

PSYCHIATRIA

Czym leczyć depresję w

Wybór najodpowiedniejszego dla pacjenta leku przeciwdepresyjnego zależy od wielu czynników. Podstawą jest dominująca psychopatologia, mechanizm działania antydepresantu oraz możliwe interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego.

– W przypadku pacjenta ze współchorobowością wybór jest trudny i obarczony ryzykiem. Analiza korzyści i ryzyka pozwala psychiatrze dopasować antydepresant do farmakoterapii stosowanej z powodu chorób somatycznych oraz przewidzieć potencjalne interakcje. Łączenie leków przeciwdepresyjnych, jeśli jest konieczne, powinno być ukierunkowane na komplementarność receptorową – wyjaśnia dr n. med. Piotr Wierziński, psychiatra.

Depresja nie jest chorobą jednorodną, istnieje wiele jej fenotypów, co utrudnia terapię. – Z jednej strony są klasyczni neurotycy, którzy mają głównie zaburzenia lękowe z somatyzacją i towarzyszącym dość umiarkowanym obniżeniem nastroju. Na drugim biegunie znajdują się melancholicy z anhedonią i znacznym obniżeniem napędu. Między nimi są osoby z „czystą” depresją, dość rzadko rozpoznawaną, i depresją mieszaną – ci pacjenci albo nadmiernie śpią, albo mają zaburzenia koncentracji uwagi, tzw. gonitwę myśli. Potrafią dość dobrze, płynnie mówić przy jednoczesnym okazywaniu dziwnego nastroju – wyjaśnia dr Wierziński.



Fot. iStockphoto

Wśród leków antydepresyjnych najpopularniejsze są selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu serotoniny blokujące receptor serotoninowy (SARI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI).

Citalopram (SSRI) jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: r-citalopramu i s-citalopramu, które różnią się właściwościami farmakologicznymi. R-citalopram nie hamuje transportera serotoniny, działa antyhistaminowo, a więc nieco wyciszająco. S-citalopram hamuje wychwyt zwrotny serotoniny. Citalopram w porównaniu z innymi antydepresantami cechuje się małym ryzykiem interakcji, co wynika z niskiego potencjału hamowania układów enzymatycznych CYP450, oraz mniejszym wiązaniem z białkami krwi (poniżej 80 proc.). Stosowany w standardowych, zarejestrowanych dawkach nie powoduje istotnego zagrożenia kardiologicznego. Przeprowadzono dużo badań dotyczących jego stosowania w depresji po udarze mózgu, w których szybciej niż inne SSRI redukował objawy depresji. Może być użyteczny zarów-

no u chorych młodszych, jak i w wieku podeszłym oraz u osób, które z powodu chorób towarzyszących stosują politerapię. Wydaje się, że pacjenci depresyjni z dominującymi objawami psychopatologicznymi, takimi jak nasilony lęk, nadmierne pobudzenie, drażliwość czy impulsywność, mogą odnieść największe korzyści z terapii citalopramem.

Escitalopram (SSRI) jest dwukrotnie mocniejszy od citalopramu. Wywołuje anhedonię polekową, zwaną też polekowym stępieniem emocjonalnym czy indyferencją. – Kiedy potrzebne jest wypłylenie emocjonalne, u niektórych pacjentów anhedonia polekowa może być korzystna. Znieczulenie emocjonalne powoduje, że pacjent nabiera dystansu do nasilonego stresu – mówi dr Wierziński. Escitalopram stosuje się u pacjentów z depresją, której towarzyszą duże nasilenie lęku oraz ruminacje myślowe. Jak pokazały badania, u ok. 10 proc. chorych po escitalopramie może wystąpić bradykardia. Jednak w jednym z badań wykazano brak różnic pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego między escitalopramem podawanym w dawce 10 mg na dobę a placebo.

Sertralina (SSRI) jest lekiem lubianym przez psychiatrów, którzy stosują go w dużej depresji (MDD), lęku napadowym, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) i zespole stresu pourazowego (PTSD). – Sertralina wpływa na transporter dopaminowy – efekt kliniczny jest prawie niewidoczny, ale niektórzy pacjenci



Fot. Termedia

”

Dr Piotr Wierziński: Łączenie leków przeciwdepresyjnych, jeśli jest konieczne, powinno być ukierunkowane na komplementarność receptorową

dobie COVID-19

Elżbieta Iwońska

”

Dr Piotr Wierziński: *Z jednej strony są klasyczni neurotycy, którzy mają głównie zaburzenia lękowe z somatyzacją i towarzyszącym dość umiarkowanym obniżeniem nastroju. Na drugim biegunie znajdują się melancholicy z anhedonią i znacznym obniżeniem napędu.*

Między nimi są osoby z „czystą” depresją i depresją mieszaną

odczuwają jej działanie aktywizujące. Sertraliny nie łączy się z tramadolem, fluoksetyną, warfaryną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, dziurawcem, klozapiną – przypomina dr Wierziński. Na podstawie licznych badań uważa się, że jest to najbezpieczniejszy SSRI dla pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Trazodon (SARI) często dodawany jest do innych leków w dawkach nieprzeciwdepresyjnych, ponieważ przez blokadę receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} powoduje zmniejszenie skutków niepożądanych wynikających z działania serotoniny, poprawia tolerancję SSRI i SNRI. Ponadto blokuje receptory: histaminowy H₁ oraz adrenergiczne – α₁ i α₂. Trazodon ma mechanizm wielofunkcyjny, zależny od dawki. Mała dawka (25–150 mg) ma działanie nasenne, większa (150–400 mg) jest dawką antydepresyjną, bo pozwala na zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny. Jest to lek dla pacjentów z depresją z lękiem i bezsennością, zaburzeniami metabolicznymi i dysfunkcjami seksualnymi. Ma też wskazania do leczenia otępienia i jego objawów behawioralnych. Warto pamiętać, że działanie nasenne trazodonu pojawia się już na początku przyjmowania leku.

Paroksetyna (SSRI) wskazana jest w MDD, OCD, zespole lęku napadowego (PD), agorafobii, chorobie afektywnej sezonowej (SAD), PTSD, zespole lęku uogólnionego (GAD), a także w natręctwach. Ma kilka

działań niepożądanych, które powodują, że z reguły nie jest lekiem pierwszego rzutu. Są to m.in. lęki, bóle głowy, spłycenie snu, może odpowiadać za dysfunkcje seksualne, ale za to stwarza najmniejsze ryzyko hipernatremii. Po przerwaniu stosowania daje objawy z odstawienia.

Fluoksetyna i fluoksamina (SSRI). Fluoksetyna zwiększa poziom benzodiazepin, β-adrenolityków, cyklosporyny. Nie należy jej łączyć z inhibitorami monoamino-oksydazy. Ma nieco mniejszą skuteczność niż inne leki przeciwdepresyjne, dlatego stosowana jest raczej u pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, bulimią. Zdaniem dr. Wierzińskiego częściej niż inne SSRI wywołuje agitację i niepokój. Fluoksamina hamuje transporter noradrenaliny NAT. Jest to dobry lek w OCD i depresji psychotycznej.

Duloksetyna (SNRI) działa 106 razy mocniej w zakresie wiązania do transporterów serotoniny niż wenlafaksyna, także 331 razy mocniej w zakresie wiązania do

transportera noradrenaliny. Eliminacja następuje w wątrobie. Palenie papierosów zmniejsza stężenie duloksetyny o 50 proc. Lek jest skuteczny w epizodzie dużej depresji. – *Z duloksetyną, obok wortioksetyny, przeprowadzono najwięcej badań u pacjentów po 65. roku życia. Jest ona skuteczna w zakresie depresji, redukuje ból oraz poprawia funkcje poznawcze – przypomina dr Wierziński.*

Wenlafaksyna (SNRI) ma trójmediatorowy mechanizm działania. – *Skuteczność wenlafaksyny jest zależna od dawki, podobnie jest z duloksetyną. Mniejsze dawki działają bardziej jak SSRI – hamują wychwyty zwrotne serotoniny, dopiero dawka 375 mg na dobę wpływa ewidentnie na blokadę transportera dopaminy i noradrenaliny. Im bardziej eskalujemy dawki wenlafaksyny, tym więcej wyłapujemy transporterów. 87 proc. tego leku jest eliminowane przez nerki, co jest ważne w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek – mówi dr Wierziński. Wenlafaksyna podobnie jak duloksetyna ▶*



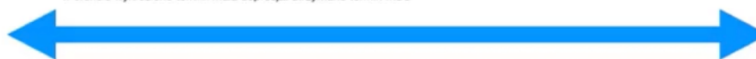
PAP/Pawel Supernak

Dr n. med. Sławomir Murawiec
psychiatra, rzecznik Polskiego
Towarzystwa Psychiatrycznego

W dobie COVID-19 mam takie spostrzeżenie, że zalecam wyższe dawki leków i częściej niż dotąd stosuję skojarzenia. Dotyczy to zarówno SSRI (najczęściej stosowanych escitalopramu, sertraliny, ale także innych), SNRI (wenlafaksyny i duloksetyny), jak i pregabaliny. Łączę SSRI i SNRI z pregabalina. Pregabalina wzmacnia działanie przeciwlękowe i co ważne – jest ono szybkie.

czy depresja to jedna choroba?

- koncepcja depresji ewoluowała od redukcjonistycznej jednolitej teorii do modelu wielowymiarowego, który łączy teorie psychologiczne depresji z biologicznymi
- jest to zaburzenia niejednorodne – raczej należy depresję traktować jako pewne spektrum zaburzeń - kontinuum afektywne.
- koncepcja dużej depresji to pewien kompromis - powstał w czasie powstawania DSM-III
- „mała depresja” - czysta i neurotyczna, „DUŻA DEPRESJA” - postać mieszaną i melancholia
- w efekcie wykreślono termin mała depresja, utrzymano termin MDD



depresja neurotyczna
Łagodna w objawami
Lękowymi
Lęk na pierwszym planie
objawy somatyczne
Większa wrażliwość
na egzogenne bodźce
Stresogenne
Przewlekła,
Obniżenie nastroju nie
dochodzi do ciężkiego

depresja czysta
„vanilla depression”
mniejsze nasilenie
Lęku
Dość dobre funkcjono-
wanie społeczne
Nastroj obniżony
Do umiarkowanego
Bez cech neurotyzmu

Depresja mieszaną
typowe objawy depresji
z cechami atypowości
lub hipamaniaikalnymi
w bad. NIMH STEP BD
takie epizody częściej w BP
Najcz. Wyst. gonitwa
Myśli, zab. Koncentracji
Uwagi, przyspieszona
mowa
Dość dobra aktywność?

depresja melancholiczna
Zaburzone znacznie rytmy
dobowe, znacznie nasilone
Objawy, anhedonia,
znaczące obniżenie napędu
Areaktywność, brak lęku
ryzyko suicydalne



Murawiec, Wierziński, Depresja 2016, ViaMedica

PSYCHIATRIA



Fot. Zx istockphoto

► może wpływać na ciśnienie tętnicze krwi, u niewielkiego odsetka chorych może powodować jego wzrost. Stosowanie wenlafaksyny nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z fluoksetyną i citalopramem. Wenlafaksyna wykazuje większą skuteczność kliniczną w depresji od SSRI, ale też więcej pacjentów rezygnuje z tego leku z uwagi na działania niepożądane.

Pregabalina (GABA) jest lekiem pierwszego rzutu w lęku uogólnionym (GAD), obok SSRI oraz wenlafaksyny i duloksetyny, a także w bólu neuropatycznym. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami, pregabalina może być stosowana w terapii GAD jako leczenie pierwszego rzutu na równi z lekami przeciwdepresyjnymi (SSRI, SNRI). Jej skuteczność zarówno w fazie ostrej, jak i w zapobieganiu nawrotom została potwierdzona w wielu badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Szczególną zaletą pre-

”

Wśród leków antydepresyjnych najpopularniejsze są selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu serotoniny blokujące receptor serotoninowy (SARI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)

gabalin jest wykazana w wielu badaniach szybkość osiągnięcia zadowalającego efektu anksjolitycznego. Podczas gdy w przypadku SSRI czas ten wynosi przeciętnie kilka tygodni, pregabalina redukuje nasilenie lęku w ciągu zaledwie kilku godzin. Przewaga pregabaliny nad innymi lekami przeciwlękowymi i przeciwdepresyjnymi przejawia się w bardzo dobrej tolerancji oraz braku istotnych klinicznie interakcji lekowych. Pregabalina jest używana do poprawy architektury snu i odzwyczajania pacjentów od benzodiazepin. Istnieją wczesne doniesienia o możliwym zastosowaniu pregabaliny w terapii zespołu zależności alkoholowej.

Mianseryna należy do grupy leków czteropierścieniowych (LPD), które działają tylko receptorowo i nie wpływają na transport zwrotny monoamin. Podobnie jak mirtazapina jest to lek noradrenergiczny, nieco mniej serotoninowy. Mianseryna dość często stosowana jest u osób w wieku podeszłym, jest bezpieczniejsza kardiologicznie, wywołuje mniej działań niepożądanych od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), ale nasila działanie leków hipotensyjnych. Istotne klinicznie działania niepożądane to senność (czasami potrzebna), wzrost masy ciała, niedociśnienie, obrzęki.

Mirtazapina (LPD) to kolejny lek noradrenergiczny i specyficznie serotoniner-giczny. Działania niepożądane to zwiększenie apetytu, sedacja, zawroty głowy. Jako lek receptorowy powoduje mało działań niepożądanych w zakresie nieprawidłowych krwawień, hiponatremii, hiperprolaktynemii. Zaczyna działać szybciej niż SSRI. W mniejszych dawkach działa bardziej sedatywnie, w większych – noradrenergicznie.

Inhibitory MAO (inhibitory monoamino-oksydazy), czyli moklobemid, selegilina i rasagilina, wciąż są ciekawą alternatywą dla leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, kiedy te okazują się mało skuteczne lub nie są tolerowane. – *Wady inhibi-*

torów MAO to zawroty głowy, spadki ortostatyczne ciśnienia, bezsenność i zaburzenia funkcji seksualnych, ale zmiana pory podawania na wieczór zmniejsza ryzyko bezsenności – mówi dr Wierziński.

Wortioksetyna to lek przeciwdepresyjny o wielofunkcyjnym mechanizmie działania, który obejmuje hamowanie transportera serotoniny, częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} oraz antagonizm wobec receptorów 5-HT_{3A} i 5-HT₇. Lek ten ma dobrze udokumentowaną skuteczność przeciwdepresyjną w leczeniu zarówno krótkoterminowym, jak i długoterminowym. Profil działań ubocznych wortioksetyny może być lepszy niż w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych (głównie duloksetyny i wenlafaksyny). Uwagę zwraca korzystny wpływ wortioksetyny na zaburzenia poznawcze, który może być niezależny od jej działania przeciwdepresyjnego. Ponadto w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi wortioksetyna cechuje się dobrym profilem tolerancji w zakresie funkcji seksualnych oraz nie wpływa istotnie na masę ciała i inne parametry metaboliczne.

Agomelatyna jest agonistą receptorów melatonergicznym MT₁ i MT₂, antagonistą receptorów 5-HT_{2C}. Zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, zwłaszcza w korze czołowej, nie wpływa natomiast na zewnątrzkomórkowe stężenie serotoniny. Lek oddziałuje na resynchronizację rytmów dobowych. Nie powoduje dysfunkcji seksualnych, nie wpływa na zjawisko anhedonii polekowej. Palenie zmniejsza biodostępność agomelatyny, ponieważ indukuje CYP1A2 (u palącego dawka 50 mg na dobę). Producent zaleca kontrolę parametrów wątrobowych. Efektywność agomelatyny jest porównywalna z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Ma też działanie przeciwlękowe, ale nie przełożyło się to na rejestrację leku. Wskazana dla pacjentów z epizodem depresji z anhedonią, nowo zdiagnozowaną depresją z zaburzonym rytmem dobowym, dla osób obawiających się dysfunkcji seksualnych. – *Ja dodaję agomelatynę do sertraliny i wenlafaksyny. Poprawiam w ten sposób tolerancję leków, ale też niweluję zjawisko anhedonii polekowej – wyjaśnia dr Wierziński.*

Bupropion jest inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy. Nie wpływa na transport serotoniny. Zalecany u pacjentów depresyjnych z dysfunkcjami seksualnymi, nadwagą, anergią (stan zaniku inicjatywy i energii życiowej), anhedonią. Raczej nie jest wskazany u chorych z bulimią, z bezsennością, drażliwością i pobudzeniem.

Tekst powstał na podstawie webinarium: Psychiatria w dobie COVID-19 w pytaniach i odpowiedziach – część II

