

Leki przeciwdepresyjne i podstawowe zasady leczenia depresji¹

Antidepressant drugs and basic principles of the treatment of depression

STANISŁAW PUŻYŃSKI

Z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. Omówiono najważniejsze zasady prowadzenia leczenia za pomocą różnych leków depresyjnych oraz sposoby rozwiązywania podstawowych decyzji związanych z leczeniem depresji (red.).

SUMMARY. Basic principles of treatment with various antidepressants, as well as ways of crucial decision making in the treatment of depression are discussed (Ed.).

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne / leczenie
Key words: antidepressants / treatment

Wprowadzenie leków przeciwdepresyjnych do lecznictwa psychiatrycznego w końcu lat pięćdziesiątych stworzyło zupełnie nowe perspektywy pomocy chorym z depresją. Do tego czasu jedyną metodą aktywnego leczenia depresji były elektrowstrząsy. Zabiegi te są wciąż przydatnym sposobem leczenia depresji, jednak dzięki lekom zakres wskazań do ich stosowania uległ radykalnemu ograniczeniu. Leki przeciwdepresyjne zmieniły wydatnie rokowanie krótkoterminowe (tzw. odcinkowe) w depresjach i – co najważniejsze – umożliwiły szybką pomoc w warunkach ambulatoryjnych. Coraz więcej danych wskazuje, że skuteczna pomoc chorym z depresją wymaga działania kompleksowego, które obejmuje zarówno leczenie farmakologiczne, jak też oddziaływania psychoterapeutyczne. U części chorych zachodzi potrzeba udzielenia pomocy środo-

wiskowej. U osób z tzw. depresjami somatycznymi (objawowymi) w grę wchodzi eliminowanie czynników, które spowodowały depresję (leczenie chorób somatycznych, wyeliminowanie substancji chemicznych, w tym leków o działaniu depresjogennym).

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

Klasyfikacja

Liczba leków przeciwdepresyjnych obejmuje kilkaset preparatów o różnorodnych właściwościach, których wspólną cechą jest leczniczy wpływ w zespołach depresyjnych występujących w przebiegu chorób afektywnych (a więc w depresjach typu endogenego). Działanie to obejmuje wszystkie lub większość podstawowych cech i objawów depresji.

Leki przeciwdepresyjne są grupą niejednorodną pod względem budowy chemicznej i mechanizmów działania, które wciąż pozostają niejasne. Biorąc za punkt wyjścia budowę chemiczną, leki przeciwdepresyjne można podzielić na:

¹ Poszerzona wersja wykładu dla ordynatorów oddziałów psychiatrycznych (Konferencja *Standardy psychiatrii: zaburzenia afektywne* – 26.03.1997 r., CMKP, Warszawa).

- *Leki o budowie trójpierścieniowej (TLPD)*. Grupa ta obejmuje większość środków stosowanych od około 30 lat w leczeniu depresji (m.in. imipramina, klomipramina, amitriptylina, dibenzepina). Można ją uznać za dobrze sprawdzoną w terapii.
- *Leki o budowie innej niż trójpierścieniowa* (dwupierścieniowa, czteropierścieniowa i inne). Do tej grupy należy większość nowych leków, w związku z tym niektórzy nazywają je lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji (m.in. maprotylina, mianseryna, fluoksetyna, fluwoksamina, moklobemid).

Uwzględniając *hipotetyczne mechanizmy działania*, wśród leków przeciwdepresyjnych można wyodrębnić:

- ◆ *Leki, których mechanizm działania jest wiązany głównie z hamowaniem wychwytu zwrotnego niektórych monoamin, odgrywających rolę substancji przekąźnikowych w o.u.n., dotyczy to głównie noradrenaliny (NA) i/lub serotoniny (5HT)*. Grupę tą można podzielić na:
 - ⇒ *nieselektywne inhibitory wychwytu NA i 5HT*. W tej dużej grupie można wyodrębnić:
 - ⇒ leki, które oprócz hamowania wychwytu NA i 5HT, wywierają wpływ na inne rodzaje przekąźnictwa (działanie cholinolityczne, przeciwhistaminowe i in.), należą tu wszystkie TLPD,
 - ⇒ leki hamujące wybiórczo wychwyt NA i 5HT bez wpływu na inne rodzaje przekąźnictwa, przedstawicielem tej podgrupy jest nowy lek przeciwdepresyjny – wenlafaksyna.
 - ⇒ *selektywne inhibitory wychwytu jednej monoaminy*, w tym:
 - ⇒ inhibitory wychwytu serotoniny, do których należą niektóre nowe leki przeciwdepresyjne (m.in. fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna),

⇒ inhibitory wychwytu *dopaminy*, których przedstawicielem jest *bupropion*.

- ◆ *Leki, których mechanizm działania jest hipotetycznie wiązany z bezpośrednim wpływem na receptory głównie noradrenergiczne*. Należą do tej grupy m.in. mianseryna, wiloksazyna.
- ◆ *Leki, których wpływ leczniczy wiąże się z hamowaniem aktywności monoaminooksydazy (inhibitory MAO) i zmniejszeniem degradacji amin katecholowych oraz indolowych*. W grupie tej można wyodrębnić:
 - ⇒ *nieselektywne inhibitory MAO* – hamujące jednocześnie aktywność monoaminooksydazy A i B (wszystkie dawne inhibitory MAO, obecnie już rzadko stosowane: fenelzyna, izokarboksazyd, tranylcypromina).
 - ⇒ *selektywne inhibitory MAO* hamujące aktywność jednego izoenzymu:
 - ⇒ *selektywne inhibitory MAO-A*, które znalazły zastosowanie w leczeniu depresji (m.in. moklobemid),
 - ⇒ *selektywne inhibitory MAO-B*, używane we wczesnych stadiach choroby Parkinsona (których przedstawicielem jest selegilina).
- ◆ *Inne leki*. Należy tu wymienić kilka neuroleptyków, które oprócz działania przeciwpsychotycznego, wykazują umiarkowany wpływ przeciwdepresyjny (chloroprotiksen, sulpiryd, flupentiksol, lewomepromazyna) oraz węglan litu, przydatny w łagodnych i umiarkowanych stanach depresyjnych.

Profil działania psychotropowego. Leki przeciwdepresyjne są grupą niejednorodną w zakresie siły działania przeciwdepresyjnego w sensie ścisłym (wpływ tymoleptyczny), jak i w działaniu na inne podstawowe cechy depresji, zwłaszcza na lęk i napęd psychoruchowy. Wpływ na te trzy cechy zespołu depresyjnego jest podstawą ich klasyfikacji klinicznej. Można tu wyodrębnić:

- leki przeciwdepresyjne o wyraźnym działaniu przeciwłękowym i uspokajającym, bez wyraźniejszego wpływu na napęd psychoruchowy (np. doksepina, trimipramina, z nowych leków – paroksetyna),
- leki przeciwdepresyjne o słabszym działaniu przeciwłękowym i umiarkowanym wpływie na napęd (np. amitriptylina, imipramina, klomipramina, moklobemid),
- leki przeciwdepresyjne, nie wykazujące wyraźniejszego wpływu sedatywnego i przeciwłękowego, a działające „odhamowująco” na obniżony napęd psychoruchowy (np. dezypramina, nortryptylina, protryptylina).

NIESELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU NORADRENALINY I SEROTONINY

Do tej grupy leków należą *wszystkie trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne* (TLPD) nazywane niekiedy „lekami przeciwdepresyjnymi pierwszej generacji” lub „starymi lekami przeciwdepresyjnymi”. Liczni psychiatrzy nazywają je lekami „pierwszego rzutu”, podkreślając w ten sposób ich dużą skuteczność oraz fakt, że leczenie stanów depresyjnych należy zaczynać od tej grupy środków (choć nie wszyscy ten pogląd podzielają). Dotyczy to zwłaszcza imipraminy, klomipraminy, amitriptyliny, dibenzepiny, w warunkach ambulatoryjnych – również doksepiny.

Głównym wskazaniem do stosowania TLPD są depresje typu endogennego. Leki te są również przydatne w terapii depresji psychogennych, w depresjach występujących w chorobach somatycznych, schorzeniach organicznych o.u.n., w uzależnieniach. W połączeniu z neuroleptykami mogą być stosowane w leczeniu stanów depresyjnych w przebiegu schizofrenii i psychoz schizoafektyw-

nych. Oprócz terapii epizodów depresyjnych TLPD są coraz częściej stosowane w długoterminowym leczeniu depresji przewlekłej (dystymia) oraz w zapobieganiu nawrotom jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych (depresja nawracająca).

Udowodniona duża skuteczność podstawowych TLPD idzie w parze z kilkoma cechami ujemnymi, które co prawda nie dyskredytują tej grupy leków (bilans zysków i strat jest niewątpliwie dodatni), są jednak przyczyną ograniczeń przy ich stosowaniu. Są to mianowicie: liczne objawy niepożądane, przeciwwskazania oraz w przypadku przedawkowania (zatrucia) – duże zagrożenie życia.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU NORADRENALINY I SEROTONINY

Wspólną cechą TLPD jest hamujący wpływ na zwrotny wychwyt zarówno NA, jak też 5HT, a również działanie cholinolityczne oraz przeciwhistaminowe, traktowane przez licznych farmakologów jako cecha niekorzystna, odpowiedzialna za liczne objawy niepożądane. Farmakolodzy dążyli do uzyskania leków wolnych od tej ujemnej cechy, co doprowadziło do wprowadzenia do lecznictwa nowej grupy leków nazywanych „selektywnymi inhibitorami wychwytu NA i 5HT”, których działanie cholinolityczne i antyhistaminowe jest znikome.

Przedstawicielem tej stosunkowo „młodej” grupy jest *wenlafaksyna*, której wpływ przeciwdepresyjny w zespołach dużej depresji jest porównywany do działania podstawowych TLPD (imipramina, klomipramina i in.). W dawkach dużych (150 mg/doba) ma działać szybko, już w pierwszym tygodniu leczenia. W porównaniu z TLPD tolerancja leku ma być lepsza.

Drugim lekiem z tej grupy jest *milnacipran* (pochodna fenyloklopropanu), który hamuje wychwyt doneuronalny NA i 5HT, nie wywiera bezpośredniego działania na receptory postsynaptyczne, ani też nie wywiera wpływu cholinolitycznego.

LEKI HAMUJĄCE SELEKTYWNIE WYCHWYT SEROTONINY (SI-5HT)

SI-5HT są grupą leków niejednorodną pod względem struktury chemicznej (budowa jednopierścieniowa, dwupierścieniowa i wielopierścieniowa), których wspólną cechą jest hamowanie wchłaniania zwrotnego serotoniny ze szczeliny synaptycznej do wnętrza neuronu, bez wyraźniejszego wpływu na dystrybucję innych substancji przekazywanych. Do SI-5HT, które zostały zarejestrowane jako leki przeciwdepresyjne i są używane w lecznictwie należą: *citalopram*, *fluoksetyna*, *fluwoksamina*, *paroksetyna* oraz *sertralina*. Selektywność i siła działania na wychwyt zwrotny serotoniny są różne dla poszczególnych leków (najsilniej i najbardziej selektywnie działa paroksetyna, najmniej selektywnie i najslabiej – fluwoksamina), różnią się też one w zakresie farmakokinetyki oraz interakcji z innymi lekami.

Profil psychotropowy poszczególnych SI-5HT wykazuje różnice: fluwoksamina i paroksetyna są bliższe amitriptylinie i doksepinie (wyraźna komponenta działania sedatywnego i przeciwłękowego), pozostałe, zwłaszcza fluoksetyna – bardziej przypominają profil imipraminy (działanie „odhamowujące”, może też nasilać lęk, niepokój).

SI-5HT nie należy stosować w stanach depresyjnych z dużym lękiem i niepokojem, podnieceniem ruchowym, bezsennością. Przeciwwskazaniem są również psychotyczne formy depresji, należy unikać SI-5HT u chorych z tendencjami samobójczymi.

Na podstawie dotychczasowych danych z piśmiennictwa i doświadczeń kliniki, którą kieruje autor tego opracowania można przyjąć, że głównym wskazaniem do stosowania SI-5HT są łagodne i średnio nasilone stany depresyjne typu depresji prostej z niezbyt nasilonym lękiem i niepokojem, omawiana grupa leków może być z powodzeniem stosowana w warunkach ambulatoryjnych. W okresie pierwszych dni stosowania niektórych (zwłaszcza fluoksetyny), należy

liczyć się z możliwością pojawienia się lęku i niepokoju, niekiedy akatyzi. Dalszych badań wymagają dotychczasowe próby stosowania SI-5HT łącznie z neuroleptykami w leczeniu zaburzeń depresyjnych w przebiegu schizofrenii. U części chorych leczenie takie wiąże się z poprawą nastroju, jednak u niektórych poprawa samopoczucia idzie w parze z narastaniem objawów psychotycznych (zaostrenie zespołu paranoidalnego).

Oprócz terapii depresji podejmowane są coraz liczniejsze próby długoterminowego (przewlekłego) stosowania SI-5HT w profilaktyce nawracających jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych.

W przeciwieństwie do TLPD wiedza o cechach psychotropowych SI-5HT i przydatności w leczeniu depresji jest wciąż niepełna, dotyczy to również objawów niepożądanych i interakcji z innymi lekami. Mimo tych ograniczeń – liczni psychofarmakolodzy kliniczni sądzą, że wprowadzenie SI-5HT do lecznictwa jest postępem w terapii depresji i wiąże się głównie z większym bezpieczeństwem leczenia (mniejsza liczba i mniejsze nasilenie objawów niepożądanych w porównaniu z TLPD), większym komfortem terapii zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych. Nie bez znaczenia jest również stosunkowo niska toksyczność i znikome ryzyko śmiertelnych zatruć przy przedawkowaniu oraz możliwość stosowania u chorych, u których TLPD są przeciwwskazane (zaburzenia rytmu serca, utrudnione oddawanie moczu w związku z przerostem gruczołu krokowego, jaskra z wąskim kątem przesączania). Są niekiedy skuteczne w depresjach, w których zawiodły TLPD. SI-5HT nie przewyższają klasycznych leków przeciwdepresyjnych (imipramina, amitriptylina, klomipramina) oraz elektrowstrząsów w zakresie siły działania przeciwdepresyjnego, nie działają też szybciej, a zdaniem części praktyków – są słabsze od TLPD. W tabelicy 1 zestawiono dla porównania wybrane cechy TLPD i SI-5HT.

Wiedza o interakcjach SI-5HT z innymi lekami, w tym psychotropowymi, jest nie-

Tablica 1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) i selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SI-5HT) – porównanie wybranych cech

Cecha	TLPD	SI-5HT
Skuteczność w ciężkich zespołach endogennych (depresja melancholiczna, z urojeniami)	+++	+ wymaga badań
Wskaźniki popraw w łagodnych i średnio nasilonych depresjach	+++	+++
Skuteczność w depresjach atypowych, dystymicznych, nerwicowych	+	+?
Profil działania psychotropowego	szeroki	wymaga badań
Szybkość działania (pierwsze symptomy istotnej poprawy)	≈ 14 dni	≈ 14 dni i później
Compliance (w warunkach ambulatoryjnych)	+	++
Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych jednobiegunowych	++	++
Możliwość stosowania w wieku podeszłym oraz u chorych somatycznie	+ liczne ograniczenia	+++
Działanie cholinolityczne	++	-
Wpływ na narząd krążenia (RR, przewodnictwo)	++	-
Wpływ drgawkorodny	++	+
Ryzyko zmiany fazy depresyjnej w maniakalną	+++	++
Możliwość łączenia z innymi lekami	++	+
Zatrucia (przedawkowanie) ciężkość/ryzyko zgonu	+++	-
Ujemny wpływ na pamięć, procesy poznawcze	++	-

pełna, a w odniesieniu do leków stosowanych w medycynie wewnętrznej fragmentaryczna. W miarę używania omawianej grupy leków w terapii wzrasta zakres informacji o potencjalnie użytecznych lub niebezpiecznych interakcjach.

SELEKTYWNE INHIBITORY MAO (SI-MAO)

Wprowadzone do lecznictwa psychiatrycznego przed ponad 30 laty IMAO cechowała nieselektywność działania, mianowicie hamowały aktywność obu form monoaminooksydazy (MAO-A i MAO-B) i w związku z tym wywierały wpływ na przekazywanie noradrenergiczne, serotonergiczne oraz dopaminergiczne. Hamowanie aktywności MAO było nieodwracalne i utrzymywało się przez kilkanaście dni po przerwaniu leczenia. Niespecyficzność

i długotrwałość działania, związana z tym konieczność przestrzegania ograniczeń dietetycznych (unikanie pokarmów zawierających większą ilość tyraminy oraz innych amin presyjnych), liczne interakcje z innymi lekami, a ponadto duża toksyczność niektórych były przyczyną stopniowego wycofywania części nieselektywnych IMAO z rynku farmaceutycznego.

Postępem w farmakoterapii depresji związanej ze stosowaniem IMAO było uzyskanie leków o wpływie selektywnym, hamującym aktywność MAO-A, przy czym niektóre wywierają działanie odwracalne (krótkotrwałe), utrzymujące się jedynie w okresie ekspozycji enzymu na lek. Do tej nowej generacji IMAO należy *moklobemid* (pochodna benzamidu). Profil psychotropowy moklobemidu jest zbliżony do TLPD wykazujących wpływ „odhamowujący” (takich jak imipramina i dezipramina), co ujawnia się

w pierwszych dniach kuracji. Podstawowym wskazaniem do stosowania leku są więc zespoły depresyjne, w których obrazie klinicznym dominuje (obok depresji) zahamowanie, apatia, anergia.

Szybkość działania terapeutycznego nie odbiega od TLPD, wyraźne działanie lecznicze pojawia się po około 2 tygodniach kuracji. Autorzy oceniający działanie terapeutyczne moklobemidu podkreślają dobrą tolerancję, brak działania cholinolitycznego obwodowego i ośrodkowego oraz wpływu na narząd krążenia. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że zatrucia moklobemidem są mniej niebezpieczne niż przy przedawkowaniu TLPD. Stosowanie moklobemidu nie wymaga rygorystycznych ograniczeń dietetycznych.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE ATYPOWE

Terminem tym określane są leki, których podstawowy mechanizm działania nie jest wiązany z wpływem na wychwyt monoamin ani też z hamowaniem aktywności MAO. Działanie przeciwdepresyjne jest związane z działaniem na miejsca receptorowe układów monoaminergicznych. Większość wywiera wpływ noradrenergiczny. Przedstawicielem tej niejednorodnej grupy jest *wiloksazyna*, której profil psychotropowy w depresjach typu endogennego, zakres wskazań i skuteczność są zbliżone do imipraminy. Niektórzy autorzy zwracają jednak uwagę na silne działanie pobudzające napęd psychoruchowy, co upodabnia wiloksazynę do amfetaminy oraz na szybkie działanie u części chorych (efekt przeciwdepresyjny ma ujawniać się już po upływie 7 dni leczenia). Wiloksazyna wykazuje słabe działanie kardiotoksyczne, zanikomy wpływ cholinolityczny, rzadkim zjawiskiem jest również sedacja i senność. Do stosunkowo częstych objawów niepożądanych należą nudności, bóle głowy (w tym migrenowe), ubytek masy ciała.

Do atypowych leków przeciwdepresyjnych należy również *mianseryna* (pochodna dibenzopirazynoazepiny). Działanie tego le-

ku w depresji przypomina wpływ amitriptyliny (działanie przeciwdepresyjne i sedatywne), u części leczonych wykazuje wpływ odhamowujący (stymulujący). Stosowana głównie w leczeniu stanów depresyjnych typu endogennego o średnim nasileniu, niekiedy w depresjach o innych przyczynach. Mianseryna jest szczególnie przydatna u chorych, u których są przeciwwskazania do stosowania TLPD (choroby narządu krążenia, jaskra, przerost gruczołu krokowego), przynosi niekiedy efekt leczniczy u pacjentów, u których zawiodły TLPD. W dawkach terapeutycznych nie wykazuje istotnego z punktu widzenia klinicznego, działania cholinolitycznego ani też wpływu na przewodnictwo w mięśniu sercowym. Nie stwierdzono interakcji z lekami częściej stosowanymi w medycynie wewnętrznej ani też z lekami psychotropowymi.

Bardziej dyskusyjna jest pozycja klasyfikacyjna *tianeptyny* (leku trójpierścieniowego, pochodnej dibenzotiadiazepiny), która wykazuje wyraźne działanie dopaminergiczne, a jednocześnie wznaga wchłanianie zwrotne serotoniny i prawdopodobnie nasila uwalnianie tej aminy. Jest lekiem stosunkowo nowym, badania, w których działanie tianeptyny porównywano z takimi lekami jak imipramina, amitriptylina, wskazują na leczniczy wpływ w zespołach depresyjnych nerwicowych oraz w dużej depresji bez cech melancholicznych (wg DSM-III). Profil psychotropowy jest pośredni pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi wzmagającymi napęd (wpływ odhamowujący) i działającymi sedatywnie oraz anksjolitycznie.

OGÓLNE ZASADY TERAPII DEPRESJI

Wybór metody leczenia depresji jest decyzją odpowiedzialną i może nastęrczać poważne trudności. Błąd w wyborze leku lub metody terapeutycznej często wiąże się z nieskutecznością leczenia, może powodować niekorzystne zmiany w obrazie klinicznym depresji, a u części chorych łączy się ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa. Przed

rozpoczęciem terapii depresji należy odpowiedzieć na dwa podstawowe pytania: gdzie należy leczyć chorego oraz jaką metodę leczniczą stosować?

Miejsce leczenia

Przy wyborze miejsca leczenia chorego należy uwzględnić zarówno jego stan kliniczny (typ depresji, ryzyko samobójstwa), stopień ryzyka farmakoterapii w związku z zamierzonym wyborem leku (m.in. aktualny stan somatyczny), jak i warunki środowiskowe (opieka rodziny, możliwość utrzymywania częstego kontaktu z lekarzem). Głównym czynnikiem, który powinien ostatecznie rozstrzygać o wyborze miejsca leczenia jest bezpieczeństwo chorego rozpatrywane pod kątem ryzyka samobójstwa i ryzyka farmakoterapii. Zdarza się, że ryzyko to okazuje się znacznie większe u osób z „płytką” depresją, lecz znajdujących się w niekorzystnych warunkach środowiskowych, niż u chorych ze znacznie nasilonym stanem depresyjnym, ale znajdujących się w optymalnych warunkach środowiskowych (m.in. troskliwa, współpracująca z lekarzem rodzina). Na szczególne podkreślenie zasługuje konieczność włączenia w proces leczenia i współodpowiedzialności na losy chorego jego rodziny, zwłaszcza gdy leczenie prowadzone jest w warunkach ambulatoryjnych. Brak takiej współpracy naraża zarówno chorego, jak i lekarza na ryzyko.

Chorym leczonym w warunkach ambulatoryjnych nie należy udostępniać większych ilości leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza trójpierścieniowych, bowiem środki te są używane do realizacji zamiarów samobójczych (rozpiętość pomiędzy dawką leczniczą i toksyczną jest mała). Wśród leków trójpierścieniowych – najwyższe wskaźniki zgonów stwierdzono przy zatruciach dotiepiną, dezipraminą, amitriptyliną, doksepiną, imipraminą, najniższe przy klomipraminie, lopraminie. W fazie aktywnej terapii, gdy ilość leku niezbędnego do zapewnienia jednotygodniowego leczenia jest znaczna, najlepiej aby lek był pod kontrolą rodziny.

Gdy taki warunek nie może być spełniony, bezpieczniejsze mogą okazać się nowsze leki przeciwdepresyjne (selektywne inhibitory wychwytu serotoniny lub nowe I-MAO). W aktywnej fazie leczenia ambulatoryjnego lekarz powinien widzieć pacjenta często (ocena tolerancji leku, możliwość pojawienia się niekorzystnych zmian w obrazie klinicznym depresji, np. lęku, bezsenności, tendencji samobójczych, ocena stanu somatycznego, zwłaszcza stanu narządu krążenia).

Wybór leku przeciwdepresyjnego

Wybór metody leczniczej wymaga dobrej znajomości zarówno przyczyn depresji chorego, jak i dotychczasowego przebiegu choroby oraz aktualnego stanu klinicznego. U części chorych zaburzenia depresyjne ustępują pod wpływem usunięcia ich przyczyn, bez uciekania się do leków tymoleptycznych. Dotyczy to niektórych postaci depresji psychogennych oraz objawowych (np. polekowych) związanych ze schorzeniem somatycznym. W większości przypadków zachodzi jednak potrzeba leczenia biologicznego, a zwłaszcza podawania leków przeciwdepresyjnych. Dotyczy to niemal wszystkich depresji typu endogennej.

Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego niezbędna jest ocena nasilenia osiowych objawów depresji, które są kryterium doboru odpowiedniego leku. Do takich objawów i cech należą:

- obniżenie nastroju (depresja jako objaw) i zaburzenia myślenia typu depresyjnego,
- lęk i niepokój ruchowy,
- zahamowanie psychiczne i ruchowe.

Nader istotne jest również oszacowanie ryzyka samobójstwa.

W tabl. 2 zestawiono w sposób schematyczny (i co z tym wiąże się – uproszczony) przydatność leków przeciwdepresyjnych w różnych postaciach klinicznych depresji.

Tablica 2. Leki przeciwdepresyjne w różnych postaciach klinicznych depresji

Rodzaj zespołów depresyjnych	Postępowanie lecznicze
Depresja prosta Depresja z zahamowaniem (bez lęku, urojeń depresyjnych)	dezipramina dibenzepina fluoksetyna fluwoksamina imipramina moklobemid paroksetyna sertralina tianeptyna
Depresja z natręctwami Depresja z lękiem napadowym	klomipramina fluoksetyna fluwoksamina paroksetyna sertralina
Depresja z dużym niepokojem i lękiem („agitowana”) Ośłupienie depresyjne z urojeniami depresyjnymi Depresja z urojeniami depresyjnymi (zespół Cotarda i in.)	W zależności od stanu klinicznego: ● amitriptylina, trimipramina ● lub leczenie skojarzone: lek przeciwdepresyjny + neuroleptyk ● lub na początku leczenia sam neuroleptyk (lewomepromazyna, pernazyna, chlorprotiksen, sulpiryd) potem dołączyć lek przeciwdepresyjny
Depresja poronna, subdepresja	doksepina fluoksetyna fluwoksamina imipramina moklobemid paroksetyna sertralina tianeptyna

Przy wyborze metody leczenia depresji należy również uwzględnić objawy psychopatologiczne nietypowe dla zespołu depresyjnego, zwłaszcza w kręgu schizofrenii oraz natręctwa.

Do oceny obrazu klinicznego, w tym objawów będących „celem” farmakoterapii, godne polecenia są skale i inwentarze, których stosowanie ułatwia także ocenę przebiegu leczenia (np. *Skala depresji Hamiltona*, *Inwentarz depresji Becka*).

Decyzja o wyborze metody leczniczej, powinna wiązać się z ustaleniem przeciwwskazań do stosowania danego leku. Pominięcie takiej analizy jest jedną z ważniejszych przyczyn niepowodzeń farmakoterapii depresji.

Celowe jest w związku z tym zebranie „wywiadu farmakologicznego”, w tym z zakresu psychofarmakoterapii:

- u chorych, których już leczono lekami psychotropowymi, należy dążyć do ustalenia, które z leków przeciwdepresyjnych dały dobry wynik leczniczy w przeszłości i powtórzyć takie „sprawdzone leczenie”.
- należy ustalić, czy są przeciwwskazania do podawania zamierzonego leku w związku z obserwowanymi poprzednio powikłaniami w czasie jego stosowania.

- należy ustalić, jakie inne leki i z jakich przyczyn chory przyjmuje, niektóre bowiem mogą stanowić przeciwwskazanie do łącznego stosowania ich z określonymi lekami psychotropowymi, inne zaś mogą znosić lub osłabiać działanie przeciwdepresyjne zamierzonego leczenia.

Ze względu na genetycznie uwarunkowany metabolizm niektórych leków, w tym TLPD, niektórzy autorzy zalecają zapoznanie się z wywiadem farmakogenetycznym (dość często obserwuje się skuteczne działanie przeciwdepresyjne tego samego leku u bliskich krewnych).

U chorych z ciężką depresją, nie leczonych dotychczas lekami przeciwdepresyjnymi, należy w pierwszej kolejności stosować podstawowe TLPD o szerokim profilu klinicznym, takie jak: amitriptylina, imipramina, klomipramina (w zależności od obrazu klinicznego zespołu). Leki o węższym zakresie działania należy stosować wówczas, gdy zawiodły podstawowe. Dotyczy to również leczenia skojarzonego, które należy ograniczyć do istotnych wskazań klinicznych.

Zgromadzone w okresie wielu lat obserwacje wskazują, że stany depresyjne występujące w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej wymagają różnego postępowania leczniczego. Odmienności te wynikają z różnego wpływu leków przeciwdepresyjnych na przebieg obu grup zaburzeń efektywnych. Coraz więcej kontrolowanych badań wskazuje, że leki przeciwdepresyjne, niezależnie od ich budowy chemicznej i hipotetycznych mechanizmów działania, przy długoterminowym stosowaniu wywierają profilaktyczne działanie w zaburzeniach afektywnych jednobiegunowych (depresja nawracająca), u części leczonych zapobiegają nawrotom depresji, u innych łagodzą przebieg choroby. W zaburzeniach dwubiegunowych przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest przeciwwskazane, zaś leczenie farmakologiczne depresji wiąże się

z ryzykiem przejścia depresji w manię. Największe ryzyko takiej zmiany występuje przy stosowaniu TLPD o silnym wpływie cholinolitycznym, bezpieczniejsze w tym zakresie są nowe leki przeciwdepresyjne (selektywne inhibitory wychwytu serotoniny i selektywne inhibitory MAO-A), chociaż przejście depresji w manię zdarza się również przy stosowaniu tych ostatnich. W tej sytuacji coraz częściej wyrażany jest pogląd, że należy unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza trójpierścieniowych, w terapii depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, o ile nie ma bardzo istotnych wskazań. W leczeniu łagodnych stanów depresyjnych celowe jest podawanie węglanu litu, a w przypadku nieskuteczności tego środka lub przeciwwskazań – korzystanie z leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji, a potem wczesne wdrażanie postępowania profilaktycznego (węglan litu, karbamazepina lub pochodne kwasu walproinowego).

Zasady stosowania leków przeciwdepresyjnych

Jednym z podstawowych warunków uzyskania efektu leczniczego jest stosowanie dawek, mieszczących się w tzw. „oknie terapeutycznym”. U części chorych zachodzi potrzeba stosowania dawek maksymalnych, u osób w wieku podeszłym stosuje się dawki mniejsze (1/2–2/3 dawki maksymalnej). TLPD stosuje się 2–3 razy dziennie, niektóre ze względu na długi okres biologicznego półtrwania można podawać 1 raz na dobę (zwykle na noc).

W leczeniu zaburzeń afektywnych można wyodrębnić trzy etapy (fazy) postępowania terapeutycznego, mianowicie:

- *leczenie epizodu* (nawrotu) depresyjnego,
- *leczenie podtrzymujące* (utrwalające) uzyskaną poprawę, którego celem jest przeciwdziałanie ponownemu pojawieniu się objawów tego samego epizodu,
- postępowanie, którego celem jest zapobieganie kolejnym nawrotom choroby, a więc *postępowanie profilaktyczne*.

Leczenie epizodu depresyjnego (nawrotu). Leczenie należy rozpocząć od dawek małych (1/4–1/3 dawki terapeutycznej) w tabletkach lub wstrzyknięciach domięśniowych (w zależności od stanu klinicznego i warunków, w jakich jest prowadzone leczenie) i następnie zwiększać do dawki mieszczącej się w tzw. oknie terapeutycznym, która dla większości TLPD mieści się w przedziale 150–200 mg na dobę. Dawkę tę (dobraną indywidualnie) stosuje się do czasu uzyskania istotnej poprawy stanu klinicznego. Przy dobrej reakcji chorego na lek pierwsze przejawy poprawy pojawiają się po 10–14 dniach terapii, zaś pełna poprawa (ustąpienie depresji) po około 4–6 tygodniach. Brak wyraźnych zmian po około 3 tygodniach leczenia jest wskazaniem do zastosowania dawki maksymalnej. Brak efektu terapeutycznego po 6–8 tygodniach kuracji uprawnia do zmiany leku lub metody leczenia. Około 25% chorych z depresją nie reaguje na poszczególne leki przeciwdepresyjne, u osób które przebyły wiele nawrotów depresji odsetek ten jest większy.

Leczenie podtrzymujące (utrwalające). Wieloletnie doświadczenia kliniczne wskazują, że u chorych z jednobiegunowymi zaburzeniami afektywnymi (depresja nawracająca) po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego leczenie należy kontynuować przez dalsze kilka tygodni (w dawkach, które przyniosły efekt lub nieco mniejszych) w celu zapobieżenia ponownemu pojawieniu się objawów lezonego zespołu depresyjnego. U chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi prowadzenie takiego postępowania jest zależne od typu przebiegu choroby: u pacjentów z krótkimi fazami i częstymi nawrotami jest często zbędne, u chorych z nawrotami długimi może okazać się wskazane.

Leczenie profilaktyczne. U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi jednobiegunowymi celowe jest długoterminowe kontynuowanie leczenia za pomocą około połowy skutecznej dawki terapeutycznej lub większej w celu zapobieżenia wystąpieniu następnych faz depresyjnych. U chorych z zaburzeniami dwu-

biegunowymi, jak już mówiliśmy, postępowanie takie jest niewskazane (zwiększone ryzyko pojawienia się manii). W to miejsce, o ile są wskazania, należy stosować węglan litu lub inne leki wykazujące działanie profilaktyczne (karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego).

Odstawienie leków przeciwdepresyjnych. Nagłe przerywanie stosowania leków przeciwdepresyjnych (zarówno TLPD, jak też leków drugiej generacji) może spowodować pojawienie się zaburzeń określanymi mianem „zespołu abstynencyjnego” w postaci złego samopoczucia, bezsenności, lęku, niepokoju ruchowego, bólów głowy, jadłowstrętu, nudności, wymiotów, niekiedy hipomanii.

POSTĘPOWANIE W DEPRESJACH OPORNYCH NA LECZENIE

Szczególną trudność sprawia postępowanie lecznicze w depresjach, w których zawiodły podstawowe leki przeciwdepresyjne. Depresje takie obejmują około 30% ogółu stanów depresyjnych, zaś u dalszych 20–30% chorych wynik leczenia jest niepełny i przez długi czas utrzymują się zaburzenia nastroju, napeędu, snu, zwykle w formie poronnej. Wieloletnie obserwacje wydają się wskazywać, że liczba stanów depresyjnych, w których leki przeciwdepresyjne zawodzą lub nie przynoszą pełnego efektu, wzrasta. Przyczyny tego zjawiska nie są dostatecznie poznane. Stwierdzono, że występuje ono częściej u chorych z wieloletnim przebiegiem choroby i licznymi nawrotami depresji, u których już wielokrotnie stosowano leki przeciwdepresyjne, początkowo z dobrym skutkiem. Lekooporność pojawia się częściej u kobiet. Liczba depresji lekoopornych wzrasta wraz z wiekiem i jest zjawiskiem częstym w wieku podeszłym, dotyczy też częściej osób z poważnymi chorobami somatycznymi.

Nie wszystkie stany depresyjne, w których leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne, należy zaliczać do grupy depresji lekoopornych. Część takich sytuacji wiąże się z niewłaściwym postępowaniem leczniczym, jest to m.in.:

- stosowanie *niewłaściwych leków przeciwdepresyjnych* (ściślej – niewłaściwie dobranych),
- stosowanie *niewłaściwych (najczęściej – zbyt małych) dawek* lub zbyt krótki okres leczenia (u części chorych pełny efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po 6–8 tygodniach leczenia),
- zdarza się, że są to *dawki zbyt duże*, które wywołują nasilone objawy niepożądane, co jest przyczyną przedwczesnego przerwania kuracji (sytuacje takie zdarzają się częściej u chorych w wieku podeszłym w związku z obniżonym metabolizmem leków przeciwdepresyjnych),
- *pomijanie oceny stanu somatycznego i występujących schorzeń* (np. niedoczynność tarczycy), stosowanych w związku z tym leków, które mogą osłabiać lub znosić efekt przeciwdepresyjny (interakcje).

Sprawie postępowania leczniczego w depresjach niewrażliwych na współczesne metody terapii poświęcono wiele prac przeglądowych i koncepcyjnych. Do najważniejszych i udokumentowanych zasad postępowania w takich sytuacjach należą:

- ◆ *Ponowna analiza (weryfikacja) dotychczasowego rozpoznania*, przyczyn depresji, określenie przebiegu choroby afektywnej, długości nawrotów i skutecznych w przeszłości leków. Część stanów depresyjnych, w których zawodzi farmakoterapia – to depresje psychogenne lub „endoreaktywne”, podtrzymywane przez czynniki psychogenne, zwłaszcza niekorzystne warunki środowiskowe. Oddziaływanie w tym zakresie może przynieść istotną zmianę stanu klinicznego.
- ◆ *Optymalizacja dotychczasowego postępowania leczniczego* dotyczy w szczególności

gólności wielkości stosowanych dawek (które często są zbyt małe). Wskazane jest oznaczenie poziomu leku przeciwdepresyjnego we krwi. Jeżeli takich pomiarów nie można wykonać, należy podwyższyć dawkę do maksymalnej (o ile nie ma przeciwwskazań somatycznych). Należy również wydłużyć okres stosowania leku do 6–8 tygodni.

- ◆ *Zmiana leku*. U chorych, którzy w obecnej fazie depresyjnej nie otrzymywali TLPD – należy zastosować jeden z podstawowych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (najlepiej powtórzyć kurację, która była skuteczna w przeszłości), u osób które w aktualnym nawrocie choroby już otrzymywały lek(i) z tej grupy należy zastosować jeden z leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji (SI-5HT, SI-MAO). Liczni autorzy zwracają uwagę, że stosowanie więcej niż dwóch kuracji TLPD w tym samym nawrocie rzadko kończy się sukcesem. Jeżeli jednak decydujemy się na zastosowanie drugiego z rzędu TLPD, celowy jest wówczas wybór klomipraminy, której mechanizm działania istotnie różni się od innych TLPD.
- ◆ Zastosowanie jednej z metod potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego.
 - ⇒ Do najlepiej udokumentowanych należy *dołączenie węglańca litu* do prowadzonej już kuracji TLPD (optymalny poziom litu we krwi 0,4–0,8 mEq/l, czas stosowania takiej kuracji złożonej, nie krótszy niż 3 tygodnie). Łączenie litu z SI-5HT wymaga dużej ostrożności, w związku z możliwością dużej potencjalizacji działania serotonergicznego i ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego.
 - ⇒ Metodą zupełnie bezpieczną i niekiedy skuteczną jest zastosowanie w toku kuracji TLPD lub SI-5HT kilku *bezsennych nocy* (w tygodniu dwie bezsenne noce).

- ⇒ Zastosowanie *TLPD we wlewach dożylnych*. Do tego celu nadają się preparaty TLPD przeznaczone do podawania drogą dożylną (m.in. Anafranil, Moprotylina).
- ⇒ Zastosowanie *elektrowstrząsów* (jeżeli są istotne wskazania, kuracje tę można zastosować w każdym etapie choroby).
- ⇒ U chorych leczonych przez dłuższy czas (są to niekiedy miesiące a nawet lata), a których stan kliniczny na to pozwala, celowe jest *przerwanie stosowania leków przeciwdepresyjnych* na okres co najmniej 2 tygodni (obowiązuje stopniowa redukcja dawki). U niektórych osób taka przerwa wiąże się z poprawą stanu klinicznego, niekiedy znaczną.

Opisywane w piśmiennictwie inne sposoby leczenia depresji „lekoopornych”, takie jak łączne stosowanie TLPD i IMAO, IMAO i tryptofanu, TLPD i hormonów płciowych, hormonów tarczycy, TLPD i amfetaminy – są metodami o nie sprawdzonej skuteczności (mała liczba leczonych chorych, wyniki badań sprzeczne) i bezpieczeństwie.

Na zakończenie tego opracowania przypomnieć warto kilka podstawowych zasad, które są nieodzownym warunkiem skutecznej pomocy choremu depresyjnym.

Chorego z depresją nie wspiera:

- lekceważenie jego dolegliwości, zalecanie, aby „nie histeryzował i wziął się w garść”,
- wyniosła postawa, enigmatyczne wypowiedzi i informacje przekazywane choremu,
- brak zaufania, zauważany przez pacjenta brak kompetencji lekarza.

Pozytywnym wynikiem farmakoterapii depresji służy:

- cierpliwość i wyrozumiałość lekarza w kontakcie z chorym (co wcale nie oznacza akceptacji jego depresyjnych ocen), uważne zapoznanie się z jego problemami, skargami,
- zapewnienie o realnych szansach ustąpienia stanu depresyjnego w związku ze stosowanym leczeniem,
- rzetelne i umiejętne informowanie o przebiegu farmakoterapii, szybkości i działania leków przeciwdepresyjnych, o występujących objawach ubocznych,
- pomoc choremu w nabywaniu wiadomości o jego chorobie, w dostosowaniu funkcjonowania do aktualnych możliwości wynikających z obecności depresji, w identyfikowaniu wczesnych objawów nawrotu, informowaniu o realnych szansach przeciwdziałania nawrotom (profilaktyka).

PIŚMIENICTWO

W artykule wykorzystano fragmenty następujących prac autora, w których zamieszczone jest również obszerne piśmiennictwo:

1. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne. W: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1966, 390–476.
2. Pużyński S.: Pozycja leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania w terapii depresji. W: Vetulani J. (red.): *Teoria i praktyka leczenia depresji*. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 1996, 3–24.
3. Pużyński S.: *Leki psychotropowe*. Springer – PWN, Warszawa 1996.
4. Pużyński S.: *Depresje i zaburzenia afektywne*. PZWL, Warszawa 1996.