepressant action of glutamatergic system modulators (riluzole, D-cycloserine) as well as of zinc and magnesium ions has been presented.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, ketamina, memantyna, tamoksifen, atypowe leki przeciwpsychotyczne, agomelatyna
Key words: bipolar affective illness, ketamine, memantine, tamoxifen, atypical antipsychotic drugs, agomelatine

WSTĘP

Zgromadzono do tej pory wiele doświadczeń związanych z zastosowaniem środków farmakologicznych w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD), zarówno w leczeniu ostrych epizodów maniakałnych i depresyjnych, jak również w profilaktyce nawrotów afektywnych w tej chorobie. Badania mechanizmów działania leków skutecznych w terapii różnych faz CHAD dają impuls do poszukiwania innych środków o podobnym mechanizmie działania, które mogłyby być zastosowane w tej chorobie. Nowe leki mogą zostać również opracowane na podstawie lepszego poznania mechanizmów patogenetycznych. W niniejszym artykule zostanie przedstawiony przegląd niektórych nowych leków, które w przyszłości mogą być użyteczne w leczeniu różnych etapów przebiegu CHAD, tj. w leczeniu depresji, w leczeniu manii oraz w zapobieganiu nawrotom epizodów afektywnych. Chociaż leczenie depresji w CHAD wykazuje pewne odrębności w porównaniu z depresją okresową, postępy w leczeniu depresji dają bezpośrednie implikacje dla terapii tej fazy chorobowej w przebiegu CHAD.

Ketamina

Jednym z najważniejszych wydarzeń związanych z farmakologicznym leczeniem depresji w ostatnich latach było wykazanie szybkiego działania przeciwdepresyjnego jednorazowego wlewu ketaminy. Ketamina jest pochodną fencyklidyny, używaną jako lek do wywołania znieczulenia ogólnego, tzw. „anestezji dysocjowanej”. Lek działa antagonistycznie na receptory glutaminergiczne N-metylo-D-asparaginowe (NMDA). Pierwsze obserwacje nad skutecznością ketaminy w leczeniu epizodu depresyjnego opisano w roku 2000: u 4 chorych na depresję wykazano szybki efekt przeciwdepresyjny, utrzymujący się przez około 2 tygodnie po podaniu ketaminy w 40-minutowym wlewie dożylnym, w dawce 0,5 mg/kg masy ciała (Berman et al. 2000). Sześć lat później Zarate i wsp. (2006) wykonali badanie metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie 17 pacjentów z depresją lekooporną i zaobserwowali u 29% chorych remisję objawów, zaś u 71% zmniejszenie się ich do 24 godzin po infuzji ketaminy. U około 35% chorych po upływie 1 tygodnia utrzymywała się poprawa kliniczna. Po wlewie ketaminy wykazano również redukcję myśli i zamiarów samobójczych. Efekt pojawiał się już po kilku godzinach i utrzymywał się do 10 dni (Price et al. 2009; Larkin i Beautrais 2011). Diazgranados i wsp. (2010) stosowali wlew ketaminy na zasadzie po-

dwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo jako dodatek do leków normotymicznych (litu lub walproinianu) u 15 pacjentów z depresją w przebiegu CHAD. Poprawę utrzymującą się do 14 dnia wykazano u 71% pacjentów, a różnica z placebo była widoczna już drugiego dnia po infuzji. Replikację tych wyników uzyskali ostatnio Zarate i wsp. (2012), wykazując poprawę u 12 z 15 takich pacjentów (79%) utrzymującą się do 14 dnia po infuzji ketaminy.

Niedawno przedstawiono wyniki pierwszej w naszym kraju pracy dotyczącej pojedynczego wlewu ketaminy u 25 pacjentów (21 kobiet, 4 mężczyzn) w wieku od 27 do 67 lat z depresją w przebiegu CHAD. Wszyscy otrzymywali co najmniej jeden lek normotymiczny pierwszej lub/i drugiej generacji (Rybakowski 2007), a uprzednie podawanie leków przeciwdepresyjnych nie powodowało poprawy. Po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych na co najmniej 7 dni wykonywano dożylny wlew ketaminy (0,5 mg/kg masy ciała). Ocenę psychometryczną przeprowadzono przy użyciu 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) bezpośrednio przed oraz po 6, 12 i 24 godzinach oraz 3, 7, 10 i 14 dniach po podaniu ketaminy. Średnie nasilenie depresji przed wletem ketaminy wynosiło w skali HDRS 21 ± 5 punktów, po 6 godzinach po infuzji zmniejszyło się do 19 ± 8 , w drugim dniu do 16 ± 9 , w 7 dniu do 12 ± 7 , a w 14 dniu do 11 ± 7 punktów. Poprawa stanu psychicznego (zmniejszenie nasilenia punktacji HDRS o 50%) u 1 pacjenta wystąpiła po 6 godzinach, u ¼ chorych po 24 godzinach i u 52% chorych po 7 i po 14 dniach. Czterech pacjentów uzyskało remisję (7 punktów HDRS) w drugim dniu po infuzji, ośmiu po 7 dniach i dwunastu po 14 dniach. Wlew ketaminy był dobrze tolerowany (Permoda-Osip i wsp. 2012).

W ostatnich latach podejmuje się próby stosowania wielokrotnych wlewów ketaminy w celu uzyskania bardziej trwałej poprawy (Rasmussen i wsp. 2013). Jednocześnie badane są czynniki kliniczne i biochemiczne, które determinują skuteczność kliniczną jednorazowego wlewu ketaminy. Badacze amerykańscy wykazali lepszy efekt ketaminy w depresji w przebiegu CHAD u pacjentów z obciążeniem rodzinnym alkoholizmem (Luckenbaugh i wsp. 2012). W naszej grupie badanej potwierdziliśmy taką zależność (Permoda-Osip i wsp. 2013). Wśród czynników biologicznych związanych z efektem jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu CHAD stwierdziliśmy związek ze zmianami poziomu w surowicy czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego – *brain-derived neurotrophic factor*: BDNF (Rybakowski i wsp. 2012) oraz z wyjściowym poziomem witaminy B₁₂ w surowicy (Permoda-Osip i wsp. 2013).

Istnieją również próby stosowania leków o podobnym profilu do ketaminy. Traksoprodil jest antagonistą NMDA selektywnym w stosunku do podjednostki NR2B wykazującym na modelach zwierzęcych efekt neuroprotekcyny, przeciwbólowy oraz antyparkinsonowski. Badania nad stosowaniem traksoprodilu w leczeniu depresji wykazały podobny efekt do wywołanego przez ketaminę. Preskorn i wsp. (2008) u chorych na depresję ze słabym efektem leczenia inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny opisali bardzo szybką poprawę stanu psychicznego po wlewie traksoprodilu, a u $\frac{1}{3}$ pacjentów objawy remisji utrzymywały się w 5 dobie od podania. Jak dotąd nie ma danych o replikacji tego efektu przez innych badaczy. Autorzy włoscy proponują zastosowanie podobnego środka, metoksydyny, która oprócz blokowania receptorów NMDA, działa na wychwyt zwrotny neuroprzekazników oraz na receptory opioidowe i receptory sigma (Coppola i Mondola 2013).

Memantyna

Memantyna jest niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA i środkiem wywierającym działanie neuroprotekcyjne. Od kilku lat lek jest stosowany w farmakologicznej terapii choroby Alzheimera. W swym ostatnim przeglądzie Lu i wsp. (2012), omawiając własności farmakologiczne memantyny oraz dotychczasowe doświadczenia kliniczne, wskazują, że lek mógłby być przydatny w leczeniu CHAD, zwłaszcza typu II. Korespondują z tym badania przedkliniczne, w których na modelu zwierzęcym manii memantyna wykazała własności przeciwmaniakalne (Gao i wsp. 2011). W 2006 roku badacze brazylijscy opisali dwóch pacjentów z oporną na leczenie CHAD, u których dodanie memantyny do dotychczasowego leczenia spowodowało szybki efekt przeciwdepresyjny i prokognitywny (Teng i Demetrio 2006). Koukopoulos i wsp. (2012) dodawali memantynę w dawkach 10–30 mg do dotychczasowego leczenia normotymicznego u 40 pacjentów z lekooporną CHAD. W trakcie rocznej katamnezy wykazali istotną poprawę w zakresie stabilizacji nastroju u 73% chorych, również u tych, u których choroba miała przebieg z szybką zmianą faz. Na uwagę zasługuje również ostatnie badanie autorów amerykańskich, w którym stwierdzili oni potencjalizację przez memantynę działania lamotriginy w depresji w przebiegu CHAD (Anand i wsp. 2012).

Strukturalnie zbliżona do memantyny jest amantadyna, która obok blokowania NMDA wywiera działanie przeciwparkinsonowskie (stymulacja układu dopaminergicznego) i przeciwwirusowe. Ba-

dacze z ośrodka krakowskiego wykazali jej działanie potencjalizujące skuteczność imipraminy u pacjentów z depresją lekooporną (Rogóż i wsp. 2007).

Tamoksifen

Tamoksifen jest lekiem używanym w leczeniu raka piersi ze względu na działanie na receptor estrogenowy. Lek jest jednocześnie specyficznym inhibitorem kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC), enzymu związanego z układem fosfatydyloinozytolu (PI), regulującego przekaznictwo synaptyczne oraz wiele procesów komórkowych. Badania neurobiologiczne wykazały nadmierną aktywność PKC w mózgu chorych z CHAD (Wang i Friedman 2001), z kolei jedno z ostatnich badań typu GWAS (*genome-wide association study*) wykazało związek predyspozycji do CHAD z genem kinazy diacylglicerolu eta (*diacylglycerol kinase eta* – DGKH), enzymu związanego z aktywnością układu PI oraz PKC (Baum i wsp. 2008). Lit hamuje aktywność PKC, zmniejszając fosforylację MARCKS (*myristoylated alanine-rich C-kinase substrate*), a podobne działanie wykazuje inny lek normotymiczny I generacji – walproinian (Quiroz et al. 2010).

Próby zastosowania tamoksifenu u pacjentów z CHAD są związane z faktem, że jest to jedyny specyficzny inhibitor PKC przechodzący przez barierę krew-mózg. Należy również zaznaczyć, że w warunkach eksperymentalnych stężenia tamoksifenu wymagane do hamowania aktywności PCK są bardzo wysokie (10–20 μM), czego nie osiąga się w warunkach klinicznych. Pierwsze badanie skuteczności tamoksifenu stosowanego w dawkach 40–80 mg/dobę u pacjentów w stanie maniakalnym wykonali w 2000 roku Bebchuk i wsp. (2000), stwierdzając poprawę (redukcja nasilenia objawów o 50% lub więcej w skali manii Younga) po średnio 8 dniach leczenia u 5 z 7 leczonych pacjentów. W kolejnej publikacji, z 2006 roku, wykazano u kobiet w stanie maniakalnym korzystne działanie tamoksifenu w dawce 40 mg dodanego do litu lub walproinianu (Kulkarni i wsp. 2006). Zarate i wsp. (2007) wykonali badanie metodą podwójnie ślepej próby, stosując tamoksifen w dawce 20–140 mg/dobę u 16 pacjentów w stanie maniakalnym, i wykazali istotne działanie terapeutyczne już po 5 dniach leczenia utrzymujące się przez okres 3 tygodni. Badacze tureccy wykonali badanie kontrolowane placebo u 66 pacjentów w stanie maniakalnym, wykazując istotną różnicę między tamoksifenem i placebo po 3 tygodniach leczenia. Nasilenie objawów w pierwszej grupie w skali Younga uległo redukcji średnio o 5,8 punktów na tydzień, podczas gdy w grupie placebo

występował wzrost średnio 1,5 punktu na tydzień (Yildiz i wsp. 2008). Natomiast autorzy irańscy wykazali, że dodanie tamoksifenu w dawce 80 mg/dobę do kuracji litem istotnie zwiększa skuteczność litu w leczeniu ostrego stanu maniakalnego (Amrollahi i wsp. 2011). W ostatnich rekomendacjach CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) tamoksifen jest wzmiankowany jako możliwość dodania do leków normotymicznych w stanie maniakalnym (Yatham i wsp. 2013).

Nowe atypowe leki przeciwpyszotyczne

Atypowe leki przeciwpyszotyczne, takie jak klopazapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon początkowo zostały wprowadzone do leczenia schizofrenii, natomiast w trakcie badań klinicznych wykazano ich istotne własności normotymiczne, dzięki czemu zakwalifikowane zostały do leków normotymicznych II generacji (Rybakowski 2007, 2008; Quiroz i wsp. 2010). Można przypuszczać, że efekt normotymiczny tych leków wiąże się, obok działania na układ dopaminergiczny, z ich zróżnicowanym działaniem na układ serotonergiczny i inne systemy neuroprzebieżnikowe. W ostatnich latach wykazano możliwość efektów normotymicznych w odniesieniu do innych atypowych leków przeciwpyszotycznych, takich jak dostępne w Polsce ziprasidon, asenapina i paliperidon oraz wprowadzony w USA lurasidon. Stwierdzono, że wszystkie te leki wywierają działanie przeciwmaniakalne, natomiast w odniesieniu do niektórych z nich zgromadzono również doświadczenia odnośnie do możliwości efektu profilaktycznego i działania przeciwdepresyjnego w depresji w przebiegu CHAD.

Ziprasidon

Ziprasidon jest antagonistą receptorów dopaminergicznych D_2 , serotonergicznymi $5-HT_{1D}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ i agonistą receptorów $5-HT_{1A}$ oraz blokuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (Rzewuska 2012). Działanie przeciwmaniakalne monoterapii ziprasidonom wykazano w badaniu kontrolowanym placebo 10 lat temu (Keck i wsp. 2003) i potwierdzono w kolejnej pracy (Potnik i wsp. 2005). W stanach maniakalnych przydatne mogą być również krótkotrwale działające iniekcje tego leku. Ostatnio jednak Sachs i wsp. (2012) nie stwierdzili istotnego efektu dodania ziprasidonu do litu lub walproinianu w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych. Jednak w zaleceniach CANMAT monoterapię ziprasidonom jest nadal wymieniana jako leczenie pierwszego rzutu stanów maniakalnych (Yatham i wsp. 2013).

W ubiegłym roku ukazały się wyniki półrocznego badania, w którym ziprasidon był dodawany do litu i walproinianu w terapii podtrzymującej CHAD, w którym wykazano znaczną efektywność terapeutyczną takiej procedury dla uzyskania i utrzymania remisji choroby (Pae i wsp. 2012). W ostatnich zaleceniach CANMAT dodanie ziprasidonu do leków normotymicznych jest rekomendowane jako jedna z istotnych opcji w farmakologicznej profilaktyce CHAD (Yatham i wsp. 2013).

Nie spełniły się, jak dotąd, nadzieje na terapeutyczne działanie ziprasidonu w depresji w przebiegu CHAD, na które wskazywano na podstawie profilu farmakologicznego leku. Ostatnie podsumowanie dwóch kontrolowanych badań w tym zakresie nie daje podstaw do stwierdzenia, że ziprasidon może być przydatny w takim wskazaniu (Lombardo i wsp. 2012).

Asenapina

Asenapina jest antagonistą receptorów dopaminergicznych (D_1 , D_2 , D_3 , D_4), serotonergicznymi $5-HT_{1B}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_{5A}$, $5-HT_6$ i $5-HT_7$, histaminowymi H_1H_2 i adrenergicznymi α_1 , α_2 oraz agonistą receptorów $5-HT_{1A}$ (Shahid i wsp. 2009). Lek stosowany jest w postaci tabletek podjęzykowych 5 i 10 mg. Działanie terapeutyczne asenapiny w dawce 10–20 mg/dobę w stanach maniakalnych oraz stanach mieszanych maniakalnych zostało bardzo dobrze udokumentowane w kontrolowanych badaniach. Asenapina okazała się istotnie bardziej skuteczna niż placebo i podobnie efektywna jak olanzapina, co wykazano w badaniu zarówno 3-tygodniowym, jak i 12-tygodniowym (McIntyre i wsp. 2009a, 2009b). W rekomendacjach CANMAT asenapina jest wymieniana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu stanów maniakalnych, zarówno jako monoterapię, jak i dodatek do leków normotymicznych (Yatham i wsp. 2013). Również w Polsce asenapina uzyskała rejestrację do leczenia stanów maniakalnych.

Wykazano również skuteczność długotrwałego stosowania asenapiny (52 tygodnie) w profilaktyce nawrotów CHAD (McIntyre i wsp. 2010). We wskazaniu jako monoterapię lub dodatek do leków normotymicznych asenapina zyskała rekomendację jako postępowanie trzeciego rzutu w ostatnich zaleceniach CANMAT (Yatham i wsp. 2013).

Uzyskano również zachęcające wyniki mogące wskazywać na przeciwdepresyjne działanie asenapiny w CHAD. W retrospektywnej analizie skuteczności asenapiny w stanie maniakalnym Szegedi i wsp. (2011) wykazali istotne działanie przeciwd-

presyjne leku u pacjentów, którzy wyjściowo manifestowali objawy depresji.

Paliperidon

Paliperidon, podobnie jak risperidon, jest antagonistą receptorów dopaminergicznych D_2 oraz serotonergicznych $5-HT_{2A}$. Ponadto blokuje receptory serotonergiczne $5-HT_7$ oraz adrenergiczne α_1 (Rzewuska 2012). Główne zastosowanie ma jego preparat o przedłużonym działaniu (palmitynian paliperidonu), który wykazuje przewagę nad iniekcjami długo działającego risperidonu, ponieważ wystarczy 1 iniekcja na miesiąc i nie ma potrzeby doustnego podawania leku w początkowym okresie. Wykazano skuteczność paliperidonu o przedłużonym działaniu w leczeniu manii w dawce 9–12 mg/dobę, zarówno w postaci monoterapii (Bearwaerts i wsp. 2012, Vieta i wsp. 2010), jak również jako dodatek do litu lub walproinianu (Bearwaerts i wsp. 2011). W tym wskazaniu paliperidon zyskał rekomendację jako lek pierwszego rzutu w ostatnich zaleceniach CANMAT (Yatham i wsp. 2013). Należy oczekiwać rychłych publikacji dotyczących długoterminowego stosowania paliperidonu w CHAD, bądź jako monoterapia, bądź dodatek do leków normotymicznych.

Lurasidon

Lurasidon jest antagonistą receptorów dopaminergicznych D_2 , serotonergicznych $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ i $5-HT_7$ oraz adrenergicznych α_2 . Lek został wprowadzony w USA w 2010 do leczenia schizofrenii. Stosowany jest w dawkach 40–160 mg/dobę. Odnosnie do jego możliwych zastosowań w CHAD na uwagę zasługuje stwierdzone działanie przeciwdepresyjne w depresji w przebiegu CHAD (dawki 20–120 mg/dobę), zarówno jako monoterapia (Ketter i wsp. 2013), jak również jako dodatek do litu lub walproinianu (Calabrese i wsp. 2013). W tym wskazaniu lek uzyskał rekomendację jako postępowanie drugiego rzutu w ostatnich zaleceniach CANMAT (Yatham i wsp. 2013).

Nowe leki przeciwdepresyjne

Nie ulega wątpliwości, że najważniejszym lekiem przeciwdepresyjnym o nowym mechanizmie działania wprowadzonym do lecznictwa psychiatrycznego w pierwszym dziesięcioleciu XXI wieku okazała się agomelatyna, opracowana w laboratoriach firmy Servier. Lek ten działa głównie poprzez mechanizm melatoninergiczny, wywierając działanie stymulujące na receptory melatoninergiczne M_1 i M_2 oraz hamujące na receptory serotoniner-

giczne $5-HT_{2C}$. Lek okazał się skuteczny zarówno w krótko-, jak i długoterminowym leczeniu depresji i niepowodujący istotnych objawów ubocznych, w tym takich jak przyrost masy ciała, objawy odstawienne oraz zaburzenia funkcji seksualnych. Niedawno ukazała się praca badająca skuteczność dodania agomelatyny, 25 mg/noc, do litu lub walproinianu u 28 pacjentów z depresją w przebiegu CHAD. W pracy wykazano korzystny efekt terapeutyczny po 6 tygodniach, natomiast kontynuowanie podawania leku przez okres 8 miesięcy doprowadziło do istotnej poprawy zaburzeń snu i spadku masy ciała (Fornaro i wsp. 2013).

Obok wspomnianych na początku ketaminy i memantyny można na zakończenie wspomnieć o doświadczeniach z innymi środkami o działaniu przeciwdepresyjnym będącymi modulatorami układu glutaminergicznego. Riluzol, lek stosowany w leczeniu stwardnienia bocznego zanikowego, oddziałuje na układ glutaminergiczny poprzez pobudzenie receptora glutaminergicznego AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksalopropionowy). Przeciwdepresyjne działanie riluzolu wykazano w depresji w przebiegu w CHAD, który to efekt był związany ze wzrostem N-acetyloasparagianinu w przedniej części zakrętu obręczy (Brennan i wsp. 2010). Do innych substancji, których działanie na receptor glutaminergiczny NMDA może mieć związek z działaniem przeciwdepresyjnym, należy D-cykloseryna, która jest częściowym agonistą receptora NMDA, związanym z jego miejscem glicynowym. Heresco-Levy i wsp. (2013) wykazali ostatnio potencjalizację przez ten lek skuteczności leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z depresją lekooporną.

Wspomnieć również należy o znaczącej roli jonów cynku i magnezu w patogenezie chorób afektywnych, w szczególności depresji. Wykazano obniżenie poziomu tych jonów w surowicy krwi podczas fazy depresyjnej, który normalizuje się stopniowo po leczeniu przeciwdepresyjnym. Jony cynku i magnezu modulują układ glutaminergiczny poprzez ich miejsca wiążące na receptorze NMDA. Badania nad suplementacją cynku wykazały redukcję objawów depresyjnych u pacjentów leczonych klomipraminą, amitryptyliną, citalopramem i fluoksetyną oraz w depresji lekoopornej leczonej imipraminą (Nowak i wsp. 2003; Siwek i wsp. 2009). Obok blokowania receptorów NMDA cynk i magnez powodują modulację receptorów AMPA, pobudzenie neuroprzebieżnictwa serotoninergicznego oraz hamowanie enzymu syntazy kinazy glikogenu (GSK-3) i aktywację układu

BDNF, co również może odgrywać rolę w ich działaniu przeciwdepresyjnym (Szewczyk i wsp. 2008). Dalsze badania pokażą, czy dotyczy to również depresji w przebiegu CHAD.

PIŚMIENNICTWO

- Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR i wsp. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord* 2011; 129: 327–331.
- Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ i wsp. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2012; 14: 64–70.
- Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B i wsp. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 197–207.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, Hasanat K, Manji HK. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 95–97.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS i wsp. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351–354.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2011; 129: 252–260.
- Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P, Hough D. Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Affect Disord* 2012; 136: e51–e60.
- Brennan BP, Hudson JI, Jensen JE, McCarthy J, Roberts JL, Prescott AP. Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 834–846.
- Calabrese JR, Ketter TA, Cucchiario J, Silva R, Hsu J, Sarma K i wsp. Lurasidone adjunctive to lithium or valproate for the treatment of bipolar depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study (PREVAIL-1). The 13th International Review of Bipolar Disorders, Seville, 18–20 March 2013. Abstract Book, 15.
- Coppola M, Mondola R. Is methoxydine a new rapid acting antidepressant for the treatment of depression in alcoholics? *Med Hypotheses* 2013; Apr 13, e-pub ahead of print.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 793–802.
- Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, De Pasquale C, Tabaton M, Martino M. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 243–251.
- Gao Y, Payne RS, Schurr A, Hougland T, Lord J, Herman L i wsp. Memantine reduces mania-like symptoms in animal models. *Psychiatry Res* 2011; Aug 15: e-pub ahead of print.
- Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC i wsp. A randomized add-on trial of high dose D-cycloserine for treatment resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 501–506.
- Keck PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741–748.
- Ketter TA, Calabrese JR, Cucchiario J, Silva R, Sarma K, Kroger H i wsp. Lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar depression: Results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study (PREVAIL-2). The 13th International Review of Bipolar Disorders, Seville, 18–20 March 2013. Abstract Book, 14–15.
- Koukopoulos A, Serra G, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: findings from a 12-month naturalistic trial. *J Affect Disord* 2012; 136: 163–166.
- Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, de Castella A i wsp. A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 543–547.
- Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14: 1127–1131.
- Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 470–478.
- Lu RB, Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH. Neuroprotective and neurogenesis agent for treating bipolar II disorder: add-on memantine to mood stabilizer works. *Med Hypotheses* 2012; 79: 280–283.
- Luckenbaugh DA, Ibrahim L, Brutsche N, Franco-Chaves J, Mathews D, Marquardt CA i wsp. Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2012; 14: 880–887.
- McIntyre R, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord* 2009b; 11: 813–826.
- McIntyre R, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010; 126: 358–365.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides JA. A 3-week, randomized, placebo controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009a; 11: 673–686.
- Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 1143–1147.
- Pae CU, Masand PS, Mandel FS, O’Gorman C. Achieving and sustaining remission in bipolar I disorder with ziprasidone: a post-hoc analysis of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2012; Aug 10, e-pub ahead of print.
- Permoda-Osip A, Adamski R, Bartkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak A, Rybakowski J. Skuteczność jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przy braku poprawy po lekach przeciwdepresyjnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2012; 28: 81–86.
- Permoda-Osip A, Skibińska M, Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Kliwicki S, Rybakowski JK. Factors associated with efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression – resistant to antidepressant – clinical, family history and serum neurotrophins. The 13th International Review of Bipolar Disorders, Seville, 18–20 March 2013. Abstract Book, 71–72.
- Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Vitamin B12 level is related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression. *Pharmacopsychiatry* 2013 (w druku).

31. Potkin SG, Keck PE, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 301–310.
32. Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, Krams M, Landen JW. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-01,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 631–637.
33. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 522–526.
34. Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA, Manji HK. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 50–60.
35. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 156–162.
36. Rasmussen KG, Lineberry TW, Galardy CW, Kung S, Lapid MI, Palmer BA i wsp. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 444–450.
37. Rogóż Z, Skuza G, Daniel WA, Wójcikowski J, Dudek D, Wróbel A. Amantadine as an additive treatment in patients suffering from drug-resistant unipolar depression. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 778–784.
38. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709–711.
39. Rybakowski JK. Aripiprazole joins the family of second-generation mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 862–863.
40. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibińska M, Adamski R, Bartkowska-Śniatkowska A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressant: are neurotrophins involved? *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 87–90.
41. Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne. W: *Psychiatria*. Tom 3. Wyd. 2. (Red. J. Wciórka, S. Pużyński, J. Rybakowski) Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2012, 13–65.
42. Sachs GS, Vanderburg DG, Edman S, Karaval ON, Kolluri S, Bachinsky M i wsp. Adjunctive oral ziprasidone in patients with acute mania treated with lithium or divalproex, part 1: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1412–1419.
43. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 65–73.
44. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućma M, Zięba A, Popik P i wsp. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 118: 187–195.
45. Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, Nations KR, Mackle M, Paganides J. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *MMC Psychiatry* 2011; 11: 101.
46. Szezczyk B, Poleszak E, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokraśniewicz B i wsp. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypothesis of antidepressant action. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 588–589.
47. Teng CT, Demetrio FN. Memantine may acutely improve cognition and have a mood-stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 252–254.
48. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, et al. A randomized, placebo- and active controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2010; 12: 230–243.
49. Wang H, Friedman E. Increased association of brain protein kinase C with the receptor for activated C kinase-1 (RACK1) in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 364–370.
50. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1–44.
51. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65 (3): 255–263.
52. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856–864.
53. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA i wsp. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2007; 9 (6): 561–570.
54. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 939–946.

Adres do korespondencji:

Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań

tel. 61 84 75 087, faks 61 84 80 39

e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com
