

Sławomir Murawiec
Centrum Terapii Dialog

Opis przypadku w *Stahl's Essential Psychopharmacology* — propozycja spojrzenia pod innym kątem na te same problemy

Case description in psychopharmacology of Stephan Stahl — a different look at the same problems

Wstęp

Stephan M. Stahl jest jednym z najbardziej znanych farmakologów na świecie. Jego liczne książki poświęcone lekom psychotropowym służą wiedzę, przekazywaną w bardzo pomysłowy sposób, całym rzeszom psychiatrów w różnych zakątkach globu. Zawarte w nich rysunki, schematy, a przede wszystkim obrazowo przedstawione dane na temat działań receptorowych poszczególnych substancji leczniczych stanowią nieocenioną pomoc w zrozumieniu i zapamiętaniu istoty ich działania farmakologicznego. Kierując się tym szacunkiem i podziwem dla książek Stephana Stahla w trakcie jednej z konferencji naukowych kupiłem pozycję poświęconą opisom przypadków z punktu widzenia farmakologicznego (*Case studies: Stahl's essential psychopharmacology*), z niemałą dumą uzyskując autograf Autora. Po pewnym czasie zabrałam się do lektury tej książki i przy pierwszym rozdziale przeżyłem pewnego rodzaju zdumienie. Czytając opis przypadku pierwszego pacjenta, zdałem sobie sprawę, jak świetna i pełna charakterystyka pewnego znanego mi typu osoby (mam takich pacjentów) znajduje się w książce. W trakcie dalszej lektury spostrzegłem, że kwestia nie jest jednak tak jednoznaczna, jak mi się wydawało na początku, a ścieżki, którymi podąża tok myślenia mój i doktora Stahla, stopniowo się rozchodzą. Na podstawie tego samego opisu przypadku kształtowały się moje wnioski należące do innego pola skojarzeń niż te, które zostały zaproponowane w książce. Nie znaczy to oczywiście, że

na podstawie moich wniosków kwestionowałem to, co napisał Stahl. Zmierzały one jednak w zdecydowanie odmiennym kierunku. Inaczej zaplanowałbym leczenie opisywanego pacjenta. Trzeba w tym miejscu z całą wyrazistością podkreślić, że takie porównane sposobów myślenia jest możliwe tylko dzięki pełnemu opisowi przypadku, zapewnionemu przez Autora przedstawionego poniżej rozdziału. Chciałbym więc uniknąć wrażenia kwestionowania zawartego tam przekazu, a raczej zwrócić uwagę, że na te same treści można byłoby rzucić światło pod innym kątem.

Opis przypadku

Komentowany tu rozdział został zatytułowany: „Mężczyzna, u którego leki przeciwdepresyjne przestały działać” [1]. Zdaniem Autora zadał on w nim ważne kliniczne pytanie: czy epizody depresyjne stają się trudniejsze do leczenia i częściej nawracają wraz z upływem czasu. Zasadniczą treścią jest natomiast w powyższym kontekście dylemat — kiedy można zaprzestać podawania leków przeciwdepresyjnych i co zrobić, jeśli skuteczne w przeszłości leki obecnie nie działają. Przypadek dotyczy mężczyzny w wieku 63 lat z najcięższym dotychczas epizodem depresji i lęku.

Poprzednie epizody u pacjenta:

- 1) W wieku 42 lat przyjmował alprazolam, klonazepam i ostatecznie sertralinę (100 mg) na dobę ze znaczną poprawą po upływie 2–3 miesięcy. Odstawił lek po pół roku.
- 2) Drugi epizod miał w wieku 52 lat. Był leczony paroksetyną bez poprawy stanu psychicznego, następnie sertralina (150 mg) i klonazepamem. Objawy ustąpiły po 2–3 miesiącach, przerwał przyjmowanie sertraliny po roku. W tym czasie z powodu jej przyjmowania wystąpiła u niego dysfunkcja seksualna.

Adres do korespondencji:

Sławomir Murawiec
Centrum Terapii Dialog
ul. Słomińskiego 19/523, 00–195 Warszawa
tel.: 606 288 260, e-mail: smurawiec@gmail.com

- 3) Trzeci epizod miał w wieku 58 lat. Był leczony bupropionem bez poprawy stanu psychicznego, następnie ponownie włączono sertralinę i uzyskano poprawę po 8 tygodniach leczenia. Po roku przerwał terapię.
- 4) Czwarty epizod nastąpił u pacjenta w wieku 61 lat. Podano wenlafaksynę, uzyskując szybkie ustąpienie objawów. Leczenie kontynuował przez rok.
- 5) Piąty epizod był leczony wenlafaksyną (75–150 mg), bez poprawy po 8 tygodniach, następnie dawką 375 mg także bez pozytywnego rezultatu. Następnie po 4 miesiącach leczenie zostało uzupełnione przez dextroamfetaminę (20 mg/d.), buspiron (30 mg/d.), klonazepam (4 mg/d.) i lorazepam (4 mg/d.). Uzyskano jedynie częściową poprawę stanu psychicznego. Zmieniono leczenie na sertralinę (200 mg/d.), ale nie zaobserwowano poprawy pomiędzy 12 a 15 miesiącem leczenia. Nie odnotowano poprawy również po 15 miesiącach leczenia. Następnie dodano mirtazapinę (15 mg/d.), odstawiono lorazepam, zwiększono dawkę klonazepamu, zmniejszono dawkę dextroamfetaminy. Sertralinę podawano w dawce 200 mg. Pewna poprawa nastąpiła w 18. miesiącu leczenia, zwiększono dawkę mirtazapiny do 30 mg, dodano kwetiapinę (300 mg/d.). Niestety, nie uzyskano poprawy stanu pacjenta. Odstawiono część leków (sertralina, mirtazapina, dextroamfetamina) i po upływie 7 dni zalecono przezskórną selegilinę (6 mg/d.). Po 4–5 tygodniach pacjent zaczął czuć się lepiej, mógł nawet sprawiać wrażenie hipomaniakalnego, ale oceniono, że jest ożywiony w związku z tym, że wreszcie czuje się lepiej po 2 latach trwania epizodu.

Jak wskazuje Stahl, okresy remisji ulegały u pacjenta stopniowemu skróceniu i trwały odpowiednio: 9,5 roku, 5 lat, 2 lata, rok. Cztery pierwsze epizody poddawały się stosunkowo łatwo leczeniu i pacjent uzyskiwał pełną remisję objawową. Leczenie podtrzymujące za każdym razem trwało od kilku miesięcy do roku. Natomiast w przebiegu piątego epizodu pojawiła się oporność na

leczenie farmakologiczne i trwał on 2 lata. Odpowiedź na leczenie lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) w pierwszych 3 epizodach i lekiem z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) w czwartym przyniosła pacjentowi szybką i skuteczną pomoc. Natomiast piąty epizod nie okazał się już tak podatny na leczenie i dopiero po 2 latach prób farmakoterapii chory odpowiedział na podanie selegiliny.

Tę samą, zarysowaną wyżej historię, autor omawianego rozdziału opowiada jednak równolegle w dodatkowym kontekście. Wiadomo bowiem, że w wieku 42 lat pacjent zaczął ujawniać objawy depresyjne i lękowe po pierwszym w życiu epizodzie migotania przedsionków. Obawiał się wtedy, że coś mu się może stać i umrze. Po hospitalizacji z powodu migotania przedsionków leczonym farmakologicznie czuł depresję, lęk, uczucie „motyli w brzuchu” oraz relacjonował wrażenie „jakby całe ciało podłączone do obwodu elektrycznego”. Ujawniał także w trakcie tego i kolejnych epizodów myśli samobójcze, co jednak pozostaje w wartej odnotowania sprzeczności z wyrażonym wyżej lękiem o własne życie. Co istotne, epizod migotania przedsionków zbiegł się w czasie ze śmiercią matki pacjenta. Wydarzenia życiowe poprzedzające kolejne epizody depresyjne przedstawiono w tabeli 1.

Autor zwraca uwagę także na biologiczne aspekty nawracania epizodów depresyjnych i wskazuje, że prawdopodobieństwo wystąpienia zmiany w mózgu, ze ścieńczeniem hipokampa i/lub kory przedczołowej z powodu poprzednich czterech i obecnego piątego epizodu depresji i lęku. Wskazuje także, że właśnie z tego powodu piąty epizod może być niepodatny na farmakoterapię, która dotychczas była skuteczna. W tabeli podsumowującej cały rozdział Stahl zwraca ponownie uwagę na czynniki biologiczne, takie jak: zaburzenia połączeń korowo-limbicznych i utratę objętości hipokampa w depresji, a także na korzystny wpływ

Tabela 1. Wydarzenia życiowe poprzedzające kolejne epizody depresyjne u opisywanego pacjenta

Pierwszy epizod	Pierwszy w życiu epizod migotania przedsionków i śmierć matki
Drugi epizod	Częściowa wcześniejsza emerytura, ponownie czuł, że może mu się coś stać i bał się, co to znaczy dla niego oraz że jego życie jest skończone
Trzeci epizod	Brak danych
Czwarty epizod	Pacjent wrócił do pracy, odniósł sukces i ponownie przeszedł na emeryturę, odczuwając obawy przed własną śmiertelnością
Piąty epizod	Problemy w małżeństwie

farmakoterapii w tym zakresie. Leki mogą poprzez wpływ na neuroplastyczność i sekrecję czynników troficznych mózgu, normalizować aktywność mózgu i odwracać wyżej wymienione niekorzystne zmiany.

Podsumowując, Stahl pisze, że nie ma wątpliwości, iż pacjent powinien być leczony podtrzymująco lekami przeciwdepresyjnymi po trzecim epizodzie depresji, co zapewne zapobiegłoby czwartemu i piątym epizodowi i rozwinięciu lekooporności. Jest to główny wniosek płynący z treści powyższego opisu przypadku. Wskazuje jednak także na fakt, że pacjent jest osobą bardzo religijną i nie wierzy w psychoterapię. Autor odnotowuje, że być może więcej wysiłku powinno być włożone w zachęcenie go do podjęcia psychoterapii po to, aby poradził sobie z kwestiami dotyczącymi swojej śmiertelności i reakcjami na stresory psychospołeczne.

Na co zwróciłem uwagę

Na podstawie tych samych informacji, które przedstawiłem powyżej, konsultując opisywanego pacjenta, zwróciłbym uwagę na pewne elementy dotyczące pierwszego epizodu jego obniżenia nastroju. W okresie bezpośrednio poprzedzającym pogorszenie jego samopoczucia zmarła matka pacjenta, a on sam miał pierwszy w życiu epizod migotania przedsionków. Po tych zdarzeniach poczuł, że coś może mu się stać i bał się śmierci („felt vulnerable and afraid of death”). Jeśli więc spojrzeć na objawy pacjenta w tym kontekście, można dostrzec elementy, które w Międzynarodowej Klasyfikacji (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) byłyby ujęte w kategorii „zaburzenie hipochondryczne”, a w obrębie klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) „zaburzenia (polegającego na) lęku przed chorobą” (*illness anxiety disorder*, DSM-5 300.7). Prawdopodobnie po śmierci matki i własnym epizodzie kardiologicznym pacjentowi przyszła do głowy następująca myśl: „ja też mogę umrzeć, też jestem śmiertelny. Mogę umrzeć w każdej chwili na serce”. Tej myśli mógł towarzyszyć lęk opisywany w rozdziale, a znalazł on swój wyraz w poczuciu „motyli w brzuchu”. Towarzyszył on już pacjentowi prawdopodobnie stale w dalszych okresach życia. Natomiast obawy przez zakłóceniem pracy serca w kontekście własnej śmiertelności znalazły wyraz w wyobrażeniu podłączenia do obwodu elektrycznego. Może to odzwierciedlać lęk przed odłączeniem czy wyłączeniem tego „obwodu”, co spowodowałoby nieuchronną śmierć.

W odniesieniu do pierwszego epizodu nie bez znaczenia może być także śmierć matki pacjenta, co przywołuje pytanie o wystąpienie u niego zjawiska żałoby.

Podsumowując, konkretne zdarzenia wspomniane w opisie przypadku wskazują, moim zdaniem, na wystąpienie u pacjenta stałego lęku przed śmiercią (z przyczyn kardiologicznych) uzasadniającego rozpoznanie lęku przed chorobą (wg DSM-5). Ten aspekt jest wyraźnie odzwierciedlony w opisie przypadku, jednak ulega pominięciu we wnioskach. Natomiast pozostaje stale obecny w odniesieniu do drugiego i czwartego epizodu. Przy opisie drugiego epizodu dowiadujemy się, że przejście na emeryturę oznaczało dla pacjenta, iż „jego życie się skończyło”, a w opisie czwartego epizodu napotykamy stwierdzenie „ponownie zgłosił lęki co do własnej śmiertelności” („brought up worries about his mortality again”).

Jak można domniemywać, po wystąpieniu epizodu migotania przedsionków pacjent przez cała lata bał się śmierci, a lęki te były aktualizowane i aktywizowane przez różne zdarzenia życiowe. Te wydarzenia, które dotyczyły pracy zawodowej, miały dla pacjenta na tyle duże znaczenie, że powodowały pojawienie się symptomów depresyjno-lękowych.

Uwzględniając ten punkt widzenia, piąty epizod depresji różni się od poprzednich. Został on sprowokowany tym razem nie przez lęk o własne życie, lecz przez problemy małżeńskie pacjenta. Może mieć więc całkiem odmienny charakter. W sposób oczywisty trzeba tu poczynić zastrzeżenie, że jest to wyłącznie domniemanie, jednak wydaje się ono uzasadnione w świetle doświadczenia klinicznego i danych z piśmiennictwa [2]. Jeśliby tak było, to przewlekłe problemy w relacji małżeńskiej mężczyzny w wieku 63 lat mogą się istotnie różnić się w zakresie treści i przebiegu od poprzednio doświadczanych lęków o zdrowie i życie oraz problemów związanych z przechodzeniem na emeryturę, zwłaszcza jeśli mają przewlekły charakter. W takim kontekście można podjąć się innego sposobu liczenia epizodów depresyjnych w życiu pacjenta — pierwsze cztery epizody należały do jednej grupy, powiązanej z kwestiami śmierci, śmiertelności, końca życia. Piąty, najcięższy i najdłuższy epizod został wywołany zupełnie innymi czynnikami, mianowicie dotyczącymi małżeństwa. Mógł mieć więc zupełnie inny charakter niż poprzednie, mogło też w nim występować więcej elementów na bieżąco podtrzymujących obniżenie nastroju i inne objawy depresji i z tego powodu okazał się bardziej długotrwały i nie poddawał poprzednio skutecznemu leczeniu.

Z tego punktu widzenia można popatrzeć także na różnice w skuteczności stosowanych leków. Jeśli uwzględnić ciągłość pomiędzy pięcioma epizodami, to w ostatnim pacjent nieoczekiwanie nie zareagował poprawą kliniczną na leki podawane dotychczas. Spostrzeżenie, że piąty epizod miał całkiem odmienny charakter i był

de facto pierwszym epizodem nowego procesu, stawia lekooporność w całkiem innym świetle. Leki, które były dotychczas skuteczne, tym razem nie zadziałały, ponieważ aktualny stan psychiczny pacjenta był, pomimo podobieństw, zasadniczo odmienny niż poprzednie. Przy opisie dotyczącym piątego epizodu dowiadujemy się, że pewne symptomy były takie jak poprzednio („some symptoms as before”), co może też oznaczać, że niektóre jednak się różniły. Przede wszystkim Autor wskazuje, że odpowiedź na leczenie była nietypowa — nie pojawiła się po podaniu leków, które poprzednio przyniosły szybką poprawę.

Na leczenie farmakologiczne można także w tym przypadku spojrzeć w dwóch kontekstach — nie tylko z formalnego punktu widzenia wskazań do stosowania w depresji, ale także z perspektywy działania leków wobec procesów emocjonalnych, co wielokrotnie było podnoszone w piśmiennictwie naukowym [3–5]. Stosowanie leków z grupy SSRI prowadzi do pewnego stanu subiektywnie odczuwanego i relacjonowanego jako zubożenie, indyferencja. Dodatkowo sertralina dzięki wpływowi na receptory sigma wykazuje działanie przeciwłękowe [6]. Analogiczne myślenie można zastosować do wenlafaksyny stosowanej w przebiegu niektórych epizodów u opisywanego tu pacjenta. Ten stan dystansu emocjonalnego i zubożenia mógł się okazać niezwykle użyteczny klinicznie w kontekście opisywanych wyżej treści lęków pacjenta. Pacjent mógł, ujmując to subiektywnie, przeżyć, przestać się przejmować i martwić tymi kwestiami, a także się ich bać.

W tym miejscu chciałbym dodać, że nie posiadam doświadczenia dotyczącego stosowania selegiliny w zaburzeniach depresyjnych, stąd nie mam żadnej możliwości sformułowania komentarza w sprawie tego rodzaju leczenia w podanym wyżej, subiektywnym wymiarze.

Bupropion zastosowano w trzecim epodzie depresji opisywanego pacjenta, jednak jego podawanie nie przyniosło klinicznej poprawy. Wybór akurat tego leku został podyktowany faktem, że pacjent zgłaszał dysfunkcję seksualną w trakcie leczenia sertralina. W tym kontekście można poczynić uwagi na temat sposobów myślenia o leczeniu depresji. Jeśli w trakcie jej terapii stosuje się dowolny lek z puli dostępnych środków przeciwdepresyjnych, to wybór bupropionu jest przy takim sposobie myślenia uzasadniony — jest to lek przeciwdepresyjny, który nie powoduje dysfunkcji seksualnej [7]. Jeśli jednak wziąć pod uwagę potrzeby pacjenta, profil jego objawów i oczekiwania wobec terapii — działanie aktywizujące, brak działania anksjolitycznego, a przede wszystkim brak działania dającego emocjonalny dystans wobec stresorów (odczuwanego niekiedy subiektywnie jako zubożenie) pozwala na przypuszczenie, że w takim,

jak opisywany, przypadku bupropion nie okaże się skuteczny, co znajduje potwierdzenie w dostępnym opisie. Można w skrócie wskazać, że bardziej dostosowany do potrzeb pacjenta byłby tu odmienny profil działania leku przeciwdepresyjnego.

Stephan Stahl pisze w podsumowaniu, że pacjent powinien otrzymywać leczenie przeciwdepresyjne w sposób ciągle bezterminowo. Nie jest celem tej pracy podejmowanie polemiki z tym zaleceniem. Być może długotrwałe podawanie leków SSRI, poprzez ich wpływ na reaktywność emocjonalną, pozwoliłoby pacjentowi na odmienne układanie relacji małżeńskiej, co nie doprowadziłoby do trudności w tej relacji poprzedzających wystąpienie piątego epizodu.

Ważne kwestie podnoszone w omawianym rozdziale dotyczą wpływu epizodów depresyjnych na biologię mózgu. Nie sposób się z nimi nie zgodzić.

Natomiast bliższego przyjrzenia wymagałyby zagadnienia dotyczące myśli samobójczych u pacjenta. Z treści opisu wynika bowiem, że pacjent był osobą religijną, co może być czynnikiem powstrzymującym przed popełnieniem samobójstwa [8], a także że w wielu sytuacjach wyrażał swój lęk przed śmiercią. Być może myśli samobójcze u pacjenta miały charakter wtórny do obawy przed śmiercią, jak w przypadkach osób lękających się o zdrowie i życie, którzy ujawniają następujący ciąg myślenia: „niech to się już skończy, skoro mam umrzeć, to niech umrę teraz, aby nie czekać i się nie męczyć.”

Wnioski

W podsumowaniu chciałbym wskazać na dwie perspektywy leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych i same leki psychotropowe:

- 1) wewnętrzną i zewnętrzną w spojrzeniu na zgłaszane przez pacjenta objawy;
- 2) skoncentrowaną na rozpoznaniu i „psychofarmakologii swoistego leku”, który to temat podnoszą Yeomans i wsp. [9].

W odniesieniu do pierwszego punktu — przy „zewnętrznym” podejściu podstawą jest postawienie diagnozy, jak tu rozpoznanie zaburzeń depresyjnych i lękowych, oraz zastosowanie dowolnego leku z puli substancji mających formalne wskazania w danej diagnozie. W podejściu „wewnętrznym” rozpoznanie uwzględni także treść i indywidualny kontekst skarg pacjenta oraz potrzeby w zakresie doboru leku, jakie mogą z nich wynikać.

W odniesieniu do leków psychotropowych Yeomans i wsp. [9] postulują zmianę myślenia o działaniu leków jako specyficznych wobec określonego zaburzenia (przypisanych do danej konkretnej diagnozy) na oparte na „psychofarmakologii swoistego leku”. W podejściu proponowanym przez tych autorów w centrum znajduje

się lek, a dokładniej jego działanie wobec procesów psychicznych (lub szerzej psychofizjologicznych). W takim ujęciu można myśleć o działaniu leku w następującym kontekście: jak to działanie może być wykorzystane w prowadzeniu skutecznej psychofarmakologii osób doświadczających zakłócenia tych właśnie procesów, w które „trafia” działanie leku. Według tych autorów podejście zgodne z założeniem o „swoistości leku” polega na dokonaniu oceny, czy jego wpływ na czynności

psychiczne i zachowanie może się okazać użyteczny dla pacjenta (mając na uwadze określoną sytuację życiową chorego). Przykładem zastosowania tego sposobu myślenia są uwagi poczynione wyżej na temat działania sertraliny w opisanym przypadku. Lek ten, być może poprzez swoje działanie powodujące wystąpienie zjawiska dystansu emocjonalnego oraz działanie przeciwłękowe, okazał się skuteczny w leczeniu pierwszych czterech epizodów depresji pacjenta.

Piśmiennictwo:

1. Stahl SM. Chapter one: The man whose antidepressants stopped working. In: Stahl SM. ed. Case studies: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press, New York 2011: 1–13.
2. Rantala MJ, Luoto S, Krams I, et al. Depression subtyping based on evolutionary psychiatry: Proximate mechanisms and ultimate functions. *Brain Behav Immun*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.bbi.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.10.012), indexed in Pubmed: [29051086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051086/).
3. Price J, Goodwin GM. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. *Medicographia*. 2009; 31: 152–156.
4. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5(2): 147–151, doi: [10.1017/S1461145702002870](https://doi.org/10.1017/S1461145702002870), indexed in Pubmed: [12135539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135539/).
5. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, et al. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord*. 2017; 221: 31–35, doi: [10.1016/j.jad.2017.05.048](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048), indexed in Pubmed: [28628765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28628765/).
6. Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, et al. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets*. 2013; 14(5): 578–585, indexed in Pubmed: [23531115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531115/).
7. Murawiec S, Jakima S. Bupropion — skuteczny lek przeciwdepresyjny o korzystnym profilu działania w sferze seksualnej. *Seksuologia Polska*. 2007; 5: 83–88.
8. Stack S. Religion and suicide acceptability: A review and extension. *Suicidologia*. 2015; 18(1), doi: [10.5617/suicidologi.2181](https://doi.org/10.5617/suicidologi.2181).
9. Yeomans D, Moncrieff J, Huws R. Drug-centred psychopharmacology: a non-diagnostic framework for drug treatment†. *BJPsych Advances*. 2018; 21(04): 229–236, doi: [10.1192/apt.bp.114.013094](https://doi.org/10.1192/apt.bp.114.013094).