

Depresja poudarowa

Danuta Ryglewicz

I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

STRESZCZENIE

U chorych z udarem mózgu zaburzenia nastroju, w tym depresję, obserwuje się częściej niż dotychczas przypuszczano. Szacuje się, że częstość depresji wynosi 25–60%, w zależności od doboru chorych i czasu, jaki upłynął od początku udaru. Depresja istotnie wpływa na naturalny przebieg udaru, powoduje gorszy efekt leczenia, hamuje powrót do zdrowia, jak również zwiększa umieralność. Rozpoznanie depresji u chorych z udarem jest trudne i dlatego zarówno depresja, jak i inne zaburzenia nastroju, nie zawsze są rozpoznawane i w związku z tym pozostają nieleczone, mimo że zastosowanie nowoczesnych leków przeciwdepresyjnych jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Należy jednak zawsze pamiętać o niebezpieczeństwie interakcji z innymi lekami.

Słowa kluczowe: udar mózgu, depresja, leki przeciwdepresyjne

W obecnych czasach depresja jest jednym z najczęściej spotykanych zaburzeń. Według danych amerykańskich około 5–9% wszystkich dorosłych pacjentów zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej wykazuje objawy depresji. Z etiologicznego punktu widzenia stany depresyjne można podzielić na 3 duże grupy: depresje endogenne, występujące w chorobach afektywnych, depresje psychogenne, spowodowane przez różne urazy psychiczne i depresje objawowe, wywołane przez choroby somatyczne (tab. 1) oraz niektóre leki, na przykład blokujące receptory β -adrenergicz-

Tabela 1. Częstość depresji w neurologicznych chorobach somatycznych

Choroba somatyczna	Odsetek chorych z depresją
Nowotwór złośliwy	20–45
Udar mózgu	26–44
Ból przewlekły	33–35
Zawał serca	15–33
Choroba Parkinsona	40

ne [1, 2]. Przez długie lata obowiązywały pewne schematyczne zasady postępowania. W depresjach endogennych zalecano leki przeciwdepresyjne, w depresjach psychogennych — psychoterapię, a w depresjach somatycznych — leczenie choroby, która spowodowała wystąpienie depresji. Obecnie, na podstawie doświadczeń klinicznych oraz obserwacji prowadzonych z udziałem różnych grup chorych, pogląd ten jest weryfikowany i zmienia się. Depresję, niezależnie od przyczyn leżących u jej podstaw, należy leczyć.

Rozpowszechnienie depresji w chorobach somatycznych w dużym stopniu zależy od nasilenia objawów oraz klinicznego przebiegu choroby. U pacjentów leczonych ambulatoryjnie jej częstość wynosi około 9%, u chorych hospitalizowanych w trybie pilnym — 10–15%, a u chorych wymagających długotrwałej hospitalizacji — 15–25%. Częstość depresji w chorobach neurologicznych jest szczególnie duża (tab. 2). **Czynniki patogenetycznymi** są: zmiany strukturalne w mózgu, reakcja adaptacyjna związana z długotrwałym stresem wywoła-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz
I Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel.: (0 22) 458 27 06
e-mail: ryglew@ipin.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 1, 44–48
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Tabela 2. Częstość depresji w wybranych zespołach neurologicznych

Zespół neurologiczny	Depresja (%)	Dystymia (%)
Parkinsonizm	29	14
Udar mózgu	19–27	11–39
SM	15–54	5–28
Zespół bólowy	5–57	0–23
Padaczka	15–25	20–25

SM (*sclerosis multiplex*) — stwardnienie rozsiane

nym przewlekłą chorobą, współistnienie innych chorób somatycznych, stosowane leczenie [3, 4].

Mózg odpowiada za powstawanie i integrację funkcji poznawczych, doświadczeń emocjonalnych i zachowań. Podłożem biologicznym depresji są zmiany w okolicy przedczołowej, uszkodzenie w okolicy jąder podstawy, zaburzenia metabolizmu amin biogennych. Układy neuroprzekąźnikowe odgrywają istotną rolę w patomechanizmie depresji. W badaniach eksperymentalnych występowanie objawów chorobowych wiąże się przede wszystkim z dysfunkcją układu serotonergicznego i upośledzeniem neurotransmisji noradrenergicznej. Istnieje również wiele dowodów wskazujących na obecność zaburzeń funkcji układu cholinergicznego. Szczury z genetycznie uwarunkowaną nadczynnością układu cholinergicznego wykazują cechy „depresyjne” w różnych modelach depresji. Leki cholinergiczne zaostrzają depresję, osłabiają natomiast fazę maniacką. U chorych z depresją badania izotopowe: tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission-computed tomography*) i pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) wykazują upośledzenie neurotransmisji noradrenergicznej i dysfunkcję układu serotonergicznego, wskutek braku połączeń pomiędzy okolicą przedczołową a jądrami szwu, śródmózgowiem i hipokampem a układem limbicznym oraz korą a jądrami podstawy [1, 5]. Dochodzi również do głębokiego zaburzenia funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Przejawia się ono między innymi wzrostem stężenia kortyzonu we krwi oraz zwiększeniem wydzielania czynnika stymulującego uwalnianie kortykotropiny przysadkowej (ACH, *adrenocortical hormone*), czyli czynnika CRF (*corticotropin releasing factor*). Biorąc pod uwagę, że stężenie ACH nie zmienia się, istota zaburzenia polega na odhamowaniu niektórych elementów podwzgórza, na przykład wskutek osłabienia hamującego wpływu

deksametazonu na wydzielanie kortyzonu. Przewlekły stres sprzyja występowaniu depresji, być może przez zmniejszenie liczby receptorów dla glikokortykosteroidów w hipokampie — strukturze wpływającej hamująco na niektóre obszary mózgowia, w tym na podwzgórze.

U chorych z udarem mózgu istnieje wiele czynników, które mogą przyczynić się do występowania depresji:

- ogniska naczyniopochodne często są zlokalizowane w obrębie jąder podstawy;
- zmianom naczyniopochodnym często towarzyszy zanik korowy;
- chorzy pozostają pod wpływem przewlekłego stresu, w związku z utrzymującymi się objawami niepełnosprawności, zależnością od otoczenia, obawą o życie swoje i najbliższych.

Bez wątpienia istotną rolę w etiopatogenezie depresji odgrywa czynnik psychologiczny. Jednak, zgodnie z naczyniową teorią depresji Alexopoulosa [6], zmiany strukturalne w mózgu mogą mieć znaczenie decydujące. Za tą koncepcją przemawiają wyniki obserwacji klinicznych, które wskazują na częstsze występowanie depresji u osób obciążonych naczyniowymi czynnikami ryzyka oraz u osób z niemymi ogniskami naczyniowymi w porównaniu do populacji ogólnej. Niektórzy autorzy, jak Gaiotii i wsp. [7], wiązali występowanie depresji z uszkodzeniem lewej półkuli mózgu — szczególnie płata czołowego i okolicy przedczołowej. Jednakże metaanaliza przeprowadzona przez Carsona i wsp. [8], na podstawie wyników 48 badań oceniających częstość depresji w zależności od lokalizacji zmian w mózgu, nie potwierdziła istnienia zależności ani w odniesieniu do lateralizacji zmian, ani w stosunku do określonej, konkretnej lokalizacji. Problem ten jednak wciąż budzi wątpiwości. Shimoda [9] wykazał, że lokalizacja ogniska udarowego wpływa na czas wystąpienia i trwania depresji. Depresja wczesna, występująca 3–6 miesięcy po udarze, wiąże się z lokalizacją zmian w lewym płacie czołowym, natomiast depresja późna częściej występuje u chorych ze zmianami w okolicy skroniowo-ciemieniowej. Zarówno rodzaj udaru, jak i patomechanizm prowadzący do wystąpienia zmian naczyniopochodnych w mózgu nie mają wpływu na wystąpienie depresji.

Częstość depresji zmienia się w zależności od czasu, jaki upłynął od momentu wystąpienia udaru. W pierwszych 2 tygodniach po udarze częstość depresji waha się od 6% do 41%, po 3–4 miesiącach wynosi 47–53%, po roku — 21–47%, po 5 latach — 35% [10, 11]. Duża depresja występuje

Tabela 3. Rozpoznanie depresji według kryteriów DSM-IV

Co najmniej 5 z następujących cech występuje przez okres ponad 2 tygodni, co najmniej 1 z objawów dotyczy obniżonego nastroju [1]:

- obniżony nastrój przez większą część dnia
- zmniejszenie zainteresowania codzienną aktywnością
- istotna zmiana masy ciała — wzrost lub spadek
- nadmierna senność lub bezsenność
- pobudzenie psychomotoryczne lub zahamowanie
- zmęczenie lub poczucie utraty energii
- poczucie beznadziejności lub przesadne obwinianie się
- zmniejszenie zdolności myślenia i koncentracji
- nawracające myśli o śmierci lub samobójstwie

u około 5–11% pacjentów po udarze, natomiast zaburzenia depresyjne u 11–40% chorych [12]. Ta znaczna rozbieżność wyników wiąże się przede wszystkim z różnicami w strukturze kwestionariuszy, wielkością badanych populacji, kryteriami doboru chorych oraz okresem badania.

Aktualnie depresję rozpoznaje się na podstawie kryteriów *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) (tab. 3). **Podstawowe objawy**, które upoważniają do jej rozpoznania, to obniżenie nastroju, zwolnienie procesów myślowych i zmniejszenie napędu psychoruchowego oraz zaburzenia rytmów biologicznych [13]. U chorych po udarze prawidłowe diagnozowanie depresji stwarza jednak wiele trudności. Pacjenci, a często sami lekarze, uważają, że złe samopoczucie (smutek, zmęczenie) spowodowane jest starością. Objawy pobudzenia psychoruchowego i zahamowania mogą występować łącznie i ujawniać się jako niepokój manipulacyjny, drażliwość, lęk, prośby o pomoc, skargi na objawy somatyczne: poczucie osłabienia fizycznego, bóle głowy, bóle serca. Należy również pamiętać, że neurobehawioralne konsekwencje udaru (afazja, zaburzenia poznawcze, zubożenie, negatywizm) wpływają na odpowiedzi udzielanych przez chorych podczas badania, natomiast subiektywne odczucia mogą się nie przekładać na ekspresję emocjonalną lub mogą być nieadekwatne do sytuacji [14].

W związku z brakiem odpowiednich biologicznych i elektrofizjologicznych wskaźników depresji szczególne znaczenie w prawidłowego rozpoznaniu ma dokładna obserwacja kliniczna, połączona z zastosowaniem odpowiednich skal i kwestionariuszy. Należy jednak podkreślić, że u chorych po udarze mózgu udzielanie odpowiedzi

i wypełnianie kwestionariuszy następuje znacznie więcej trudności niż u osób zdrowych somatycznie. Ograniczony kontakt werbalny utrudnia lub wręcz uniemożliwia poznanie przeżyć chorego, a więc identyfikację objawów i cech, które są niezbędne do rozpoznania depresji jako zespołu psychopatologicznego. Dlatego, w odniesieniu do depresji poudarowej, wiele klasycznych skal psychopatologicznych ma ograniczoną przydatność. Wydaje się, że w przypadku chorych z udarem wśród narzędzi służących do oceny obecność i nasilenia zaburzeń emocjonalnych powinny się znaleźć przede wszystkim skale i inwentarze samooceny. Do takich narzędzi należy Skala Geriatryczna (GDS, *Geriatric Depression Scale*). W badaniach wykazano, że jej specyficzność sięga ponad 80%, a wrażliwość — ponad 90%. Odrębnym problemem u pacjentów po udarze mózgu jest konieczność rozpoznawania i różnicowania depresji i otępienia. Dlatego też u tych chorych, w ramach standardowej oceny, powinno się stosować skale oceniające funkcje poznawcze (MMSE, *Mini Mental State Examination*; Test Rysowania Zegara) w połączeniu ze skalami oceny depresji (Skala Geriatryczna, Skala Becka) i skalami oceniającymi poziom funkcjonowania codziennego (Skala ADL, *Activities of Daily Living*). Niezależnie jednak od skal decydujące znaczenie ma dokładna obserwacja stanu chorego.

Należy podkreślić, że prawidłowe rozpoznanie depresji i włączenie odpowiedniego leczenia ma bardzo istotne znaczenie. Morris i wsp. [15] wykazali, że u pacjentów z udarem, u których stwierdzono depresję, śmiertelność w ciągu 10 lat obserwacji była 3,5 razy większa niż u chorych bez depresji.

Postępowanie lecznicze w zaburzeniach depresyjnych występujących w przebiegu udaru mózgu powinno mieć charakter kompleksowy. Należy oczywiście wdrożyć farmakoterapię, nie zapominając jednak, że pierwszoplanowe znaczenie ma leczenie choroby podstawowej — dotyczy to zwłaszcza odpowiednio prowadzonej rehabilitacji. Trzeba również zwrócić uwagę na leki, które chory przyjmuje ze względu na współwystępowanie innych chorób. Leki blokujące receptory β -adrenergiczne, klonidyna, niektóre blokery kanałów wapniowych, metyldopa, kortykosteroidy, progesteron i estrogeny mogą sprzyjać występowaniu depresji [3].

Leki przeciwdepresyjne stanowią grupę niejednorodną pod względem struktury chemicznej i mechanizmów działania. Ogólnie wyodrębnia się tak zwane leki klasyczne, hamujące nieselektywnie wychwyt doneuralny monoamin, oraz leki nowej generacji:

- hamujące selektywnie wychwyt serotoniny (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, citalopram, fluwoksamina);
- hamujące selektywnie wychwyt dopaminy; selektywne odwracalne inhibitory monoaminooksydazy A (MAO-A, *monoamine oxidase A*) — moklobemid i monoaminooksydazy B (MAO-B, *monoamine oxidase B*) — selegilina;
- leki hamujące selektywnie wychwyt serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna);
- leki o innych mechanizmach działania (tianeptyna).

Wszystkie grupy leków przeciwdepresyjnych wykazują podobną skuteczność. Zasadniczym problemem są częstość i rodzaj działań niepożądanych oraz niebezpieczeństwo interakcji z innymi lekami. Najczęściej działania niepożądane występują podczas stosowania leków hamujących nieselektywnie wychwyt doneuralny monoamin. Dotyczy to zwłaszcza grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, w związku z ich działaniem cholinolitycznym (zaburzenia w oddawaniu moczu, wysychanie błon śluzowych, zaburzenia akomodacji, napad jaskry, tachykardia, zaburzenia świadomości), działaniem adrenolitycznym (obniżenie ciśnienia tętniczego, sedacja) oraz działaniem przeciwhistaminowym (zwiększenie masy ciała, senność, wpływ hipotensyjny). Wśród leków przeciwdepresyjnych od dawna stosowanych w leczeniu depresji poudarowej należy wymienić lek z grupy czteropierścieniowej — mianserynę. W przeciwieństwie do leków trójpierścieniowych mianseryna nie wykazuje istotnego z punktu widzenia klinicznego działania cholinolitycznego ani też wpływu na przewodnictwo w mięśniu sercowym. Nie stwierdzono również wyraźnych interakcji mianseryny z innymi lekami stosowanymi w terapii chorób wewnętrznych. Natomiast u osób w podeszłym wieku problemem staje się występująca czasami w trakcie terapii nadmierna sedacja i wpływ na ciśnienie tętnicze. Poza mianseryną, u chorych po udarze często podawanymi lekami są: tianeptyna, selektywny inhibitor wychwyty serotoniny (cipramil) oraz selektywny inhibitor wychwyty noradrenaliny i serotoniny (wenlafaksyna) i odwracalny inhibitor MAO-A (moklobemid). Selektowne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny są szczególnie często stosowane u chorych w podeszłym wieku, ponieważ rzadziej powodują ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, nie działają kardiotoksycznie, nie powodują innych działań niepożądanych towarzyszących terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Objawy niepożąda-

ne związane z ich podawaniem sprowadzają się do mniej lub bardziej nasilonych objawów serotoninowych, w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (głównie nudności), które można zmniejszyć, podając leki w trakcie posiłków. Mogą także występować bóle głowy i bezsenność. Z uwagi na łatwość podawania leków z tej grupy (zazwyczaj w jednej dawce dobowej), korzystny wskaźnik terapeutyczny i ogólnie większe bezpieczeństwo w przypadku przedawkowania są one często zalecane. Za szczególnie bezpieczne w praktyce klinicznej uważa się citalopram, fluwoksaminę i paroksetynę. Spośród pozostałych leków na uwagę zasługuje wenlafaksyna — szczególnie u osób w podeszłym wieku z objawami otępienia oraz tianeptyna, która nie wywiera ani działania cholinolitycznego ani kardiotoksycznego, nie wchodzi również w interakcje z innymi lekami. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych leków przeciwdepresyjnych znacznie zawężyło zakres przeciwwskazań dotyczący leków klasycznych (trójpierścieniowych). Nowe leki działają bardziej wybiórczo na neuroprzeżytkowość, wywołują mniej działań niepożądanych, nie wywierają większego wpływu na układ krążenia, nie wykazują też wyraźniejszego działania cholinolitycznego. Jednak podczas stosowania tych leków nie należy lekceważyć interakcji z innymi lekami, zwłaszcza tymi, które są metabolizowane przez izoenzymy grupy cytochromu P450 [13, 16].

Aby terapia lekami przeciwdepresyjnymi była skuteczna, należy ją prowadzić z zastosowaniem właściwych dawek przez odpowiednio długi czas. Na podstawie badań przeprowadzonych u pacjentów z depresją, leczonych przez psychiatrów, w celu zapobiegania szybkiemu nawrotowi choroby zaleca się stosowanie leków przeciwdepresyjnych przez 4–5 miesięcy po ustąpieniu objawów epizodu depresji, który trwa zazwyczaj 3–4 miesięcy. Ogółem leczenie powinno trwać co najmniej 6–8 miesięcy, a w przypadku nawrotów — niekiedy do 2 lat [2, 5].

Zmiany procesów fizjologicznych związane z wiekiem mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne leku lub grupy leków, a przez to — zwiększać ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych. Zmniejszony przepływ wątrobowy obniża aktywność enzymów wątrobowych i pogarsza metabolizm wielu leków. Zmniejszony przepływ nerkowy wpływa na filtrację kłębuszkową i powoduje spowolnienie wydalania leków drogą nerkową. Interakcje lekowe w wielu przypadkach zależą od dawki, zatem wzrost stężenia leku we krwi znacznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych [16].

Podstawowymi zasadami przy rozpoczynaniu leczenia depresji u osób w wieku podeszłym są:

- dobór leku w zależności od obrazu psychopatologicznego (np. dominacja lęku lub zmniejszenia napędu psychomotorycznego) czy też zaburzenia rytmów biologicznych;
- ewentualne odstawienie leków, które mogą sprzyjać występowaniu depresji;
- ocena stopnia nasilenia deficytów poznawczych;
- ocena ryzyka interakcji lekowych;
- ustalenie odpowiedniej dawki leku.

PIŚMIENNICTWO

1. Kostowski W., Puzyński S. (red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Wyd. III. PZWL, Warszawa 1996.
2. Leczenie depresji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (Stanowisko *International Consensus Group on Depression and Anxiety*). *Medycyna Praktyczna* 2000; 3: 151–159.
3. Puzyński S. Depresje towarzyszące chorobom somatycznym. *Psychiatria-Neurologia* 2000; 4: 3–14.
4. *Dystymia in neurological disorders*. WHO, Geneva 1996.
5. Bochyńska A. Depresja poudarowa. *Terapia* 2004; 1: 7–11.
6. Alexopoulos G.S., Bruce M.L., Silbersweig D., Kalalam B., Stern E. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 1999; 1, 2: 68–80.
7. Gainotti G., Marra C. Determinants and consequences of post-stroke depression. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 85–89.
8. Carson A.J., MacHale S., Allen K., Lawrie S.M., Dennis M., House A., Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 122–126.
9. Shimoda K., Robinson R.G. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 187–192.
10. Astrom M., Adolfsson R., Asplund K. Major Depression in Stroke Patients. *Stroke* 1993; 24: 976–982.
11. Anderson G. Post-stroke depression: diagnosis and incidence. *Eur. Psychiatry* 1997; 12 (supl. 3): 255–260.
12. Emocje, zachowania oraz zaburzenia nastroju u pacjentów po udarze mózgu. *Neurologica* 2002; 2: 27–38. Tłumaczenie z: Carota A., Staub F., Bogousslavsky J. Emotions, behaviors and mood changes in stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 57–69.
13. Leszek J. Zaburzenia depresyjne u pacjentów w wieku podeszłym — problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Lęk i depresja* 2000; 5: 214–224.
14. Hermann M. Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, patho-anatomical-clinical correlations and functional implication. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 672–678.
15. Morris P.L.P. Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 124–1299.
16. Cadieux R.J. Leki przeciwdepresyjne — interakcje lekowe u osób w podeszłym wieku. *Medycyna po Dyplomie* 2000; 9: 89–91.