

Marek Krzystanek, Ryszard Wiaderkiewicz

DEPRESJA

- podstawowe
informacje o chorobie
i stosowanych lekach



Marek Krzystanek, Ryszard Wiaderkiewicz

Depresja - podstawowe informacje o chorobie i stosowanych lekach

Warszawa 2022

CIOP  **PIB**

Depresja - podstawowe informacje o chorobie i stosowanych lekach

Depresja jest chorobą cywilizacyjną ludzkości, określaną jako epidemia 21 wieku. Jest jednym z najczęstszych problemów medycznych we współczesnym społeczeństwie i jednym z głównych przyczyn inwalidztwa (1). Ocenia się, że za 8 lat depresją będzie drugą przyczyną niepełnosprawności człowieka po chorobach układu krążenia. Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na depresję choruje na świecie około 100 milionów ludzi (2). Choroba ta jest niestety ciągle słabo rozpoznawana. Depresja to jedno z najczęstszych zaburzeń psychicznych w populacji ogólnej. Jego częstość ocenia się na 10-15 na 100 osób! W Polsce ocenia się, iż na depresję choruje 5-11% populacji. Szczyt zachorowań na depresję przypada na 40-50 rok życia, a więc w okresie pełnej aktywności zawodowej, jednak chorują również nastolatki i osoby starsze. Po 65 roku życia ocenia się, że na depresję cierpi 1 na 5 osób. Częstość depresji jest dwukrotnie większa u kobiet (1).

Każda próba zwiększenia skuteczności leczenia depresji i poprawy jakości codziennego funkcjonowania może być związana ze znaczą poprawą zdrowia społeczeństwa. Wspomaganie procesu leczenia farmakologicznego pacjentów depresyjnych może zwiększyć skuteczność terapii biologicznej. Ponieważ skuteczność terapii farmakologicznej ocenia się na 60%, stąd wykazanie skuteczności edukacji jest metodą polepszenia stanu zdrowia społeczeństwa. Edukacja medyczna prowadzona nie tylko w stosunku do pacjenta jak również w stosunku do rodziny może przyczynić się do upowszechnienia wiedzy na temat depresji w rodzinie co może z jednej strony pomóc w walce ze stygmatyzacją pojęciem choroby psychicznej w społeczeństwie a z drugiej strony przyczynić się do większego zrozumienia problemu w rodzinie pacjenta i usprawnienia procesu leczenia pacjenta depresyjnego przez zaangażowanie w ten proces najbliższych. W Polsce ocenia się, że lekarz rodzinny przeciętnie rozpoznaje depresję jedynie u co piątej osoby chorej. Stąd potrzeba edukacji rodzin i pacjentów na temat objawów depresji oraz sposobów radzenia sobie z nimi.

Depresja to zaburzenie psychiczne, którego charakterystycznym objawem jest obniżenie nastroju. Według dziesiątej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ang. International Classification of Diseases, ICD-10) głównymi objawami zaburzeń depresyjnych są: a/ obniżony nastrój trwający przez większą część dnia dłużej niż dwa tygodnie i nie podlegający wpływowi

wydarzeń zewnętrznych, b/ utrata zadowolenia i zainteresowań, czyli anhedonia i apatia oraz c/ zmniejszenie lub brak energii życiowej, czyli anergia. Dodatkowo w obrazie klinicznym depresji mogą wystąpić: poczucie winy, obniżenie samooceny, zaburzenia koncentracji uwagi, obniżenie lub przyśpieszenie aktywności ruchowej i psychoruchowej, myśli o śmierci lub samobójstwie, próby samobójcze, zaburzenia snu oraz zaburzenia łaknienia. W ciężkich stanach depresyjnych u pacjentów obserwuje się ponadto objawy psychotyczne (najczęściej jako urojenia depresyjne, hipochondryczne, prześladowcze i ksobne) lub osłupienie (stupor).

Wśród wielu objawów depresyjnych, takich jak przygnębienie, drażliwość, zubożenie, apatia, osłabienie motywacji czy spadek energii życiowej znajdują się również zaburzenia funkcji poznawczych. W zależności od nasilenia depresji mogą one być mniej lub bardziej nasilone. W łagodnych stanach depresyjnych zaburzenia dotyczą zwykle koncentracji uwagi. W ciężkich stanach depresyjnych zaburzone są liczne funkcje poznawcze, najczęściej pamięć i uwaga. W ciężkiej depresji zaburzenia pamięci i myślenia mogą być tak nasilone, że obraz depresji przypomina otępienie w chorobie Alzheimera. Taką postać depresji nazywa się otępieniem rzekomym. Nie jest to prawdziwe otępienie, ponieważ objawy ustępują po skutecznym leczeniu depresji.

Zaburzenia depresyjne mogą mieć różnorodny charakter. Wyróżnia się zaburzenia endogenne, reaktywne oraz na podłożu organicznym (tj. czynnościowych zaburzeń pracy mózgu lub zaburzeń spowodowanych uszkodzeniem tkanki mózgowej). W zależności od etiologii depresji, jej nasilenia i obrazu klinicznego stosuje się różne sposoby jej leczenia.

Depresja bardzo często nie jest jedynym schorzeniem, na które cierpi pacjent. U większości z nich występują również inne schorzenia psychiatryczne. Ocenia się, że u dwóch trzecich pacjentów depresyjnych występują też inne zaburzenia psychiczne, takie jak zaburzenia lękowe, nadużywanie bądź uzależnienie od alkoholu i narkotyków albo zaburzenia osobowości. Współwystępowanie tych schorzeń może utrudniać i komplikować leczenie samej depresji.

Epizody depresji trwają zwykle około 6 miesięcy. Niestety, do 25% osób może doświadczać depresji trwającej nawet 1 rok. Kiedy depresja nawraca trwa zwykle krócej, tj. od 1-4 miesięcy. U 1-2 chorych na 10 objawy depresji mogą być przewlekłe i utrzymywać się dłużej niż 2 lata. U ponad połowy osób, cierpiących na depresję choroba nawraca, jednak nie udało się ustalić, jakie czynniki na to wpływają i u kogo można się spodziewać nawrotów. Zauważono jedynie, iż jeżeli nawrót następuje szybko po pierwszym epizodzie, epizodów choroby może być więcej w czasie życia. Ryzyko nawrotu jest większe, jeżeli w okresie po wyleczeniu depresji, nadal utrzymują się przewlekłe pojedyncze objawy depresyjne. Do objawów tych zalicza się np.

zaburzenia snu, lęk, zaburzenia seksualne i zmęczenie czy też objawy fizyczne lęku, takie jak bóle głowy.

Ocenia się, że myśli samobójcze występują aż u 60% osób z depresją. W tym miejscu należy podkreślić niezwykle ważną rolę rodziny i najbliższego otoczenia pacjenta depresyjnego. Depresja zmienia sposób postrzegania rzeczywistości, nakłada na oczy czarne, melancholiczne okulary, których nie da się zdjąć. Chory nie potrafi zobaczyć, że może być lepiej, wszystko dla niego jest beznadziejne, szare i przygnębiające. Jeżeli otoczenie chorego zauważy myśli samobójcze u swoich bliskich chorujących na depresję, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Pamiętajmy, że 15-25% osób chorujących na depresję kończy życie w wyniku próby samobójczej!

Depresja częściej występuje u kobiet. Częściej chorują na nią osoby żyjące samotnie (wolni lub rozwiedzeni, wdowcy). Czynnikiem ryzyka jest również rodzinne występowanie depresji. Należy zwrócić uwagę na częste występowanie depresji w okresie ciąży i po porodzie. W czasie ciąży ryzyko wystąpienia depresji jest największe w ostatnich 3 miesiącach ciąży, natomiast po porodzie okres największego ryzyka rozciąga się na pierwsze pół roku.

Cechy epizodu depresji, które są związane z lepszą prognozą co do wyleczenia to: nagły początek choroby, brak przyczyn reaktywnych (zewnątrzpochodnych, stresopochodnych) i młodszy wiek zachorowania. Gorszą prognozę może mieć depresja zaczynająca się podstępnie, depresja nerwicowa, depresja w podeszłym wieku, utrzymywanie się pojedynczych niedoleczonych objawów depresji po okresie leczenia, współwystępowanie uzależnień oraz brak wsparcia ze strony rodziny.

Podstawowe formy terapii depresji to leczenie biologiczne (m.in.: farmakoterapia, elektrosejstoterapia, fototerapia) oraz różne formy psychoterapii. Niezależnie od postaci depresji pierwszo- lub drugoplanową rolę w jej leczeniu odgrywają leki przeciwdepresyjne (tymoleptyki). Współczesne tymoleptyki działają głównie poprzez wpływ na układy przekąźnictwa noradrenergicznego (NA), serotonergicznego (5-HT) i dopaminergicznego (DA). Ze względu na mechanizm działania leki te dzieli się na następujące grupy:

a. leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyty zwrotne monoamin:

- nieselektywne inhibitory wychwyty noradrenaliny, serotoniny i w małym stopniu dopaminy; do grupy tej należą trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD); w obrębie tej grupy znajdują się leki silniej wpływające na wychwyty zwrotne noradrenaliny (np. dezipramina i nortriptylina), leki o zrównoważonym wpływie na dopaminergiczny wychwyty zarówno noradrenaliny jak i serotoniny (m.in. amitriptylina) jak i leki, które w preferencyjny sposób wpływają na wychwyty serotoniny (klomipramina),

- selektywne inhibitory wychwytu noradrenaliny i serotoniny (NSRI); w grupie tej znajdują się wenlafaksyna i milnacipram,
 - inhibitory wychwytu noradrenaliny (NRI); należą tutaj wiloksazyna i bardziej od niej selektywna reboksetyna,
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI); jest to duża grupa leków z których najbardziej selektywnym jest citalopram, a najsilniejszym – paroksetyna,
 - inhibitory wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny (DNRI); jedynym przedstawicielem, zarejestrowanym w Polsce jest bupropion.
- b. leki wykazujące powinowactwo do receptorów noradrenergicznych i serotoninergicznych; przedstawicielami tej grupy jest mianseryna oraz jej pochodna – mirtazapina,
 - c. leki zwiększające wychwyt zwrotny serotoniny; lekiem o tym nietypowym mechanizmie działania jest tianeptyna,
 - d. leki blokujące aktywność monoaminoooksygenazy typu A (MAO-A); ze względu na bezpieczeństwo stosowania w klinice depresji stosuje się głównie selektywne i odwracalne inhibitory MAO-A (RIMA) (np. moklobemid); MAO-A w małym stopniu odpowiada również za rozkład DA, stąd jej hamowanie zwiększa ilość tego neuroprzekaźnika w synapsie,
 - e. inne leki, np.: neuroleptyki o działaniu przeciwdepresyjnym (tzw. tymoneuroleptyki).

Mechanizm powstawania depresji nie jest znany. Od kiedy w 1965 roku Bunney, Davis i Schildkraut zaproponowali koncepcję deficytu przekazywania noradrenergicznego w OUN, dokonano wielu przełomowych odkryć. Przemawiają one za wieloczynnikowym patomechanizmem zaburzeń depresyjnych (3). Leki przeciwdepresyjne, które działają na układy monoamin (NA, 5-HT i DA) mają niezadawalającą skuteczność kliniczną. Ocenia się, iż TLPD powodują poprawę u około 70% osób chorujących na depresję. Jest to jedynie 30% większa skuteczność niż działanie placebo; pozostałe 30% pacjentów, u których TLPD są nieskuteczne, potrzebuje stosowania innych strategii leczenia depresji (elektrosejmoterapia, terapia wielolekowa, deprivacja snu, fototerapia i inne). Niepełna skuteczność znanych LPD wymusza poszukiwanie leków o innych mechanizmach działania.

W działaniu leków przeciwdepresyjnych można wyróżnić fazę szybką i wolną. Faza szybka polega na występowaniu zmian biochemicznych w synapsach w momencie, kiedy dociera do nich lek. Zmiany te polegają na zwiększeniu się ilości neuroprzekaźnika w synapsie lub łączenia się leku z receptorem. Klinicznie faza ta nie powoduje ustąpienia objawów przeciwdepresyjnych. Działanie tymoleptyczne pojawia się dopiero w fazie wolnej działania LPD, zwykle ma to miejsce w drugim lub trzecim tygodniu leczenia depresji. Wydaje się więc, że mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest związany bardziej ze zmianą reaktywności i/lub gęstości receptorów

niż deficytem przekazywania synaptycznego. Nadal nie wiadomo jaki jest związek pomiędzy pierwotnym efektem leku (faza szybka działania) i wywoływanymi przez niego zmianami adaptacyjnymi receptorów (faza wolna).

Vetulani i Sulser (5) byli pierwszymi, którzy wykazali, że przewlekła, a nie krótkoterminowa podaż LPD powoduje zmniejszenie aktywności cykazy adenylationowej. Częściowo za efekt ten odpowiada zmniejszenie liczby i reaktywności receptorów adrenergicznych typu β (regulacja „w dół”). Przyjmuje się, iż efekt ten jest spowodowany zwiększeniem wewnątrzsynaptycznego stężenia noradrenaliny pod wpływem leków przeciwdepresyjnych i następczej adaptacji tych receptorów.

Regulację „w dół” receptorów β wywołują wszystkie TLPD; nie powodują jej np. citalopram, milnacipram, fluoksetyna i mianseryna. Obecnie wiadomo, że regulacja „w dół” receptorów β nie ma związku z działaniem przeciwdepresyjnym LPD. Efekt przeciwdepresyjny LPD jest związany ze zmianami w wielu układach receptorowych. Wykazano je w układach monoaminergicznym, GABA-ergicznym i glutaminianergicznym jak również w receptorach dla kortykoliberyny, receptorach muskarynowych (M) i innych. Poza wspomnianymi receptorami noradrenergicznymi β zmianom adaptacyjnym ulegają również inne układu NA, tj. receptory α_1 i α_2 . Niektóre leki przeciwdepresyjne (np. imipramina) mogą powodować zmniejszenie wrażliwości receptorów α_2 -adrenergicznych i przez to nasilić transmisję noradrenergiczną. Lepiej udokumentowane są zmiany w zakresie receptorów α_1 . Zjawisko regulacji „w górę” tych receptorów wywołują TLPD (np. imipramina, amitriptylina), jak również mianseryna, mirtazapina, maprotylina, milnacipram, wenlafaksyna i citalopram. Niewyjaśniony jest udział α_1 -adrenergicznej regulacji „w górę” w działaniu LPD.

Działanie leków przeciwdepresyjnych na receptory 5-HT nie jest jednoznacznie określone. Wiadomo natomiast, że przewlekłe podawanie TLPD, SSRI i inhibitorów MAO powoduje nasilenie neuroprzekazywania w układzie serotonergicznym. Liczba znanych podtypów receptora 5-HT wynosi obecnie 14. Leki przeciwdepresyjne podawane wielokrotnie mają różnokierunkowy wpływ na gęstość receptorów 5-HT_{1A} lub wcale jej nie zmieniają. Wyniki wielu prac wskazują, iż SSRI nie mają wpływu na wrażliwość receptorów 5-HT_{1A} (4). Przykładowo, leki takie jak citalopram, fluoksetyna zmniejszają wrażliwość tych receptorów w jądrach grzbietowych szwu u szczura, natomiast amitriptylina, imipramina, dezipramina oraz paroksetyna powodują wzrost wrażliwości receptorów 5-HT_{1A} w hipokampie. Badania zmian gęstości 5-HT₂ zachodzących pod wpływem wielokrotnego podawania leków przeciwdepresyjnych wskazują, że TLPD, milnacipram i mirtazapina zmniejszają gęstość tych receptorów w mózgu szczura (regulacja „w dół”). Wiele prac wskazuje również na zmniejszanie

się wrażliwości receptorów 5-HT₂ pod wpływem przewlekłego podawania fluoksetyny, paroksetyny a także sertraliny i citalopramu (3,4).

LPD wpływają również na przebieg choroby w układzie dopaminergicznym. Długotrwałe podawanie tych leków powoduje zwiększenie wrażliwości receptorów dopaminergicznych (zwłaszcza receptorów D₁, D₂ i D₃). Spośród znanych LPD najsilniej efekt regulacji „w górę” receptorów D wywołują TLPD. Podobny efekt występuje również po wenlafaksynie, milnacipramie, paroksetynie, citalopramie, mianserynie i mirtazapinie.

Sugeruje się, że patomechanizm depresji polega na zaburzeniu równowagi w hipotetycznej sieci neuronalnej, składającej się z neuronów glutaminianergicznych, GABA-ergicznych i monoaminergicznych (NA, 5-HT i DA), oraz pomiędzy różnymi strukturami mózgu, m.in. układem limbicznym, korą mózgu i monoaminergicznymi jądrami podstawy mózgu (6). Aktywność metaboliczna tych struktur w depresji jest obniżona (osłabienia procesów aktywacji); ulega ona natomiast normalizacji po leczeniu przeciwdepresyjnym.

Ocenia się obecnie, że około połowy pacjentów (50%) schizofrenicznych cierpi również na depresję. Często jest również zażywanie środków psychoaktywnych (47%) oraz występowanie zaburzeń lękowych (7). Aż 30-80% pacjentów, cierpiących na schizofrenię skarży się na zaburzenia snu (8). Należy pamiętać, że mechanizmy działania większości leków psychoaktywnych nie są do końca poznane, a przyjmowanie przez pacjentów różnych leków modulujących aktywność ośrodkowego układu nerwowego może prowadzić do niepożądanych efektów ubocznych.

Piśmiennictwo:

1. Sadock B.J, Sadock V.A. Mood disorders. W: Kaplan & Sadock's Synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/clinical psychiatry. Tenth edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007, 527-568
2. Andreasen N.C., Black D.W. (Red.), American Psychiatric Publishing, Washington, 2000, 269-314
3. Rzewuska M.: Farmakoterapia w zaburzeniach afektywnych. W: Leczenie zaburzeń psychicznych. Rzewuska M. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000, 161-193.
4. Maj J.: Farmakologia leków przeciwdepresyjnych. W: Neuropsychofarmakologia dziś i jutro. Bijak M., Lasoń W. (red.). Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000, 71-100.
5. Vetulani J., Susler F., Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain, Nature, 1975, 257,495-496,

6. Pilc A., Bijak M., Nowak G.: Perspektywy badań nad lekami przeciwdepresyjnymi. W: Neuropsychofarmakologia dziś i jutro. Bijak M., Lasoń W. (red.). Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000, 123-148.
7. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophr. Bull. 2009, 35, 383-402.
8. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. CNS Drugs 2008, 22, 939-962.

Opracowano na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.