

# Terapia depresji

## Treatment of depression

ELŻBIETA BOGDANOWICZ

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

**STRESZCZENIE:** Artykuł zawiera przegląd zagadnień związanych z występowaniem i etiopatogenezą zespołów depresyjnych. Przedstawiono w nim podstawowe dane o lekach przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych oraz o lekach tzw. drugiej generacji: selektywnych inhibitorach wychwytu serotoniny i selektywnych odwracalnych inhibitorach MAO-A. Omówiono najczęściej występujące objawy niepożądane z zakresu układu nerwowego występujące w czasie podawania leków przeciwdepresyjnych.

**SUMMARY:** The paper presents an overview of issues connected with depressive syndromes prevalence and etiopathogenesis. Basic data are given on antidepressant tricyclic drugs, as well as on the so-called second generation pharmaceuticals: selective inhibitors of serotonin re-uptake and selective reversible MAO-A inhibitors. The most frequent undesirable side-effects occurring in the nervous system in the course of antidepressants administration are discussed.

---

**Słowa kluczowe:** leczenie depresji / leki przeciwdepresyjne / objawy niepożądane

**Key words:** depression / antidepressive drugs / side effects

---

## DEPRESJE: ETIOPATOGENEZA, WYSTĘPOWANIE

Zaburzenia nastroju typu depresyjnego są, obok lęku, najczęściej występującym objawem psychopatologicznym. Można spotkać dane świadczące o tym, iż w populacji ogólnej cierpi na nie około 20-25% kobiet i około 12-15% mężczyzn. Związek występowania depresji z płcią jest wyraźny: dotyczą one 2-3 razy częściej kobiet niż mężczyzn. Zjawisko to związane jest m.in. z porodami i okresem przełomu hormonalnego, jakim jest menopauza. Pod względem nozologicznym depresje można podzielić na trzy grupy zaburzeń, które różnią się etiopatogenezą:

### Depresje endogenne

Etiopatogeneza endogennych zespołów depresyjnych nie jest do końca poznana. Wyniki badań świadczą o tym, że u podłoża tej grupy

chorób leżą zaburzenia w przemianach i dystrybucji substancji przekąźnikowych w ośrodkowym układzie nerwowym (katecholamin i indoloamin). Brana jest pod uwagę rola czynników genetycznych, ale dotychczasowe badania nie doprowadziły do jednoznacznych ustaleń. Głównymi objawami endogennego zespołu depresyjnego jest obniżenie nastroju, napędu psychoruchowego i aktywności złożonej, lęk oraz grupa objawów wynikających z zaburzeń rytmów biologicznych. Są to m.in. charakterystyczne zaburzenia snu (głównie III fazy), dobowe wahania samopoczucia ("rano gorzej") i rozmaite dolegliwości somatyczne. Nadają one somatyczne piętno tej chorobie. W leczeniu depresji endogennych stosuje się leki przeciwdepresyjne oraz elektrowstrząsy. Duża skuteczność tych metod wydaje się potwierdzać hipotezę o biologicznej etiologii tych schorzeń. Endogenne zespoły depresyjne występują w postaci faz depresyjnych w przebiegu chorób afektywnych: jednobiegunowej

bądź dwubiegunowej (dawna psychoza maniakalno-depresyjna).

### Depresje objawowe (organiczne, somatogenne)

Depresje objawowe to depresje o przyczynach egzogennych. Występują w przebiegu wielu chorób somatycznych, ostrych i przewlekłych zatruc, w toku stosowania niektórych leków oraz chorobach organicznych mózgu. Obraz kliniczny tych depresji nie różni się istotnie od endogennego zespołu depresyjnego. O rozpoznaniu decyduje zbieżność wystąpienia objawów depresji z zadziałaniem któregoś z opisanych powyżej czynników egzogennych. Depresja towarzyszy wielu schorzeniom ośrodkowego układu nerwowego. Psychiatryzy nazywają je zwykle "depresjami organicznymi". Czynniki "organiczne" jest potwierdzany wynikami badań psychologicznych, badaniem neurologicznym i takimi badaniami jak eeg, tomografia komputerowa i in. Wnikliwe badanie psychiatryczne prowadzi zwykle do rozpoznania niektórych objawów charakterystycznych dla zaburzeń na podłożu organicznym. Należą tu m. in. zaburzenia sfery uczuciowej, labilność emocjonalna, tzw. nietrzymanie afektów, skłonność do dysforii oraz takie cechy myślenia, jak lepkość, rozwlekłość, drobiazgowość.

Depresja występuje najczęściej w przebiegu następujących schorzeń organicznych ośrodkowego układu nerwowego:

- 
- 
- A. choroby zwyrodnieniowe i zanikowe mózgu, a w szczególności: choroba Alzheimera i choroba Parkinsona,
  - B. guzy mózgu,
  - C. stany po urazach mózgu,
  - D. choroby naczyń mózgu,
  - E. padaczka.
- 
- 

Lista leków, którym przypisywane jest działanie depresyjne jest długa. Na szczególną uwagę zasługują w tym miejscu dwie grupy: leki hipotensyjne zawierające rezerpinę, alfa-

-metyl-dopę, guanetydynę oraz leki o działaniu dopaminergicznym m.in. L-dopa, amantydyna. Ostatnio zwraca się też uwagę na potencjalnie depresyjny wpływ antagonistów kanału wapniowego, głównie werapamilu i nifedipiny.

W leczeniu depresji objawowych główny nacisk kładzie się na usunięcie przyczyny powodującej jej wystąpienie. Zwykle jednak konieczne jest podanie leku przeciwdepresyjnego. O wyborze leku decyduje charakter schorzenia podstawowego oraz możliwość interakcji z innymi stosowanymi równocześnie lekami.

### Depresje psychogenne (reaktywna, nerwicowa)

Są reakcją na różne stresy, niepowodzenia i przeżycia związane zwłaszcza z różnorodnymi stratami. Tradycyjnie podstawową metodą leczenia są różne formy psychoterapii. U znacznej liczby osób konieczne i skuteczne jest zastosowanie leków przeciwdepresyjnych. Leki przeciwdepresyjne obecnie wprowadzane do terapii depresji (tzw. "drugiej generacji") okazują się w tych przypadkach szczególnie przydatne.

## LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

### Leki klasyczne

Pierwszym lekiem wprowadzonym w 1957 roku do terapii depresji była imipramina, która jest obok amitryptyliny, wciąż podstawowym lekiem przeciwdepresyjnym. Wysoki odsetek osiągniętych popraw (około 70%) sprawia, że są one nadal lekami porównawczymi do oceny nowych leków. Imipramina i amitryptylina są nazywane klasycznymi lub "starymi" lekami przeciwdepresyjnymi, do których należy duża grupa leków o budowie trójpierścieniowej (TLPD) m.in. chlorimipramina (Anafranil), dezypramina (Pertofran), nortryptylina, noksytipina, doksepina (Sinequan) i opipramol (Pramolan). Stosowane są chętnie w praktyce ambulatoryjnej, mają głównie działanie sedatywne, są na ogół dobrze tolerowane, ale ich

efekt przeciwdepresyjny jest słabszy od imipraminy i amitryptyliny. Hipotetycznym mechanizmem działania TLPD jest hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin (noradrenaliny i serotoniny). Wszystkie leki tej grupy wywierają silniejszy (np. amitryptylina) lub słabszy (np. doksepina) wpływ antycholinergiczny w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Do klasycznych leków przeciwdepresyjnych należą też maprotylina (Ludiomil) oraz mianseryna (Miansan, Athymil). Mianseryna wyróżnia się odmiennym mechanizmem działania (wpływa bezpośrednio na receptory, przede wszystkim noradrenergiczne) oraz znikomym działaniem antycholinergicznym. Jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym i dlatego często stosowanym u osób w wieku podeszłym i ze współistniejącymi schorzeniami somatycznymi.

*Klasyczne inhibitory monoaminooksydazy* (fenelzyna, tranlycypromina) ze względu na liczne objawy niepożądane i interakcje (m.in. z pokarmami zawierającymi tyraminę) mają obecnie wąskie zastosowanie w terapii niektórych depresji, np. depresji lekoopornych. Czytelników zainteresowanych szczegółowymi informacjami o zasadach stosowania leków przeciwdepresyjnych odsyłam do artykułu S. Pużyńskiego zamieszczonego wcześniej w *Postęпах Psychiatrii i Neurologii* (1992,1,251-268).

TLPD, pomimo dużej skuteczności, nie mogą być stosowane u wszystkich chorych z depresją. Choroby serca (zaburzenia rytmu i przewodnictwa), zaawansowana choroba nadciśnieniowa, jaskra, przerost gruczołu krokowego, znaczny spadek ciśnienia tętniczego krwi w czasie stosowania TLPD, zaburzenia świadomości - to tylko część listy przeciwwskazań do ich zastosowania. Zaburzenia akomodacji, nadmierne pocenie, przyrost masy ciała, uporczywe zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, wysychanie śluzówek jamy ustnej - to prawie nieodłącznie towarzyszące kuracjom TLPD objawy niepożądane, które wynikają z ich działania antycholinergicznego. Utrudniają one choremu i tak upośledzone

przez chorobę, funkcjonowanie. W związku z tym badania psychofarmakologiczne ostatnich lat koncentrowały się na syntezie takich leków przeciwdepresyjnych, które byłyby wolne od opisanych powyżej działań, a zarazem byłyby tak skuteczne jak imipramina i amitryptylina. W ten sposób powstały leki przeciwdepresyjne tzw. drugiej generacji.

## Leki drugiej generacji

Grupa tych leków stale powiększa się o nowe preparaty, część z nich jest jeszcze w trakcie badań klinicznych. Klinicyści stawiają obecnie psychofarmakologom coraz większe wymagania. Oczekują leku dobrze tolerowanego, który można stosować bezpiecznie u osób starszych, u chorych somatycznie, neurologicznie, nie wchodzącego w interakcje z innymi lekami, alkoholem, nie upośledzającego sprawności psychomotorycznej i nietoksycznego (minimalizacja ryzyka zatrucia po zażyciu leku w celach samobójczych). Leki przeciwdepresyjne drugiej generacji spełniają te warunki w różnym stopniu. Ich profil działania przeciwdepresyjnego wymaga dalszych badań, gdyż nie jest całkowicie ustalone, jaki typ depresji reaguje na nie najlepiej. Dotyczy to również ich skuteczności, która także wymaga dalszych badań. Pod względem mechanizmu działania leki te tworzą dwie grupy.

*Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT, ang. SSRI)*

np. fluoksetyna (Prozac),

fluwoksamina (Floxyfral, Fevarin),

sertralina (Zolofit),

citalopram,

paroksetyna.

Są one lekami dość dobrze już znanymi. W Polsce dostępna jest fluoksetyna. Fluoksetyna jest lekiem o wyjątkowo długim okresie półtrwania, stosowana jest dlatego jeden raz dziennie, w pojedynczej dawce 20 mg (1 kapsułka). Przydatna jest w leczeniu lekkich i średnio nasilonych depresji (bez myśli i tendencji samobójczych), a także u osób, u których ze względu na współistniejące choroby, np. układu krążenia, nie można zastosować

TLPD. Dobrze tolerowana, choć nie wolna od objawów niepożądanych, z których najczęstszymi są dolegliwości gastryczne, zaś niebezpiecznymi - nasilenie niepokoju i wystąpienie akatyzzji.

*Selektywne odwracalne inhibitory monoaminooksydazy typu A (ang. RIMA)*  
np. moklobemid (Aurorix).

Są to leki, których mechanizm działania wiąże się z selektywnym hamowaniem aktywności monoaminooksydazy typu A. Krótki okres hamującego wpływu na enzym jest podstawą określania tej grupy leków - jako "inhibitorów odwracalnych". W odróżnieniu od klasycznych inhibitorów MAO, leki te nie wymagają ograniczeń dietetycznych, są dobrze tolerowane i pozbawione niebezpiecznych działań ubocznych (np. hepatotoksyczności). Przedstawiciel tej grupy leków - moklobemid (Aurorix) przechodzi obecnie w Polsce przedrejestracyjne badania kliniczne.

W miejscu tym należy wymienić inny *selektywny inhibitor MAO - ale typu B*, czyli selegilinę (Jumex). Selegilina stosowana w chorobie Parkinsona, jest przydatna także w terapii depresji występujących w przebiegu tej choroby i stanowi ważne uzupełnienie zasobu leków przeciwdepresyjnych, gdyż leczenie depresji u osób z zespołami pozapiramidowymi napotyka zwykle na znaczne trudności (interakcje z lekami przeciwparkinsonowskimi). Zastosowanie TLPD niesie ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości (ośrodkowy zespół antycholinergiczny), a selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny - ryzyko nasilenia objawów pozapiramidowych.

## **LEKI PRZECIWDEPRESYJNE - DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE Z ZAKRESU UKŁADU NERWOWEGO**

W toku stosowania leków przeciwdepresyjnych niepożądane objawy (objawy uboczne i powikłania) z zakresu układu nerwowego występują u kilku procent leczonych osób. Często są one przyczyną zwrócenia się o pomoc do konsultanta neurologa.

## **Napady drgawkowe**

TLPD obniżają próg drgawkowy i u około 1% leczonych osób są przyczyną wystąpienia napadów drgawkowych. Dotyczy to najczęściej imipraminy i amitryptyliny, ale również innych leków z tej grupy. Wśród leków o innej budowie chemicznej szczególnym ryzykiem działania drgawkorodnego obarczona jest maprotylina. Także w czasie stosowania mianseryny obserwowano występowanie napadów zwłaszcza u osób, u których były w przeszłości. Spotkać można kazuistyczne opisy napadów drgawkowych w trakcie leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny. Stąd zalecana jest ostrożność w stosowaniu tej nowej grupy leków u osób z padaczką. Część autorów uważa je za przeciwwskazane u tych chorych.

Wystąpienie drgawek wiąże się z takimi czynnikami ryzyka, jak występowanie napadów padaczkowych w przeszłości i obecność organicznego uszkodzenia o.u.n. W razie wystąpienia drgawek zachodzi potrzeba obniżenia dawki leku przeciwdepresyjnego bądź jego zamiana na lek bezpieczniejszy pod tym względem. Zaleca się też w takich przypadkach łączne stosowanie leku przeciwdepresyjnego i przeciwpadaczkowego (np. karbamazepiny).

## **Objawy pozapiramidowe i drżenie mięśniowe**

Objawy pozapiramidowe występują u około 1-2% leczonych osób, zwłaszcza wysokimi dawkami leków przeciwdepresyjnych, w szczególności TLPD, także maprotyliną. W czasie stosowania mianseryny obserwowano chorych, u których wystąpił "zespół niespokojnych nóg". Najczęstszymi objawami pozapiramidowymi są: drżenie mięśniowe (także języka), wzmoczenie napięcia mięśniowego, nawet sztywność mięśniowa z objawem "koła zębatego", akatyzzja, hipokineza, akineza, ale również ruchy pływawicze, dyskinezy mięśni twarzy i języka. Drżenie mięśniowe jest dość częstym objawem ubocznym związanym ze

stosowaniem TLPD. Jest to drżenie drobnofaliste, dotyczy głównie palców rąk i języka, zależne jest od dawki leku. Drżenie mięśniowe występuje także w czasie kuracji lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji, tzn. selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny i selektywnymi inhibitorami MAO-A. Obniżenie dawki leku zwykle koryguje ten objaw. Wystąpienie objawów pozapiramidowych, bądź znaczne zaostrzenie już istniejących, opisywano również u osób leczonych tymi grupami leków. Obserwowano mianowicie hipokinezę, wzmożenie napięcia mięśniowego, a również objawy dystoniczne, dyskinezy oralne. Z tego powodu zaleca się dużą ostrożność w stosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny u osób z chorobą Parkinsona.

### Bóle i zawroty głowy

Bóle i zawroty głowy mogą wystąpić w trakcie leczenia każdym lekiem przeciwdepresyjnym, w szczególności TLPD, które częściej bywają przyczyną ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi. U osób w wieku podeszłym zawroty głowy związane są z ryzykiem złamań kostnych w wyniku upadku, zwłaszcza po nagłej zmianie pozycji ciała. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny są lekami pod tym względem lepiej tolerowanymi.

### LEKI STOSOWANE W PROFILAKTYCE CHORÓB AFEKTYWNYCH

Nawracający charakter przebiegu chorób afektywnych (depresji i manii) sprawia, iż zapobieganie nawrotom jest podstawowym problemem klinicznym. Najczęściej stosowanym lekiem jest *węglan litu*. Lek ten podaje się pod kontrolą stężenia litu w surowicy krwi, który powinien mieścić się w granicach **0,5-0,8 mmol/l**. Kurację litem prowadzi się zarówno w okresie nawrotu choroby (depresji bądź manii) jak i w remisji. Występujące w czasie

stosowania litu objawy ze strony układu nerwowego należy traktować ze szczególną uwagą, są bowiem objawem neurotoksycznego działania litu i większość należy uważać za powikłanie kuracji. Jest to wskazanie do przerwania podawania leku i dotyczy zwłaszcza wystąpienia ataksji, objawów pozapiramidowych i nasilonego drżenia mięśniowego.

U części chorych, u których z powodu stanu somatycznego, złej tolerancji lub braku skuteczności nie można stosować węglanu litu -podejmuje się leczenie *karbamazepiną*. U niektórych osób z ciężkim przebiegiem choroby stosuje się łącznie lit i karbamazepinę. O dawce karbamazepiny decyduje efekt kliniczny i tolerancja leku. Najczęściej dawka ta wynosi 400-600 mg/dz.

Innym lekiem przeciwdrgawkowym, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej jest *amid lub sól sodowa kwasu walproinowego*. Zaleca się dawki od 900 do 1800 mg/dz.

Terapia depresji u osób po niedawno przebyłym udarze mózgowym, cierpiących na chorobę Parkinsona bądź padaczkę, jest odpowiedzialnym zadaniem klinicznym. Nie ma tu ustalonych zasad i w każdym przypadku należy kierować się aktualnym stanem somatycznym, neurologicznym oraz możliwością wystąpienia niekorzystnych interakcji z lekami niezbędnymi z powodu choroby podstawowej. We wszystkich tych schorzeniach TLPD są w zasadzie przeciwwskazane. U osób z chorobą Parkinsona godna polecenia jest selegilina. Małe dawki neuroleptyków o działaniu przeciwdepresyjnym (np. tiorydazyna, chlorprotyksen, pernazyna) są zwykle najbezpieczniejszymi lekami w tych kategoriach schorzeń. Nowe leki przeciwdepresyjne (selektywne inhibitory wychwytu serotoniny) są przeciwwskazane u osób z chorobą Parkinsona, padaczką, zaś ich zastosowanie u chorych z niewydolnością krążenia (i jej mózgowymi powikłaniami) wymaga dalszych badań klinicznych.