

Współczesne poglądy na mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych

Current concepts on mechanisms of action of antidepressive drugs

WOJCIECH KOSTOWSKI

Z Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN

Autor przedstawia złożony obraz neuroprzebieżnikowych i neuromodulacyjnych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych. Proponuje też przybliżoną konstrukcję wspólnego działania różnych leków i form terapii przeciwdepresyjnej (red.)

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne – mechanizmy działania

Od ponad 30 lat wciąż najczęściej stosowaną grupą leków przeciwdepresyjnych stanowią leki trójpierścieniowe (TLPD) mające podobny mechanizm działania i w zasadzie podobne cechy kliniczne i działania niepożądane. Znane są także leki należące do nowszych generacji, tzw. leki atypowe, a więc głównie selektywne inhibitory wychwytu serotoniny oraz inhibitory monoaminooksydazy (szczególnie inhibitory MAO-A) oraz różne środki stosowane przeważnie w fazie eksperymentalnej. Odrębny sposób leczenia stanowią elektrowstrząsy wciąż stosowane w określonych sytuacjach.

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych poznany jest wciąż fragmentarycznie, głównie dzięki badaniom laboratoryjnym na zwierzętach. Wielu wyników i wniosków wynikających z tych badań nie można jednak bezkrytycznie przenosić na grunt kliniczny. Teorie działania tych leków były do niedawna oparte przeważnie na wynikach uzyskanych po jednorazowym lub najwyżej kilkukrotnym ich podaniu, wiadomo jednak, że korzystne działanie lecznicze występuje dopiero po dłuższym czasie stosowania. Z tego względu podejmuje się obecnie wiele badań laboratoryjnych bardziej powiązanych z poszukiwaniem wpływu długotrwałego podawania tych leków.

WPŁYW LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH NA PROCES WYCHWYTU NEURONALNEGO (UPTAKE) AMIN.

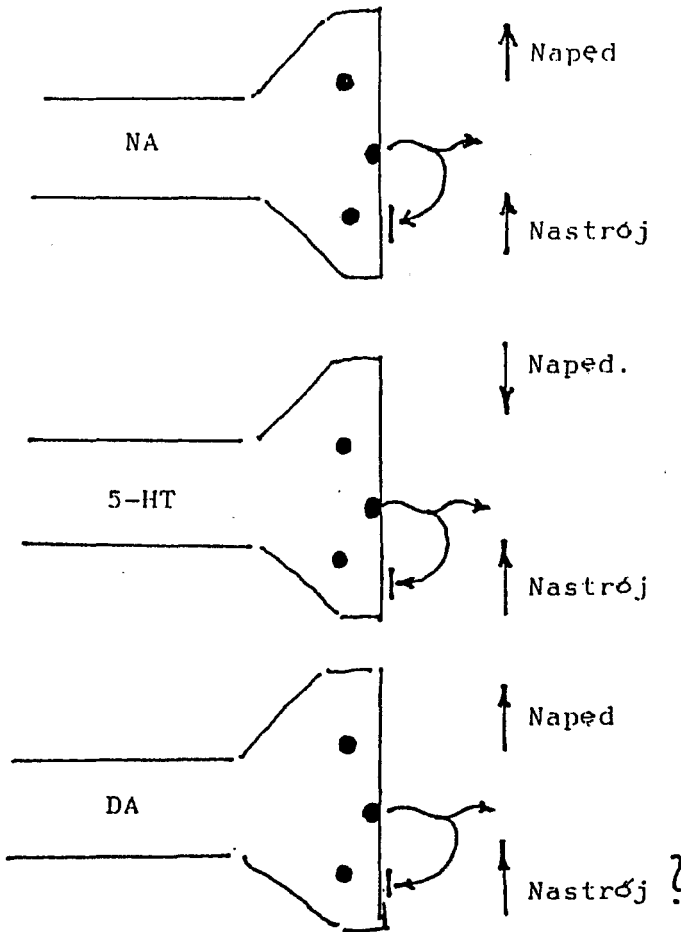
Wspólną cechą działania wielu leków przeciwdepresyjnych jest hamowanie wychwytu do neuronalnego monoamin (uptake), szczególnie noradrenaliny (NA), serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT) i w mniejszym stopniu dopaminy (DA). Poszczególne leki wpływają w różnym stopniu na wychwyt wymienionych amin, najsilniej na wychwyt NA działają aminy drugorzędowe jak dezypramina i nortryptylina, najsilniej na wychwyt 5-HT – chloroimipramina (oraz selektywne inhibitory wychwytu tej aminy jak sertralina, fluwoksamina, citalopram, fluoksetyna, alaproklat). Działanie zrównoważone na obie te aminy wywierają – imipramina, amitryptylina, doksepina. Stosunkowo wybiórczo na wychwyt DA działa nomifensyna a na wychwyt NA – maprotylina, wiloksazyna i reboksetyna.

Działanie leków przeciwdepresyjnych na proces wychwytu amin neuroprzebieżnikowych ma prawdopodobnie istotne znaczenie dla ich wpływu klinicznego stanowiąc punkt wyjścia dla dalszych zmian w procesie przekazywania synaptycznego. Hamowanie wychwytu NA czy 5-HT nasila wpływ tych amin na receptory, jest

więc procesem zwiększającym przebieżność synaptyczną. Jak jednak wspomniano, proces ten występuje natychmiast po podaniu leku podczas gdy działanie kliniczne ujawnia się znacznie później. Należy też dodać, że znane są leki nie wpływające w ogóle na proces wychwytu a jednak aktywne klinicznie, podobnie jak niektóre silne inhibitory wychwytu (amfetamina) pozbawione są w praktyce efektywnego i klinicznie wartościowego działania w depresji. Mechanizm przeciwdepresyjnego działania leków jest więc bardziej złożony i prawdopodobnie zależy od wielu czynników, w tym także

tych, które rozwijają się podczas dłuższego stosowania. Chodzi tu w pierwszym rzędzie o tzw. adaptacyjne zmiany receptorowe.

Przypuszcza się, że kierunkowe działania na proces wychwytu monoamin mogą, przynajmniej w pewnym stopniu rzutować na działanie kliniczne. Leki o silnym wpływie na wychwyty NA (np. oksaprotolina, reboksetyna i dezipramina) nasilają nie tylko nastrój, lecz również napęd, natomiast leki o przeważającym wpływie na wychwyty 5-HT wzmagają nastrój nie nasilają natomiast napędu psychoruchowego lub nawet go osłabiają (rys.1).



Rysunek 1. "Klasyczna" koncepcja działania leków przeciwdepresyjnych oparta na ich wpływie na proces wychwytu.

WPŁYW LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH NA METABOLIZM AMIN BIOGENNYCH

Pojedyncze dawki dezypraminy i niektórych innych TLPD zmniejszają stężenie metabolitów NA i 5-HT (szczególnie głównego metabolitu NA, glikolu 3-hydroksy-4-metoksyfenylowego, MHPG) w mózgu zwierząt laboratoryjnych (5, 23, 24), podawanie długotrwałe wywołuje natomiast efekt przeciwny – wzrost stężenia MHPG w niektórych strukturach mózgu. Leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyt NA wywołują na ogół spadek stężenia MHPG w osoczu ludzi i zmniejszają dobowe wydalanie tego metabolitu w moczu.

Zmiany w zakresie innych metabolitów są wielokierunkowe i trudne na ogół do jednoznacznego sprecyzowania. Ogólnie można stwierdzić, że nie istnieje korelacja między zmianami w metabolizmie monoamin a efektem terapeutycznym leków przeciwdepresyjnych. Wydaje się, że bardziej jednoznaczne wyniki uzyskano w badaniach receptorowych, chociaż i one przynoszą wiele rezultatów kontrowersyjnych.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE A ZMIANY ADAPTACYJNE W UKŁADACH RECEPTOROWYCH

W wielokierunkowych wpływach leków przeciwdepresyjnych podawanych zwierzętom laboratoryjnym niełatwo określić wspólny mechanizm, z którym można by wiązać ich efekt terapeutyczny. Podawanie długotrwałe ujawnia, jak wspomniano pewne efekty, których nie obserwuje się po podaniach jednorazowych, np. zwiększenie stężenia MHPG w mózgu. Może to przemawiać za pojawieniem się procesów aktywujących przekaznictwo noradrenergiczne, dowodów na to uzyskano w ostatnich latach dość dużo (patrz dalej). Szczególnie interesujące są wyniki badań nad funkcją i liczbą ("gęstością") poszczególnych receptorów dla amin katecholowych, 5-HT i innych neuroprzekazników. Wykazano, że obok cech osłabienia funkcji

niektórych receptorów dochodzi do nasilenia funkcji innych receptorów tak, że wypadkowa tych procesów, chociaż wciąż niezmiernie trudna do określenia, ma charakter w przeważającym stopniu aktywujący w kategoriach behawioralnych.

Wykazano, że wielodniowe (2-3 tygodnie) podawanie TLPD osłabia aktywujący wpływ NA na cyklazę adenylową (AC), enzym odpowiedzialny za powstawanie w komórkach cyklicznego adenozylo monofosforanu-cAMP, podstawowego przekaznika II rzędu, regulującego funkcje komórek (w tym wielu neuronów). Świadczy to o zmniejszeniu oddziaływań receptora adrenergicznego beta, który jest odpowiedzialny za pobudzający wpływ katecholamin na układ cAMP (2, 5, 24, 25, 27, 28). Przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych prowadzi zatem do zmniejszenia wrażliwości receptorów adrenergicznych beta. Dalsze badania wykazały, że dotyczy to nie tylko TLPD lecz również większości leków nowej generacji (tzw. "atypowych"), a także elektrowstrząsów. Oprócz wspomnianego spadku wrażliwości dochodzi do zmniejszenia liczby receptorów beta, a więc do zjawiska określanego jako "beta adrenoceptor down-regulation" czyli "regulacji w dół" (28).

Początkowe nadzieje i entuzjazm badaczy związane z tym odkryciem uległy jednak szybko ostudzeniu. Zjawisko "downregulation" receptorów beta okazało się charakterystyczne tylko dla niektórych zwierząt laboratoryjnych, zwłaszcza szczurów. Niektóre leki przeciwdepresyjne efektywne klinicznie nie wywołują ponadto takiego wpływu (np. trimipramina, paroksetyna i citalopram). Udowodniono też, że zjawisko to nie jest skorelowane z efektywnością kliniczną poszczególnych leków (26). Zjawisko to może być jednak traktowane jako pewnego rodzaju wskaźnik laboratoryjny w poszukiwaniu nowych leków, jest bowiem wysoce specyficzne dla leków przeciwdepresyjnych w czym przewyższa inne testy biochemiczne. Co jednak jest bardziej istotne, zjawisko beta "down-regulation" zwróciło uwagę

badaczy i klinicystów na rolę adaptacyjnych zmian receptorowych w działaniu leków, nie tylko przeciwdepresyjnych (24,28). Zmiany te są na ogół skorelowane ze stężeniem neuroprzekaźnika w szczeliny synaptycznej w ten sposób, że nadmiar przekaźnika wywołuje zmniejszenie, a niedobór – zwiększenie liczby i wrażliwości receptorów (choć istnieją wiele wyjątków).

Fizjologiczna rola receptorów adrenergicznych beta w mózgu nie jest wyjaśniona, szczególnie w kategoriach regulacji procesów zachowania, stąd dodatkowa trudność w interpretacji wspomnianych wyżej wyników (5, 22, 24, 28). Bardziej ściśle korelacje "receptorowo-behawioralne" istnieją w obrębie receptorów adrenergicznych alfa. Należą one do dwu podtypów: alfa-1 i alfa-2. Pierwsze zlokalizowane są postsynaptyczne i związane są z procesami aktywacji tak w sensie bioelektrycznym jak behawioralnym (agoniści tych receptorów wywołują np. aktywację w obrazie EEG, wywołują pobudzenie ruchowe i wzmożoną agresywność u zwierząt) (5, 28). Typ drugi mieści się zarówno presynaptycznie (czyli na zakończeniach aksonów) jak postsynaptycznie i związany jest z procesami hamowania – np. hamowaniem uwalniania neuroprzekaźników, w tym także "macierzystej" NA z neuronów noradrenergicznych i hamowaniem funkcji bioelektrycznej neuronów.) Agonista receptorów alfa-2 – klonidyna wpływa hamująco na zachowanie zwierząt osłabiając aktywność ruchową i poznawczą oraz nabywanie odruchów warunkowych (5,6).

Pojedyncze dawki leków przeciwdepresyjnych nie wywierają wpływu na liczbę i wrażliwość receptorów alfa, wiele spośród nich wykazuje jednak do nich znaczne powinowactwo działając jako słabi antagoniści. Receptor alfa-1 najsilniej blokują amitryptylina, doksepina, trymipramina (tabl. 1), receptor alfa-2 blokuje silnie mianseryna (tabl. 2). Blokowanie receptorów alfa-1 może być do pewnego stopnia przyczynowo związane z ubocznym efektem sedatywnym niektórych leków i działaniami obwodowymi (np. hipotensyjnym). Może ono tak-

że prowadzić do powstawania nadwrażliwości tych receptorów, zjawiska charakterystycznego dla działania wielu leków przeciwdepresyjnych (5,26, 28). Efekt ten jest jednak bardziej uniwersalny i nie zależy po prostu tylko od blokady receptorów alfa-1, pojawia się bowiem po różnych lekach, w tym także pozbawionych tej właściwości. Wzrost wrażliwości receptorów alfa-1 podczas przewlekłego podawania leków przeciwdepresyjnych przejawia się zarówno zwiększeniem powinowactwa agonistów (np. fenylefryny) do tych receptorów, jak i nasileniem reakcji bioelektrycznych zależnych od receptora alfa-1 (5,12,17,28). Interesujące jest, że nasilenie reakcji behawioralnych związanych z tym receptorem jest anatomicznie zlokalizowane zwłaszcza w strukturach układu limbicznego (rośnie np. aktywujące działanie amin katecholowych podawanych bezpośrednio u zwierząt laboratoryjnych do hipokampa i innych obszarów limbiki) (5, 6, 15). Należy dodać, że wzrost wrażliwości receptorów alfa-1 występuje również po elektrowstrząsach (28). Mechanizm ten wydaje się być szczególnie istotny dla efektu przeciwdepresyjnego, sposób jego wytwarzania się pozostaje jednak nie wyjaśniony i tylko częściowo (w stosunku do pewnej części leków) można go wiązać z blokadą receptora alfa-1.

Tabela 1. Powinowactwo leków przeciwdepresyjnych do receptora alfa-1.

| Lek | Powinowactwo |
|---------------|--------------|
| Doksepina | 0.29 |
| Amitryptylina | 0.29 |
| Mianseryna | 0.20 |
| Klomipramina | 0.17 |
| Imipramina | 0.07 |
| Dezipramina | 0.05 |
| Nomifenzyna | 0.01 |

(podano w wartościach % w stosunku do prazosyny antagonisty alfa-1, którego powinowactwo = 100). Wg Richelсона 1984 (22), zmodyfikowano.

Poza zmianami w receptorach beta i alfa-1 długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych wpływa na funkcję wspomnianych "hamujących" receptorów alfa-2. Jakkolwiek wyniki nie są zupełnie jednoznaczne stwierdzić można, że przeważa osłabienie funkcji tych receptorów. Przejawia się to zmniejszeniem powinowactwa agonistów do tych receptorów (co jednak nie jest efektem stwierdzanym stale) oraz osłabieniem (co uzyskuje się w badaniach laboratoryjnych częściej) sedatywnych działań klonidyny (5,25,28).

Osłabienie funkcji receptorów alfa-2 prowadzi do nasilenia przekazywania noradrenergicznego, co obok wspomnianego zwiększenia oddziaływań receptora alfa-1, daje pewien spójny i logiczny obraz mechanizmu "aktywizującego" leków przeciwdepresyjnych. Jest to oczywiście obraz znacznie uproszczony i dość fragmentaryczny, łatwiejszy do zrozumienia w aspekcie aktywacji emocjonalno-ruchowej niż klinicznego działania na nastrój. Wyjaśnia jednak dość przekonująco powstawanie procesów aktywacyjnych podczas długotrwałego stosowania omawianych leków.

Warto dodać, że u chorych na depresję endogenną obserwowano zwiększenie liczby receptorów alfa-2 w płytkach krwi (wzrost wiązania znakowanej trytem klonidyny), wykazano również normalizację tego zjawiska podczas

leczenia TLPD, litem i elektrowstrząsami (26, 28).

Tablica 2. Powinowactwo leków przeciwdepresyjnych do receptora alfa-2.

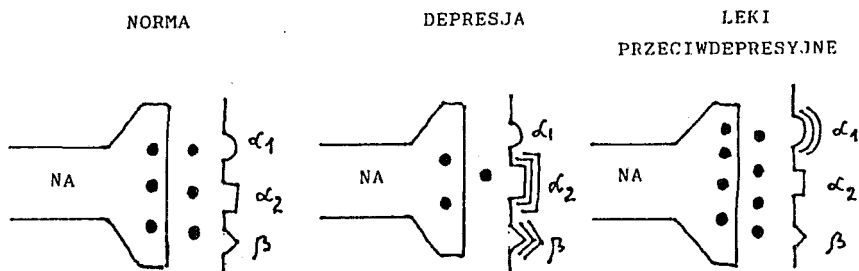
| Lek | Powinowactwo |
|---------------|--------------|
| Mianseryna | 61 |
| Trymipramina | 6.5 |
| Amitryptylina | 4.7 |
| Imipramina | 1.4 |
| Dezipramina | 0.6 |
| Fluwoksamina | 0.3 |

(podano w wartościach % wobec fenotolaminy, której powinowactwo = 100, p. Tab.I).(wg.22, zmodyfikowane).

Kompleksowy wpływ leków przeciwdepresyjnych na receptory noradrenergiczne alfa i beta przedstawiono na rycinie 2.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE A UKŁAD SEROTONINERGICZNY (5-HT)

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na układ 5-HT należy uznać, pomimo istnienia wielu niejasności i kontrowersji za istotny mechanizm działania przeciwdepresyjnego. Istnieją zwolennicy poglądu, że leki te nasilają przekaz-



Rysunek 2. Hipotetyczny mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych na najważniejsze grupy receptorów katecholaminergiczných. Depresję charakteryzuje nasilenie oddziaływań receptorów alfa-2 i beta. Przeestrojenie funkcji receptorów pod wpływem leków prowadzi do "upregulacji" receptora alfa-1 i "downregulacji" receptora alfa-2 oraz beta.

nictwo 5-HT i że mechanizm ten jest przyczynowo związany z efektem klinicznym (11,17). Pogląd ten oparty jest na wspomnianym na wstępie hamującym wpływie TLPD na wychwyty neuronalny 5-HT. Niemniej jednak wielu badaczy formułuje przeciwstawne koncepcje, zgodnie z którymi efekt przeciwdepresyjny zależy nie od nasilenia, lecz od osłabienia funkcji układu 5-HT. Pogląd ten jest zgodny z koncepcjami neurofizjologicznymi i badaniami psychofarmakologicznymi przypisującymi neuronom 5-HT hamującą rolę w regulacji procesów behawioralnych i antagonistyczną w stosunku do układów katecholaminowych (6,17). Zgodnie z takim punktem widzenia zahamowanie czynności neuronów 5-HT prowadzi do nasilenia wpływu tych układów (noradrenergicznego i dopaminergicznego), co jest równoznaczne z przewagą mechanizmów aktywujących nad hamującymi (5,6). Jednak rozumowanie to musi być przyjmowane z dużą rezerwą, interakcje pomiędzy wymienionymi systemami neuronalnymi są bowiem bardziej złożone. Wynika to z wielu powodów – jak różnej funkcji i interakcji poszczególnych typów receptorów 5-HT z układami katecholaminergicznymi. Wiele badań przedstawionych w dalszej części artykułu potwierdza koncepcję wzmagania przez leki przeciwdepresyjne oddziaływań aktywujących i osłabiania wpływów hamujących przekazywanych za pośrednictwem receptorów i układów przekaźnikowych.

Jak wspomniano, pierwotny mechanizm działania wielu leków przeciwdepresyjnych, szczególnie TLPD polega na hamowaniu wychwyty neuronalnego 5-HT. Nowsze leki takie jak citalopram, paroksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina działają selektywnie na ten proces. Niektóre nowsze leki z grupy inhibitorów wychwyty 5-HT wpływają dodatkowo blokując na receptory 5-HT-2 (np. nefazodon), co może mieć znaczenie w "ukierunkowaniu" nasilenia neurotransmisji 5-HT na receptory grupy 5-HT-1. Znane jest także przeciwdepresyjne działanie prekursora 5-HT, 5-hydrokсыtryptofanu (5-HTP), które jednak zależeć może nie tylko od aktywacji przekaźnictwa 5-HT lecz

również od równoległej aktywacji układu NA, być może w wyniku wypierania przez 5-HT przekaźnika noradrenergicznego z neuronów (6, 11). Jest interesujące, że dobowy rytm syntezy i metabolizmu 5-HT skorelowany jest z dobowym rytmem nasilania symptomów depresji, szczególnie zaostrenie objawów choroby w godzinach porannych i częste poprawy w porze popołudniowo-wieczornej idą w parze ze zmianami syntezy 5-HT i zmianami wrażliwości receptorów 5-HT.

Reakcje behawioralne związane z układem 5-HT ulegają także zmianom pod wpływem leków przeciwdepresyjnych, wyniki jednak nie są jednoznaczne. W naszym laboratorium wykazaliśmy, że hamujący wpływ 5-HT wstrzykniętej bezpośrednio do struktury hipokampa u szczurów jest znoszony podawaniem dezipraminy oraz przez serię elektrowstrząsów (5,6).

Długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych obniża liczbę receptorów należących do podtypu 5-HT-2 nie wpływając wyraźnie na podtypy 5-HT-1 (9, 11), co tłumaczy wspomniane wyżej interakcje behawioralne. Znaczenie zmian w receptorach 5-HT pod wpływem terapii antydepresyjnej jest jednak trudne do interpretacji. Klasyczne TLPD oraz nowsze leki selektywnie hamujące wychwyty 5-HT obniżają liczbę receptorów 5-HT-2, podobnie działają inhibitory MAO. Odwrotny wpływ (tzn. zwiększenie liczby tych receptorów) powodują jednak elektrowstrząsy (11,28), które jak wiadomo są wysoce skuteczne klinicznie. Sprawa receptorów 5-HT-1 jest jeszcze mniej jasna. Nowsze badania wskazują na istnienie dysfunkcji tych receptorów u chorych na depresję endogenną oraz obniżenie powinowactwa agonistów 5-HT-1A do tych receptorów u zwierząt pod wpływem niektórych leków przeciwdepresyjnych (9,11). Większość leków przeciwdepresyjnych hamuje efekty behawioralne u zwierząt laboratoryjnych związane z pobudzeniem receptorów 5-HT-1A (np. hypotermia, tzw. 5-HT-syndrome), podobnie jak receptorów 5-HT-2. Jednak elektrowstrząsy i sole litu wywierają działania przeciwstawne. Badania na zwierzętach prowadzone metodą

“różnicowania” (discriminative stimulus) wykazały, że receptor 5-HT-1A odgrywa, obok wpływu na wychwytywanie NA podstawową rolę w działaniu imipraminy (1).

Układ 5-HT odgrywa więc istotną, jakkolwiek wciąż nie wyjaśnioną rolę w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Nie jest to, jak się wydaje, mechanizm wspólny dla rozmaitych form terapii depresji, może jednak odgrywać rolę w całości działania określonych preparatów. Szczególnie przekonujący z punktu widzenia neurofizjologicznego jest hamujący wpływ leków na oddziaływania serotonergiczne, które ze swej natury są “depresjotwórcze” w niektórych kategoriach behawioralnych. Ze znanych leków przeciwdepresyjnych mianseryna silnie blokuje receptory 5-HT, nowsze środki, jak np. antagonistę receptora 5-HT ritanseryna i antagoniści receptora 5-HT-1A (buspiron, ipsapiron) mogą wykazywać zdaniami niektórych badaczy działanie przeciwdepresyjne, wymaga to jednak dalszych badań.

Odnosnie klasycznych leków typu TLPD i selektywnych inhibitorów wychwytywania 5-HT można przyjąć, że adaptacyjne zmiany receptorowe przybierają pożądaną, “przeciwdepresyjną” kierunek podczas długotrwałej terapii (5).

LEKI PRZECIWDOPAMINERGICZNE A UKŁAD DOPAMINERGICZNY

Z niewielkimi wyjątkami leki przeciwdepresyjne słabo hamują wychwytywanie neuronalnego DA. Chroniczne podawanie leków nie wpływa wyraźnie na przemianę DA w mózgu, ulega jednak zmianie wpływ DA i jej agonistów na zachowanie. Nasileniu ulegają działania pobudzające DA i jej agonistów (np. apomorfiny) na aktywność ruchową i emocjonalność zwierząt (15,25), szczególnie po wstrzyknięciu tych związków do struktur limbicznych.

Wydaje się również, że osłabieniu ulega hamujące oddziaływanie presynaptycznych receptorów DA co przejawia się zredukowaniem depresyjnego wpływu małych, “presynaptycznych” dawek apomorfiny na aktywność motoryczną szczurów (25). Warto dodać, że neurony DA, szczególnie struktur limbicznych odgry-

wają istotną rolę w zachowaniu zwierząt w doświadczalnych modelach depresji, szczególnie w teście “wymuszonego pływania” polegającego na wystąpieniu reakcji “rezygnacji” (behavioral despair) (25,26).

Jakkolwiek większość leków przeciwdepresyjnych nie wpływa bezpośrednio na układ DA, podawanie długotrwałe “przestraja” go wyraźnie w kierunku nasilenia reakcji aktywujących z tym układem powiązanych. Być może u podłoża tego zjawiska leży osłabienie autoregulacji hamującej związanej z autoreceptorem presynaptycznym.

LEKI PRZECIWDOPAMINERGICZNE A UKŁAD CHOLINERGICZNY

Zdaniem wielu badaczy zaburzenia czynności układu cholinergicznego i oddziaływań acetylocholino (ACh) odgrywają ważną rolę w patomechanizmie depresji (4,5). Istnieje wiele dowodów wskazujących na wzmożoną czynność układu cholinergicznego w tej chorobie. Na przykład leki cholinergiczne zaostrzają symptomy depresji a leki cholinolityczne wpływają odwrotnie nasilając stany maniakalne, co wykazano zarówno w badaniach laboratoryjnych na modelach zwierzęcych, jak w badaniach klinicznych (4,6). Stwierdzono, że szczury z uwarunkowanym genetycznie wzrostem funkcji układu ACh wykazują cechy “depresyjne” w różnych modelach laboratoryjnych. Wiele leków przeciwdepresyjnych wykazuje właściwości cholinolityczne (atropinowe) – szczególnie TLPD, są jednak leki działające w tym kierunku bardzo słabo (np. mianseryna) lub w ogóle takiego działania nie mające (nomifensyna, iprindol). Trudno zatem określić wagę tego wpływu w klinicznej aktywności przeciwdepresyjnej. Niewątpliwie może on wspomagać działanie podstawowe, choćby w wyniku zmiany równowagi pomiędzy systemem ACh a systemami katecholaminergicznymi, nie wydaje się jednak, aby sam w sobie mógł wystarczyć dla ujawnienia się efektywnego działania przeciwdepresyjnego (5,6). Ma ponadto istotne znaczenie dla wielu działań niepożądanych tak ośrodkowych, jak obwodowych.

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE A UKŁAD GABA-ERGICZNY

Neurony wytwarzające kwas gamma aminomasłowy (GABA) wywierają liczne oddziaływanie na inne układy neuroprzekaznikowe. Są one najczęściej hamujące, u podstaw komórkowego działania GABA leżą bowiem wpływy depresyjne na funkcje komórek – poprzez swoiste receptory błonowe (5,16). Badania laboratoryjne wykazały, że długotrwałe stosowanie leków przeciwdopresyjnych prowadzi do zwiększenia liczby receptorów podtypu GABA-B (10,13). Podobne działanie mają sole litu i karbamazepina stosowane także w leczeniu chorób afektywnych. Znaczenie tego efektu nie jest jasne tym bardziej, że nie dotyczy innego, głównego receptora GABA-ergicznego, receptora GABA-A, od którego zależy większość ośrodkowych działań tego neuroprzekaznika. Nie został też jednoznacznie potwierdzony w niektórych innych badaniach.

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE A INNE UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE I NEUROMODULACYJNE

Większość leków przeciwdopresyjnych jest stosunkowo silnymi antagonistami histaminy blokując receptor histaminergiczny typu H-1 (szczególnie trimipramina, doksepina, amitrypylina). Z działaniem tym mogą się wiązać wpływy sedatywne niektórych leków (4,22) Na receptor H-2 leki przeciwdopresyjne wpływają nieznacznie.

Powiązania leków przeciwdopresyjnych z peptydami opiatowymi (endorfyny, enkefaliny i in.) nie zostały wyjaśnione. Wiadomo jednak, że leki opiatowe, np. buprenorfina wykazują pewien wpływ przeciwdopresyjny (5).

CZY ISTNIEJE WSPÓLNY MECHANIZM DZIAŁANIA RÓŻNYCH LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH I ELEKTROWSTRZĄSÓW?

Długotrwałe podawanie leków przeciwdopresyjnych prowadzi do wielokierunkowych zmian w receptorach i funkcji różnych neuro-

nów, szczególnie należących do systemów katecholaminergicznych i 5-HT. Obecnie można skonstruować pewien przybliżony obraz "wspólnego" działania różnych leków i form terapii przeciwdopresyjnych, łącznie z elektrowstrząsami. Polega ono na wzmocnieniu wpływów pobudzających (w kategoriach behawioralnych) i osłabieniu wpływów hamujących. Różne działania receptorowe i neuronalne mają istotne znaczenie dla całokształtu działania leków (Tab.3).

LIMBICZNA "WIELOPRZEKAŹNIKOWA" KONCEPCJA DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH

Badania wykonywane w ciągu ostatnich 5 lat w naszym laboratorium (6,7, 15-21) wskazują, że niektóre leki przeciwdopresyjne, podobnie jak elektrowstrząsy, wpływają w pewien ukierunkowany sposób na funkcję struktur limbicznych. Zostało to udowodnione w badaniach behawioralnych na zwierzętach, którym wstrzykiwano do struktury hipokampa oraz jądra półleżącego (nucl. accumbens, głównej struktury układu mezolimbicznego) agonistów różnych typów receptorów i obserwowano zmiany w zachowaniu. Stwierdzono, że długotrwałe podawanie (2 tygodnie) dezipraminy lub citalopramu a także wielokrotne stosowanie elektrowstrząsów zwiększają aktywujące (ruchowo) działania agonistów receptorów alfa-1 i receptorów dopaminergicznych.

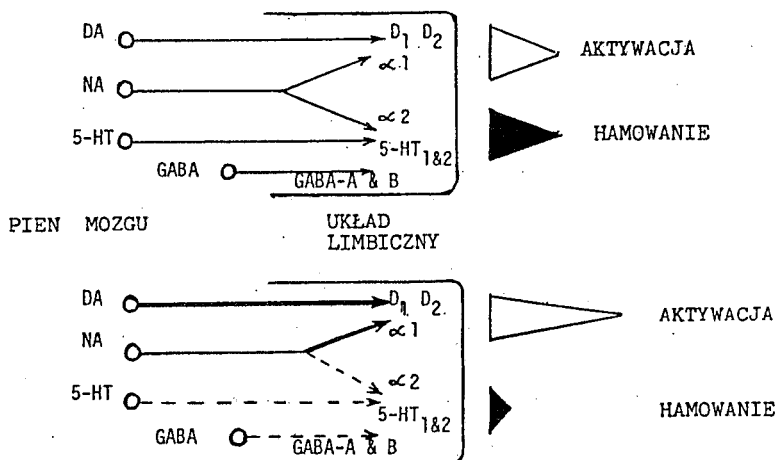
Leki przeciwdopresyjne osłabiają lub znoszą natomiast hamujące efekty agonistów receptorów 5-HT (w tym 5-HT-1A) oraz receptorów GABA-ergicznym (zarówno GABA-A jak GABA-B) a także receptorów adrenergicznych alfa-2. Działanie leków przeciwdopresyjnych ma zatem pewien określony charakter: prowadzi do nasilenia oddziaływań behawioralnych pobudzających i do zmniejszenia oddziaływań hamujących przekazywanych przez pewne grupy receptorów. Mechanizm tego "wspólnego" działania nie jest więc związany z jednym określonym neuroprzekaznikiem lub receptorem, czy też dwoma współdziałającymi i wzajemnie związanymi funkcjonalnie układami

Tablica 3. *Przypuszczalne znaczenie niektórych działań leków przeciwdepresyjnych dla efektu klinicznego.*

| Działanie | Interpretacja | Znaczenie kliniczne |
|--|---|---|
| Blokada wychwyty neuronalnego: | | |
| 5-HT | zwiększenie stężenia w synapsie i nasilenie działań receptorowych | poprawa nastroju, osłabienie napędu (?) |
| NA i DA | – “ – | zwiększenie napędu psychoruchowego, poprawa nastroju |
| Blokada receptorów: | | |
| adrenergicznych alfa-1 | osłabienie wpływu NA na receptor | wpływ sedatywny “upregulation” rec. alfa-1 |
| adrenergicznych alfa-2 | nasilenie uwalniania NA z neuronów, wzrost przewodności noradrenergicznej | poprawa nastroju i zwiększenie napędu |
| M-cholinergicznym | interakcje z układami NA i DA ? osłabienie receptorowych działań ACh | wzmocnienie działania NA i DA efekty niepożądane (atropinowe) |
| histaminowego H-1 | osłabienie działania histaminy na receptor H-1 | efekt sedatywny |
| serotoninericznych 5-HT-2 | interakcja z układami NA i DA, osłabienie przewodności 5-HT | poprawa nastroju(?) |
| Adaptacyjne efekty receptorowe: | | |
| “downregulation” rec. beta adrenergicznego | znaczenie niejasne | |
| “downregulation” rec. alfa-2 | jak blokada alfa-2 | jak blokada alfa-2 |
| “upregulation” rec. alfa-1 | nasilenie działania NA na receptor | poprawa nastroju i nasilenie napędu |
| “downregulation” rec. 5-HT-2 | jak blokada 5-HT-2 | jak blokada 5-HT-2 |

(np. noradrenergicznym i 5-HT), lecz z większą liczbą systemów przewodzących i receptorów. Zlokalizowany jest, jak to wynika z dotychczasowych prac, w strukturach układu limbicznego (stąd określenie tej koncepcji jako limbicznej i wieloprzewodzącej)(8,21). Wybadkową takich działań może być nasilenie aktywujących wpływów płynących z tego układu (rys. 3). Koncepcja nasza, choć tłumaczy różnorodność i złożoność oddziaływań różnych leków przeciwdepresyjnych, nie wyjaśnia oczywiście przyczyny zbieżności w nasileniu efek-

tywujących i osłabianiu oddziaływań hamujących związanych z różnymi systemami receptorowymi. Jest też oparta na wynikach badań na zwierzętach i sprowadza się do analizy aktywności ruchowej spontanicznej i w sytuacji działania bodźców stresowych, wymaga przeto dalszego potwierdzenia. Może wskazywać, że “wspólny” mechanizm różnych terapii przeciwdepresyjnych dotyczy pewnych procesów i układów wewnątrzkomórkowych (białek regulujących G, kinaz białkowych i.t.d.). Jest ponadto zgodna z powszechnymi przekonania-



Rysunek 3. Zmiany w funkcji układów neuroprzekaznikowych układu limbicznego pod wpływem terapii przeciwdepresyjnej i następstwa behawioralne wywołane tą terapią. Dochodzi do wzmocnienia aktywujących oddziaływań związanych z receptorami adrenergicznymi alfa-1 i dopaminergicznymi D-1 i D-2 oraz osłabienia wpływów hamujących płynących poprzez układy receptorowe: adrenergiczny alfa-2, serotoninerdyczne 5-HT-1 i 5-HT-2 oraz Gaba-ergiczne GABA-A i GABA-B. Pojęcia "aktywacja" i "hamowanie" odnoszą się do zmian aktywności ruchowej. (Kostowski i Płażnik 1992, Płażnik i wsp. 1992).

mi o kluczowej roli struktur mezolimbicznych w regulacji procesów emocjonalnych i motywacyjnych oraz w działaniu leków psychotropowych.

DZIAŁANIA RECEPTOROWE LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH A EFEKTY NIEPOŻĄDANE

Większość poważnych działań niepożądanych TLPD wynika z ich zasadniczego mechanizmu receptorowego i neuronalnego. Zablockowanie wychwytu NA prowadzi do wzrostu aktywności układu współczulnego i związanych z tym zaburzeń, głównie czynności serca. Działanie kardiotoxyczne TLPD stanowi podstawowy problem kliniczny komplikujący długotrwałe stosowanie tej grupy leków. Bardzo poważne zagadnienie kliniczne stanowi także działanie cholinolityczne TLPD prowadzące do ujawnienia się typowych objawów "atropi-

nowych" – zaparcia, przyspieszenia rytmu serca (działanie to nakłada się na poprzednio wspomniany mechanizm), suchość w jamie ustnej itd.

Klasyczne, nieselektywne inhibitory MAO są obecnie niemal nie stosowane ze względu na działania toksyczne i rozliczne niekorzystne interakcje z wieloma lekami. Ostatnio wprowadza się do lecznictwa inhibitory MAO nowszej generacji, selektywnie blokujące (w sposób odwracalny) MAO-A lub MAO-B. Inhibitory MAO-A (np. moklobemid, brofaromina) są równie skuteczne, lecz bardziej bezpieczne w stosowaniu niż dawne inhibitory MAO typu nialamidu.

Istotną przyczyną interakcji TLPD z innymi lekami jest hamujący wpływ TLPD na mikrosomalne enzymy wątroby i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania innych leków wskutek osłabienia ich metabolizmu.

Leki trójpierścieniowe mogą spotęgować pobudzające działanie ośrodkowe L-DOPA i wielu innych leków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy. Wykazują też niekorzystne interakcje z barbituranami, petydyną i morfiną zwiększając ich toksyczność. Podawane z neuroleptykami, (szczególnie z grupy pochodnych fenotiazyny) prowadzą do zwiększonej kardiotoxyczności, nasila się też wzajemne cholinolityczne działanie obu grup leków.

Nowszą generację leków wpływających na wychwyty amin stanowią leki selektywnie blokujące wychwyty 5-HT lub NA. Szczególny rozwój obserwuje się w grupie pierwszej, selektywnych antagonistów wychwyty 5-HT. Leki z tej grupy (np. fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, sertralina, alaproklat) są efektywne klinicznie i w zasadzie pozbawione toksycznego wpływu na układ krążenia. Mają jednak niekorzystne działanie (w związku z nasileniem przekaźnictwa serotonergicznego) na funkcję przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki). Nowsza generacja selektywnych inhibitorów wychwyty 5-HT może być do pewnego stopnia pozbawiona tych działań ze względu na dodatkowe blokowanie niektórych receptorów 5-HT (np. nefazodon).

PIŚMIENNICTWO

1. Barret J.E., Zhang L.: *Pharmacol Biochem. Behav.* 1991, 38: 401-407.
2. Bunney W., Garland B.L. W: *Catecholamines: Neuropharmacology and Central Nervous System. Therapeutic Aspects.* Allan Liss Inc. New York 1984, str. 3-9.
3. De Montigny C., Chaupt Y., Blier P.: *J. Clin. Psychit.* 1990, 51 (suppl.B): 4-8
4. Janowsky D.S i wsp.: *Lancet* 1972, 1:632-635.
5. Kostowski W.: *Leki przeciwdepresyjne*, W: *Psychiatria T.3.* (red. S.Dąbrowski, J. Jaroszyński, S. Pużyński), PZWL, Warszawa 1989, str. 131-153.
6. Kostowski W., Płażnik A. *Psychiatria Pol.* 1989, 23(2):117-124.
7. Kostowski W., Płażnik A., Archer T. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*, 1989, 13:623-633.
8. Kostowski W., Płażnik A.: *An integrative hypothesis of limbic multitransmitter action of antidepressant drugs.* TIPS 1993– w druku.
9. Lesch. K.P., Disselkamp-Tietze J., Schmidtke A.: *J. Neural Transmission* 1990, 80: 157-167.
10. Lloyd K.G., Thuret F., Pilc A. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985, 235: 191-205.
11. Melzer H.Y., Lowry M.T.: *The serotonin concept of depression*, W. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, Raven Press, New York 1987, str. 513-526.
12. Menkes B.D. i wsp.: *Life Sci* 1983, 34: 181-183.
13. Matohashi N., Ikawa K., Kariya T.: *Europ. J. Pharmacol.* 1989, 166:95-99.
14. Peroutka S.J.: *Trends in Neurosci.*, 1988, 11: 496-500.
15. Płażnik A., Kostowski W.: *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 117:245-282.
16. Płażnik A., Kostowski W., Stefański R.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1984, 33: 749-753.
17. Płażnik A., Kostowski W., Archer T.: *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1989, 13:623-633.
18. Płażnik A., Stefański R., Patejko W., Kostowski W. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991, 39: 43-48.
19. Płażnik A., Stefański R., Kostowski W.: *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990, 36 : 501-506.
20. Płażnik A., Kostowski W.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1991, 43 :301-322.
21. Płażnik A., Kostowski W., Stefański R., Patejko W. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1992, 44(suppl.) 206.
22. Richelson E. : *Psychopharmacol. Bulletin* 1984, 29 : 213-223.
23. Schildkraut J.J. : *Am. J. Psychiatry* 1965, 122: 509-522.
24. Surgue M.: *Pharmacol. Ther.* 1983 21: 1-33.
25. Willner P. : *Brain Research Reviews* 1983, :26, 211-224.
26. Willner P.J. *Affective Disorders* 1984, 83: 93-58.
27. Willner P.: *Depression. A Psychobiological Synthesis.* John Wiley & Sons, New York 1985.
28. Vetulani J.: *Pharmacopsychiatry* 1984, 17: 16-17.

*Adres: Prof. Wojciech Kostowski, Zakład Farmakologii i Fiziologii Układu Nerwowego
IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa.*