

Wybrane leki przeciwdepresyjne i o działaniu przeciwlękowym – praktyczne wskazówki stosowania i opisy przypadków

Selected antidepressants and anxiolytics – practical guidelines and case studies

Iwona Patejuk-Mazurek

Katedra Interdyscyplinarnych Studiów nad Niepełnosprawnością APS w Warszawie
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. J. Mazurkiewicza w Pruszkowie

Streszczenie

Leczenie depresji jest procesem, na który składa się kilka elementów. Zalicza się do nich oddziaływania psychoterapeutyczne i psychoedukacyjne, jednakże podstawą jest leczenie farmakologiczne, szczególnie w fazie ostrej depresji i przy dużym nasileniu objawów. Towarzyszący depresji niepokój, zaburzenia funkcji poznawczych czy znacznego stopnia spowolnienie psychoruchowe i anergia, uniemożliwiają podjęcie innych form oddziaływań leczniczych. Lata 90. XX wieku to wprowadzenie na rynek nowych leków przeciwdepresyjnych, znacznie bezpieczniejszych niż leki trójcykliczne. To także większa świadomość istnienia takiej choroby, jak depresja – wśród lekarzy i pacjentów oraz ich bliskich. Te wszystkie czynniki spowodowały, że leczenie jej stało się powszechne, dostępne i odpowiadające na potrzeby różnych grup chorych – w zależności od wieku, obrazu depresji czy chorób współistniejących.

W artykule tym autorka przedstawia praktyczne wskazówki dotyczące stosowania wybranych leków przeciwdepresyjnych (LPD) i o działaniu przeciwlękowym, popierając je opisami przypadków klinicznych.

Słowa kluczowe: depresja, zaburzenia lękowe, leki przeciwdepresyjne (LPD)

Przedrukowano za zgodą z: *Psychiatria* 2017; 14 (3): 135–142

Wstęp

Cel leczenia depresji to przede wszystkim pomoc pacjentowi, czyli uzyskanie jak najszybszej i pełnej remisji objawowej. Literatura przedmiotu podaje co prawda sytuacje, w których bezwzględnie należy podjąć leczenie (stany zagrożenia życia, objawy psychotyczne współistniejące z obniżonym nastrojem), jednakże codzienne doświadczenie pokazuje, że decyzja o wprowadzeniu leczenia przeciwdepresyjnego wiąże się z szeregiem czynników, które należy wziąć pod uwagę:

- nasilenie objawów depresji – bardziej nasilone objawy depresji, a szczególnie anergia, spowolnienie psychoruchowe i zaburzenia snu, powinny stanowić silny argument za włączeniem leczenia;
- rodzaj objawów depresji – pojawienie się myśli samobójczych i obwinianie się, aż do urojeń winy, kary;
- wpływ objawów na funkcjonowanie chorego – zaburzenia funkcjonowania, aż do wypadnięcia z ról społecznych, czemu towarzyszą problemy w funkcjonowaniu całego systemu rodzinnego;
- przeciwwskazania do farmakoterapii – stany metaboliczne, wykluczające lub znacznie ograniczające możliwość stosowania farmakoterapii;
- współistnienie chorób somatycznych i przyjmowanie leków z powodu tych chorób, które mogą wchodzić w niekorzystne interakcje;
- współpraca z chorym – zdarza się, że chory mimo deklarowanego i obserwowanego cierpienia związa-

Adres do korespondencji: dr n. med. Iwona Patejuk-Mazurek
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza, 05–802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4
e-mail: iw150@onet.eu

nego z depresją, szuka niefarmakologicznych metod leczenia, nie przyjmuje zaleconych leków lub przyjmuje je nieregularnie;

- wsparcie społeczne, jakie pacjent może uzyskać w środowisku lub jego brak – często osoby starsze uważają, że ich stan zdrowia wynika ze starości i innych chorób, a nie z depresji, zaś w otoczeniu nie ma nikogo, kto mógłby monitorować systematyczne przyjmowanie leków;
- podejście pacjenta do leczenia farmakologicznego – obawy związane z przyjmowaniem tzw. leków „psychotropowych”, które zmieniają ich osobowość lub wpływają niekorzystnie na świadomość, czyli najczęściej brak zgody na farmakoterapię. Czasem stosowanie „takich leków” jest odczytywane przez chorego jako „robienie z niego nienormalnego” przez rodzinę, lekarza, którzy widząc pogorszenie stanu psychicznego, chcą pomóc;
- cena i dostępność leku – leki oryginalne, wprowadzane na rynek, są często zbyt drogie dla bardzo wielu pacjentów. Powoduje to również ograniczone doświadczenie lekarza w posługiwaniu się nimi. Jednakże ze względu na rozpowszechnienie występowania objawów depresyjnych (badania polskiej populacji, 2015 rok – 3,0% [kobiety 4%, mężczyźni 1,9%]) są chorzy, którzy mimo tego niewątpliwego mankamentu mogą ponieść wyższe koszty leczenia [1]. Leki generyczne, dostępne cenowo dla znakomitej większości chorych zapewniają odpowiednią długość leczenia farmakologicznego zgodną z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*);
- doświadczenie lekarza, dotyczące zarówno diagnozowania choroby i pracy z pacjentem depresyjnym, jak i leków przeciwdepresyjnych [2, 3]. Choć mogłoby się wydawać, że depresja jest dość prostym stanem do interwencji, codzienność kliniczna często zaskakuje.

Depresja może się pojawić klasycznie, jako choroba dotycząca w większości kobiet po 50. roku życia, wtedy najczęściej efekty terapeutyczne są dobre i pacjent dość szybko wraca do zdrowia. Bywa, że jest częścią choroby afektywnej dwubiegunowej i wymaga nieco innego podejścia. Objawy depresyjne towarzyszące zaburzeniom nerwicowym, dekompensacja zaburzonej osobowości czy współwystępowanie lub konsekwencja nadużywania alkoholu to sytuacje często na początku zaciemniające obraz kliniczny, będące często przyczyną frustracji obu stron uczestniczących w leczeniu. Przewlekanie się złego stanu, często brak współpracy czy ogromne oczekiwania poprawy tylko za pomocą „magicznej tabletki” bez wysiłku terapeutycznego wymagają od lekarza dojrzałości w podejmowaniu decyzji. I wreszcie, depresja wikłająca przewlekłe choroby somatyczne czy wynikająca z uszkodzenia ośrodkowego może być powodem braku nadziei na możliwość pomocy. Choć nowoczesne leki przeciwdepresyjne są bezpieczne dla pacjenta i z reguły dobrze tolerowane, ich profil receptorowy, przekładający się na efekty kliniczne

i objawy niepożądane, różni się nawet w obrębie tej samej grupy (np. różnice między citalopramem a paroksetyną, choć obie substancje należą do inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny). Im więcej pacjentów leczono danym lekiem, tym więcej mamy doświadczeń dotyczących przede wszystkim tolerancji, gdyż skuteczność wszystkich, przy systematycznym przyjmowaniu jest porównywalna i sięga 50–75% [4].

Praktyczne wskazówki zastosowania wybranych leków przeciwdepresyjnych

Escitalopram

Należy do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), jest czynnym S-enancjomerem citalopramu i bardziej wybiórczym. Poleca się go jako lek I rzutu w leczeniu epizodów depresji o różnym nasileniu.

Ze względu na szybki początek działania (efekty odczuwalne przez chorych już w 1. tygodniu leczenia) sprawdza się u osób aktywnych zawodowo, które chcą szybko wrócić do pracy.

Lek ma szerokie zastosowania również w zaburzeniach lękowych z napadami lęku (z agorafobią lub bez niej), w fobii społecznej czy zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i lęku uogólnionym [5].

U niektórych chorych z zaburzeniami lękowymi w początkowym okresie leczenia może nastąpić nasilenie objawów lękowych, ustępujące zwykle w ciągu 2 tygodni nieprzerwanego leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia stanów lękowych zaleca się stosowanie małej dawki początkowej. Czasem pomocą jest stosowanie najmniejszych skutecznych dawek benzodiazepin (po omówieniu z chorym możliwego ryzyka uzależnienia w przypadku niestosowania się do zaleceń) w sytuacji pojawienia się napadu lęku.

Obecnie w lęku uogólnionym polecana jest pregabalina, która w porównaniu z escitalopramem powoduje szybsze opanowanie objawów, nawet bez potrzeby stosowania benzodiazepin. Informacje na temat pregabaliny znajdują się w dalszej części artykułu.

Zasadniczo escitalopram jest dobrze tolerowany, zdarza się jednak, że na początku leczenia pacjenci zgłaszają ból głowy i nudności. Praktycznym sposobem poradzenia sobie z tym jest zmniejszenie na kilka dni dawki leku. Co do zaburzeń funkcji seksualnych, które pojawiają się po stosowaniu leków z grupy SSRI, należy wprost zapytać o to pacjenta, choć czasem bywa to trudne dla obu stron. Escitalopram może powodować zaburzenia funkcji seksualnych, ale też w obrazie depresji tego typu objaw może się pojawić. Zebranie wywiadu daje możliwość uspokojenia chorego, że w miarę leczenia depresji dysfunkcje mogą ustąpić lub, gdy jest to związane tylko z lekiem – zmiana leczenia eliminuje objaw.

Opisywane są w literaturze sytuacje wystąpienia objawów odstawiennych w przypadku nagłego zaprzestania leczenia po długotrwałym stosowaniu. Zaleca się wtedy powrót do poprzedniej wyższej dawki (np. 10 mg) i jej stopniowe zmniejszanie.

W charakterystyce produktu leczniczego można znaleźć informację, że escitalopram nie wpływa na sprawność intelektualną i psychomotoryczną. Są badania naukowe potwierdzające pozytywny wpływ escitalopramu na zaburzone funkcje poznawcze u pacjentów z depresją [6]. Jeśli jednak w obrazie klinicznym depresji takie objawy są wyraźnie zaznaczone, szczególnie na początku leczenia, należy przestrzegać chorych przed pogorszeniem zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn w tym okresie.

Stosowanie escitalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może nasilać ich działanie, stąd wymagana jest kontrola parametrów krzepnięcia krwi. Nie obserwowano interakcji z alkoholem, nie zaleca się jednak jego spożywania podczas leczenia escitalopramem [5].

Sytuacja kliniczna 1

Pacjentka lat 42, w związku, jedno dziecko, pracuje w korporacji na kierowniczym stanowisku od ponad 2 lat. Korzystała wcześniej z porady psychologa, gdyż po awansie miała poczucie, że nie poradzi sobie z nowymi obowiązkami. Nie spowodowało to wtedy poważniejszych zaburzeń funkcjonowania. Obecnie zgłosiła się po poradę, gdyż od ponad 4 miesiące gorzej się czuje – straciła energię i chęć do działania, nic jej nie cieszy, wszystko ją drażni, łatwo się denerwuje, nie potrafi odpocząć, jest ciągle napięta, wybudza się w nocy i wstaje zmęczona. Z powodu zaburzeń w sferze seksualnej (braku libido) dochodzi do konfliktów z mężem. Najbardziej irytuje ją pogorszenie koncentracji (wydłuża to czas pracy, staje się nieefektywna). Zauważyła, że zaczęła się izolować od znajomych, nie tylko z pracy. Od ponad roku leczy się z powodu choroby Hashimoto, obecnie parametry są prawidłowe, stara się utrzymywać masę ciała, choć przytyła ponad 10 kg, zanim rozpoznano jej chorobę. Suplementuje witaminę D3, kontrolując jej stężenie.

Do leczenia zaproponowano escitalopram. Po włączeniu 10 mg po 3 dniach chora zgłosiła silne bóle głowy, czego wcześniej nie doświadczała. Zmniejszono dawkę do 5 mg przez 5 dni, ulgę przynosił ibuprofen do 400 mg/db. Po tym czasie zwiększono dawkę do 10 mg, bóle głowy początkowo zmniejszyły się, a następnie ustąpiły w ciągu kilku dni. Z powodu niepełnej skuteczności zwiększono dawkę do 15 mg a następnie do 20 mg. Zaburzenia snu skutecznie wyeliminowała kwetiapina dawce 25 mg, choć pacjentka bała się przyrostu masy ciała (informacja z ulotki leku). Pacjentka przyjmowała escitalopram w dawce 20 mg przez 4 miesiące, następnie zredukowano dawkę do 15 mg. Aktualnie w leczeniu podtrzymującym (dawka 5 mg/db, bez kwetiapiny).

Wenlafaksyna

Należy do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*), czyli reguluje te same neuroprzebieżniki, co starszej generacji trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD). Główna różnica między nimi polega na tym, że wenlafaksyna jest lekiem bardziej wybiórczym niż na przykład należąca do TLPD klomipramina, dostępna nadal na polskim rynku. Dotyczy to przede wszystkim działania cholinolitycznego (antycholinergicznego). Wenlafaksyna nie powoduje więc lub w nieznacznym nasileniu (początek terapii) suchości w jamie ustnej, zapaść, zaburzeń widzenia, zawrotów głowy czy poczucia oszołomienia.

Działanie kliniczne wenlafaksyny wiąże się z dawką:

- w **małych** (75–225 mg) głównie hamuje wychwyt serotoniny, co klinicznie będzie poprawiać głównie nastrój i niektórzy pacjenci mogą odczuwać jej działanie jako uspokajające;
- w **większych** (≥ 225 mg) ma wpływ także na obrót noradrenaliny, co poprawia obniżony napęd, zwiększa energię, zaś pacjenci mogą odczuwać pobudzające działanie leku.

Te cechy powodują, że w zależności od prezentowanych przez chorego objawów można na nie wpływać poprzez elastyczne dopasowanie dawki. Zwiększenie dawki zwykle nie niesie ze sobą pogorszenia tolerancji, choć u pacjentów z niestabilnym nadciśnieniem tętniczym mogą pojawić się zwyżki tego parametru. Stąd konieczność monitorowania ciśnienia i tętna.

Ze względu na podwójny mechanizm działania lek ten proponowany jest w **umiarkowanych i ciężkich depresjach z zahamowaniem psychoruchowym, poczuciem zmęczenia i brakiem energii** [3].

Wenlafaksyna jest dobrze tolerowana. Wśród objawów, na które czasem skarżą się chorzy, oprócz wymienionych wcześniej antycholinergicznym, mogą pojawić się nudności, wymioty, czasem hiponatremia (wyższe dawki). Ze względu na brak niekorzystnego wpływu na funkcje seksualne bywa stosowany jako alternatywa dla tych chorych, którzy z powodu dysfunkcji seksualnych nie chcą kontynuacji leczenia preparatami z grupy SSRI.

Warto zwrócić uwagę na trzy możliwe sytuacje związane z wenlafaksyną:

1. Opinia o „nieskuteczności leku”, możliwa w przypadku, gdy lek był wprowadzany do terapii przez lekarzy innych specjalności. Często wenlafaksynę zlecają neurologi u chorych ze schorzeniami neurologicznymi i współistniejącą depresją (stany po udarach, w chorobie Parkinsona, przewlekłe dolegliwości bólowe). Z powodu braku skuteczności kierują pacjenta do psychiatry. Wśród możliwych wytłumaczeń takiego stanu należy brać pod uwagę niedostosowanie się chorego do zaleceń (niesystematyczne lub zbyt krótki czas przyjmowania leku), zbyt małą dawkę lub uszkodzenie ośrodkowego

układu nerwowego, co może mieć wpływ na tolerancję i skuteczność. Podobne problemy mogą towarzyszyć terapii zlecanej przez lekarzy rodzinnych, którzy raczej obawiają się zwiększania dawki (efekt kliniczny tego leku zależy od dawki). Wydaje się, że rozwiązaniem jest dobrze zebrany wywiad, jeśli znów chcielibyśmy włączyć wenlafaksynę.

2. Stosowanie wenlafaksyny w ciężkich depresjach w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Zespół ekspertów Międzynarodowego Stowarzyszenia Choroby Afektywnej Dwubiegunowej (ISBD, *International Society for Bipolar Disorders*) dopuszcza stosowanie leków z grupy SNRI (w tym wenlafaksyny) tylko w przypadku nieskuteczności innych leków przeciwdepresyjnych, pod warunkiem ścisłego monitorowania pacjenta ze względu na większe ryzyko zmiany fazy [7]. Stosowanie LPD należy prowadzić w połączeniu z lekiem normotymicznym.
3. Kończenie leczenia wenlafaksyną. Nawet powolne odstawianie leku (np. 75 mg co 2 tygodnie) może u niektórych chorych wiązać się z uczuciem rozbicia, lękiem, zawrotami głowy czy ogólnym złym samopoczuciem. Bywa to interpretowane jako nawrót depresji. Podanie wtedy małej dawki (37,5 mg) zwykle poprawia stan pacjenta. Implikuje to do jeszcze wolniejszego odstawiania leku. Objawy odstawienne mogą się pojawić bez względu na formę leku (zwykły czy o przedłużonym działaniu) i długość terapii [8].

Sytuacja kliniczna 2

Pacjentka lat 55, wdowa, mieszka z rodziną, opiekuje się matką chorą na chorobę Alzheimera. Była leczona psychiatrycznie po śmierci męża 7 lat wcześniej. Obecnie skierowana na oddział psychiatryczny z SOR, na którym była drugi raz w ciągu kilku dni z powodu prób normalizacji poziomu wysokich wartości glikemii. Podczas zbierania wywiadu chora przyznała, że ma myśli rezygnacyjne, gdyż od pewnego czasu zauważyła u siebie duże problemy z pamięcią i obawia się, że może być chora jak matka. Od 5 lat pacjentka przyjmowała leki hipoglikemizujące i na nadciśnienie.

Podczas badania na oddziale psychiatrycznym była płacziwa, w niepokoju, obniżonym nastroju i napędzie, potwierdziła brak łaknienia (schudła ok. 10 kg przez 3 miesiące). Negowała myśli „S” i zaburzenia snu. Jednakże główną skargą były zaburzenia funkcji poznawczych – „nie mogę się skupić na niczym, mój mózg nie pracuje”. W związku nasilonym niepokojem i obciążeniami somatycznymi włączono lorazepam i sertralinę. Wyrównała się glikemia, bez potrzeby włączania insuliny i modyfikacji dawek leków. Zwiększono dawkę sertraliny do 100 mg/db, co przez 4 tygodnie przyniosło nieznaczną poprawę stanu psychicznego. Wciąż powtarzały się skargi chorej na zaburzenia pamięci. Zmieniono leczenie na wenlafaksynę, zwiększając dawkę do 150 mg/db, co spowodowało ustąpienie dolegliwości

zgłaszanej przez chorą oraz poprawę jej ogólnego funkcjonowania. Została wypisano z oddziału w 9. tygodniu pobytu w stabilnym stanie.

Duloksetyna

Również zaliczana jest do grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [9], na polskim rynku jest od niedawna, w porównaniu z wenlafaksyną. Podwójny mechanizm działania powoduje, że duloksetyna jest polecana jako lek I rzutu w **depresjach o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, ale szczególnie, gdy w obrazie klinicznym pojawiają się objawy bólowe**. Jest wskazana do leczenia bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Przypuszcza się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmaganiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym. Są doniesienia o dobrych efektach w innych neuropatiach oraz fibromialgii czy nietrzymaniu moczu u kobiet.

Duloksetyna to dobrze tolerowany lek, profil objawów niepożądanych jest podobny jak w przypadku wenlafaksyny. Najczęściej chorzy skarżą się na nudności, bóle głowy, suchość w jamie ustnej czy senność.

Inaczej jak w przypadku wenlafaksyny – przy duloksetynie dawka początkowa leku oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. Nie uzyskano dowodów klinicznych, które sugerowałyby, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawkę początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Maksymalna badana dawka to 120 mg/db [9].

Istnieje czasem pokusa, aby lek, który pojawia się na rynku, stosować w stanach lekoopornych. Nie ma dostępnych badań, które wykazywałyby pod tym względem pierwszeństwo duloksetyny. Są jednak pacjenci, dla których „nowość” również farmakologiczna jest bardziej skuteczna objawowo.

Sytuacja kliniczna 3

Pacjent lat 39, kawaler, aktywny zawodowo, obecnie na zasiłku rehabilitacyjnym w związku z rehabilitacją po urazie kręgosłupa i kończyn dolnych (wypadek komunikacyjny ok. 7 miesięcy wcześniej). Zgłosił się za namową fizjoterapeuty, z którym miał zajęcia, gdyż słabo współpracował w terapii – od około miesiąca niechęć, brak motywacji, zgłaszanie zbyt nasilonych dolegliwości bólowych niżby to wynikało z doznanego urazu i przebiegu początkowego procesu zdrowienia.

W trakcie badania psychiatrycznego chory ujawnił myśli rezygnacyjne, zwiewne myśli „S”, anergię, anhedonię, miał jednostajnie obniżony nastrój. Dodatkowo skarżył się na znaczne pogorszenie pamięci i koncentracji, co było trudne, gdyż nie mógł wrócić do czytania książek historycznych, które bardzo lubił. Nie podawał zaburzeń apetytu, ale wybudzanie się w nocy (wiązało z dolegliwościami bólowymi). Ze względu na zgłaszane objawy do leczenia włączono począt-

kowo wenlafaksynę (względy cenowe), jednakże z powodu zgłaszanego pobudzenia i pogorszenia snu, zmieniono na duloksetynę w dawce 30 mg a następnie 60 mg. Ze względu na zaburzenia snu – dołączono 25 mg kwetiapiny z dobrym skutkiem. Pacjent kontynuował rehabilitację, ale zaczął współpracować lepiej po około 3 tygodniach. Pozostał w leczeniu przez 6 miesięcy, obecnie w trakcie zmniejszania dawki.

Mianseryna

Jest lekiem przeciwdepresyjnym o budowie czteropierścieniowej i antagonistą receptora alfa2-adrenergicznego. W mózgu nasila przemianę noradrenaliny, nie hamuje wychwyty zwrotnego noradrenaliny obwodowo. Działa antagonistycznie wobec niektórych podtypów receptora serotoninowego i receptora H1. Co ważne, choćby ze względu na objawy niepożądane, praktycznie jest pozbawiona działania cholinolitycznego ani nie wykazuje negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Jak każdy lek również mianseryna może powodować objawy niepożądane, z których najczęściej występujące to nadmierne uspokojenie i senność, szczególnie na początku leczenia. Kobiety zwracają uwagę na zwiększenie masy ciała, co wydaje się być zależne od indywidualnych predyspozycji.

Doświadczenie kliniczne pokazuje, że mianseryna jest lekiem o „wielu twarzach”, czyli możliwości różnych zastosowań. Jest zalecana do leczenia **zespołów depresyjnych przebiegających z zaburzeniami snu, z zaznaczonym niepokojem i brakiem apetytu**. Taki obraz kliniczny depresji bardzo często obserwowany jest **u osób w podeszłym wieku**, gdzie mianseryna może być bezpiecznie stosowana, a początkowa dawka powinna wynosić 30 mg.

Mniejsze dawki (5–30 mg) są polecane do leczenia zaburzeń snu. Aby ten efekt był widoczny, szczególnie u chorych z nadmierną aktywnością osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i czynnością układu współczulnego, lek ten powinien być stosowany długotrwale (co najmniej 6 miesięcy) [10]. W celu zapewnienia skutecznego działania i uniknięcia porannej senności, lek należy przyjmować 2–4 godziny przed snem i regulować indywidualnie. Mianseryna nie powoduje praktycznie ortostatycznych spadków ciśnienia, co jest ważne w przypadku leczenia osób starszych, które często budzą się w nocy w celu skorzystania w toalety.

Większe dawki (30–90 mg) mają działanie przeciwdepresyjne, zaś maksymalną jest 200 mg/db [11].

Mianseryna często jest lekiem, który dołącza się do innych leków przeciwdepresyjnych ze względu na efekt ułatwiający zasypianie. Stosowane są połączenia z escitalopramem czy innymi lekami z grupy SSRI. Takie połączenie ogranicza też ryzyko przyrostu masy ciała (stosuje się wtedy mniejsze dawki mianseryny).

Sytuacja kliniczna 4

Pacjentka lat 72, mężatka, mieszka z rodziną, z dolegliwości somatycznych – ustabilizowane nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Zgłosiła się za namową córki, która zauważyła, że matka od około 3 miesięcy gorzej wyglądała – „stała się mizerna, schudła, zdawkowo odpowiadała na pytania, nie interesowała się wnukami, częściej zalegała w łóżku, w nocy nie spała”. Pacjentka potwierdziła objawy wymienione przez córkę i dodała, że ciągle odczuwa niepokój i wewnętrzne napięcie, przestały ją cieszyć rzeczy, które lubiła – słuchanie radia i dwa seriele w TV. Najbardziej niepokoiły ją zaburzenia snu – był przerywany, budziła się nad ranem i nie mogła zasnąć, czasem chodziła po mieszkaniu. Negowała myśli „S”, ale obwiniła się, że stanowi ciężar dla córki i twierdziła, że chciałaby dołączyć do męża, który zmarł 4 lata wcześniej. Skarżyła się na gorszą pamięć, w MMSE (*mini-mental state examination*) – 25 pkt., bez nieprawidłowości w Teście Rysowania Zegara (TRZ).

Do leczenia włączono mianserynę, początkowo 15 mg na noc z miernym skutkiem. Po podwyższeniu do 45 mg, w 8. tygodniu leczenia uzyskano poprawę zarówno zakresie rytmów dobowych, nastroju i codziennego funkcjonowania. Pacjentka nie wymagała podawania benzodiazepin.

Tianeptyna

Lek ten nie został zaszeregowany do żadnej z opisanych grup LPD, gdyż mechanizm jego działania jest unikalny. Wyjaśniano go w świetle koncepcji neuroplastyczności powstawania depresji. Efekty działania tianeptyny polegają między innymi na:

- zapobieganiu strukturalnym i komórkowym zmianom w mózgu, spowodowanym stresem – zapobieganiu atrofii dendrytów w hipokampie;
- normalizacji zaburzonego neuroprzebieżnictwa glutaminergicznego (poprzez zmianę ekspresji receptorów glutaminowych);
- poprawie neurogenezy poprzez zwiększoną ekspresję czynników neurotroficznych BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) i NGF (*nerve growth factor*);
- zmniejszeniu apoptozy i normalizacji stężenia N-acetyloasparginianu oraz metabolizmu glukozy w hipokampie i ciałach migdałowych [12].

W związku z tym jest ona polecana w leczeniu **zespołów depresyjnych związanych z negatywnym działaniem stresu, ale też we współistnieniu zaburzeń depresyjnych i alkoholizmu** (obniżenie neuroprzebieżnictwa serotonergicznego jest związane ze wzrostem konsumpcji alkoholu i podatnością na uzależnienie od alkoholu) [12, 13].

Ponieważ tianeptyna to lek, którego metabolizm nie zachodzi przy udziale enzymów cytochromu P450, jest więc bezpieczna **u pacjentów leczących się z powodu innych chorób somatycznych**, szczególnie chorób sercowo-naczyniowych czy cukrzycy (nie ma niekorzystnych inter-

akcji lekowych). Tianeptyna nie wymaga też korygowania dawki u chorych z niewydolnością wątroby, z towarzyszącą jej marskością lub bez marskości [14].

Sytuacja kliniczna 5

Pacjent lat 48, w związku, jedno dziecko, prowadzi działalność gospodarczą, która wymaga od niego częstych wyjazdów i jest oceniana przez niego jako „wymagająca ciągłego dozoru i mało stabilna” – logistyka), zatrudnia 15 osób. Po epizodzie zasłabnięcia i wizycie u lekarza rodzinnego włączono u niego leczenie hipotensyjne z powodu wysokich parametrów tętna i ciśnienia. Kilkakrotnie modyfikowano leczenie ze względu na brak skuteczności leczenia. Dodatkowo chory miał trudności w zasypianiu, co powodowało, że częściej sięgał wieczorem po alkohol, zaś rano wstawał z poczuciem zmęczenia. Żona i współpracownicy zwrócili uwagę, że stał się drażliwy, szybko się irytował i wybuchał gniewem. Pojawiły się też zaburzenia funkcji seksualnych (dopytano o ten objaw, wiązało go z przepracowaniem). Chory nie skarżył się na zaburzenia apetytu czy funkcji poznawczych, nie zgłaszał anhedonii. Nastrój oceniał jako „niestabilny, z tendencją do obniżonego”, był niezadowolony z siebie, ponieważ jego „aktualne funkcjonowanie nie spełniało jego standardów i sam źle się z tym czuł”.

Do leczenia zaproponowano tianeptynę ze względu na zaburzenia funkcjonowania, choć nasilenie objawów było raczej łagodne. Dodatkowo charakter prezentowanych objawów somatycznych wiązano z silnym, przewlekłym stresem. Pacjent rozpoczął farmakoterapię po około 2 tygodniach od wizyty (obawy przed „zmianą osobowości przez leki” i niewiarą, że gorsze funkcjonowanie może wynikać z objawów depresyjnych). Zadowolający efekt terapeutyczny osiągnięto po około 6 tygodniach leczenia; lek stosowano dwa razy na dobę (obawa przed pominięciem dawki i mniejszą skutecznością). Lekarz rodzinny zredukował dawki leków hipotensyjnych, parametry były stabilne. Leczenie kontynuowano 6 miesięcy.

Praktyczne wskazówki zastosowania wybranych leków działających przeciwłękowo

Pregabalina

Chemicznie pregabalina jest aminokwasem, pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Jej działanie jest jednak inne – poprzez łączenie się z podtypem 1 podjednostki $\alpha 2-\delta$ ($\alpha 2-\delta-1$) na zakończeniach presynaptycznych neuronów mózgu i rdzenia kręgowego, wywołuje efekt przeciwłękowy, przeciwpadaczkowy i moduluje impulsację bólową [15]. W związku z tym ma szerokie spektrum działania, a w psychiatrycznych wskazaniach jest zarejestrowana w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego (GAD, *generalized anxiety disorder*) [16, 17].

Skuteczność pregabaliny badano zarówno w leczeniu ostrych epizodów lęku uogólnionego (skuteczność krótkoterminowa, w porównaniu z wenlafaksyną XR), jak i leczeniu długoterminowym, mającym na celu zapobieganie nawrotom (stabilna dawka 450 mg/db w porównaniu z placebo) [15]. Z badań tych oraz obserwacji własnych wynika, że pregabalina jest skuteczna w obu sytuacjach, a jej działanie ujawnia się już w pierwszym tygodniu stosowania. Jest to bardzo korzystne, gdyż w porównaniu z innymi lekami o działaniu przeciwłękowym (np. buspiron czy leki z grupy SSRI/SNRI) – efekt jest szybki, bez potrzeby stosowania benzodiazepin, które mogą prowadzić do uzależnienia.

Pregabalina jest lekiem dość bezpiecznym w przypadku przedawkowania, nie wchodzi niekorzystne interakcje z większością leków stosowanych w psychiatrii. Do objawów niepożądanych, najczęściej zgłaszanych przez pacjentów, należą bóle głowy i senność, zdarza się, że kobiety (częściej niż mężczyźni) zwracają uwagę na niewielki przyrost masy ciała. Objawy te ustępują zwykle do 2 tygodni od rozpoczęcia terapii i rzadko powodują przerwanie leczenia. Mogą jednakże uniemożliwić zwiększenie dawki do skutecznej zarówno wobec psychicznych, jak i somatycznych objawów lęku. Jest również skuteczna i bezpieczna w leczeniu osób starszych (nie wymaga zmniejszenia dawki u osób z niewydolnością nerek).

Obserwacje wskazują, że dawka 150 mg/db pozwala uzyskać poprawę w przypadku psychicznych objawów lęku, zaś może być niewystarczająca w stosunku do objawów somatycznych (proponuje się dawki 200–600 mg/db; optymalna 300–450 mg/db). Większe dawki wpływają korzystnie na zaburzone parametry snu u osób z GAD, co wynika z zarówno z bezpośredniego działania leku, jak i redukcji lęku. W związku z dobrą tolerancją i brakiem niekorzystnych interakcji, pregabalinę można stosować jako augmentację u chorych z miernym efektem dotychczasowego leczenia (SSRI/SNRI). Oceniano to w połączeniu z wenlafaksyną XR, escitalopramem i paroksetyną [17].

Sytuacja kliniczna 6

Pacjentka lat 67, wdowa, mieszka z rodziną. Zgłosiła się na konsultację za namową lekarza rodzinnego z powodu braku efektów, a nawet pogarszania się jej stanu. Pacjentka zgłosiła się do niego 2 miesiące wcześniej ze względu na brak łaknienia (schudła ok. 7 kg w ciągu 2 miesięcy) i zaburzenia snu, z przekonaniem, że cierpi na jakiś nowotwór przewodu pokarmowego, gdyż towarzyszyły temu zaparcia i suchość w ustach. Dodatkowo była płaczliwa, skarżyła się na niepokój i „słabość w ciele”. Wykonane w POZ badania nie potwierdziły obaw chorej. Lekarz rodzinny włączył do leczenia sertralinę w początkowej dawce 25 mg i zwiększył ją po 2 tygodniach do 50 mg. Podczas badania przez psychiatrę pacjentka ujawniła inne objawy zespołu depresyjnego (obwinianie

się, anhedonię, pogorszenie pamięci). Dawkę sertraliny zwiększono do 75 mg/db, co doprowadziło do ustąpienia objawów depresyjnych, jednakże ujawniły się objawy lękowe – zamartwianie się o wszystko, napięcie wewnętrzne, przewidywanie niepowodzeń. Utrzymywały się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, choć w mniejszym nasileniu i zaburzenia snu – trudności w zasypianiu spowodowane zamartwianiem się, lęk przed śmiercią. W związku z obrazem klinicznym i pogłębionym wywiadem (objawy lęku uogólnionego od wielu lat, o znacznie mniejszym nasileniu z okresami pogorszenia funkcjonowania), do leczenia włączono pregabalinę w dawce 75 mg. Przy zwiększeniu dawki chora skarżyła się na zawroty głowy i senność w ciągu dnia. Powodowało to naprzemienne stosowanie dawki 75 mg i 150 mg/db przez tydzień, aż objawy ustąpiły, co pozwoliło zwiększyć finalnie dawkę do 225 mg/db. Powoli też ustępowały objawy lękowe. Chora pozostaje w leczeniu podtrzymującym na 50 mg sertraliny i 225 mg pregabaliny na dobę.

Hydroksyzyna

Jest lekiem, którego mechanizm działania prawdopodobnie wiąże się z zahamowaniem aktywności ośrodków w warstwie podkorowej centralnego układu nerwowego. Nie hamuje czynności kory mózgu.

Jej efekty kliniczne to zmniejszanie stanów lęku, wewnętrznego napięcia i niepokoju oraz napięcia mięśniowego. Oprócz tego, w związku z działaniem receptorowym wykazuje właściwości przeciwwymiotne, przeciwhistaminowe i przeciwbólowe.

W związku z tymi cechami jest polecana w **objawowym leczeniu lęku i niepokoju**, a także w **niepokoju i pobudzeniu psychoruchowym w przebiegu zaburzeń nerwicowych** oraz

w chorobach na podłożu organicznym [18]. Hydroksyzyna nie ma nasilonych działań antycholinergiczych, choć była o to podejrzewana, takich jak efekt atropinowy – suchość powłok, upośledzenie ostrości wzroku, tachykardia, hipertermia, obniżenie wydzielania śliny, pobudzenie o typie majaczenia. Nie wywołuje zaburzeń pamięci.

Najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym jest senność, co wykorzystuje się w wielu sytuacjach wymagających uspokojenia pacjenta bez obawy o uzależnienie. Nawet po przerwaniu długotrwałego podawania, nie występują objawy odstawienne. W przypadku stosowania z zaburzeniami snu – powoduje wydłużenie całkowitego czasu snu, skrócenie okresów przebudzeń w nocy i skrócenie czasu zasypiania.

Hydroksyzyna jest od wielu lat powszechnie znana i stosowana. Omawianie sytuacji klinicznych z jej użyciem nie jest wymagane.

Podsumowanie

Niniejsze opracowanie obejmuje omówienie praktycznych aspektów zastosowania wybranych leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych w terapii. Nie wyczerpuje tematu i nie jest próbą narzucania opinii autorki.

Dane z badań klinicznych wskazują na porównywalną skuteczność wenlafaksyny, duloksetyny, escitalopramu czy fluoksetyny [4]. Jednakże odmienny profil receptorowy sprawia, że ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej różni się. Te odmienności zobrazowano na przykładzie opisu przypadków. Codzienna praca sprawia, że pomimo standardów postępowania w leczeniu depresji, każdy praktyk ma swoje ulubione leki i ich połączenia w określonych sytuacjach terapeutycznych.

Abstract

Treatment of depression is a process that consists of several elements. These include: psychotherapeutic and psychoactive effects, but the basis is pharmacological treatment, especially in the acute phase of depression and its severe symptoms. Anxiety, which is associated to depression, as well as cognitive impairment or psychomotor slowdown and lack of energy, make other forms of therapeutic effects impossible to use. The 90s of the 20th century introduced new antidepressants, which are much safer than tricyclic drugs. It means also raising awareness that such a disease like depression exists, both among doctors as well as patients and their relatives. All this has led to the fact that treatment has become universal, accessible and appropriate for the needs of different groups of patients - depending on age, clinical picture of depression or coexisting diseases.

In this article, the author provides practical guidance on the use of selected antidepressant (LPD) and anxiolytic drugs, supporting them with descriptions of clinical cases.

Key words: depression, anxiety disorders, antidepressants (LPD)

Piśmiennictwo

1. Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T, et al. The prevalence of common mental disorders in the population of adult Poles by sex and age structure – an EZOP Poland study. *Psychiatria Polska*. 2015; 49: 15–27, doi: [10.12740/pp/30811](https://doi.org/10.12740/pp/30811).
2. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2007; 8: 67–104.
3. Jarema M. (red.). *Depresja w praktyce lekarza rodzinnego*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2007.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665): 746–758, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5), indexed in Pubmed: 19185342.
5. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1792>. (16.07.2017).
6. Jeon HJ, Woo JM, Lee SH, et al. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(2): 218–225, doi: [10.1097/JCP.0000000000000072](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000072), indexed in Pubmed: 24525660.
7. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(3): 154–219, doi: [10.3109/15622975.2013.770551](https://doi.org/10.3109/15622975.2013.770551), indexed in Pubmed: 23480132.
8. Świącicki Ł. (red.). *Rozpoznawanie i leczenie depresji*. Bonnier Business Polska sp. z o.o., Warszawa 2016.
9. Bieńkowski P. Właściwości farmakologiczne inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – przykład duloksetyny. *Psychiatria*. 2017; 14: 65–74.
10. Wichniak A. Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu. W: Jarema M. (red.). *Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Gdańsk 2015.
11. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=554>. (16.07.2017).
12. Patejuk-Mazurek I. Tianeptyna – efekty neuroplastyczne a zastosowanie w specyficznych grupach pacjentów. *Opisy przypadków Psychiatria*. 2014; 11(4): 211–214.
13. Patejuk-Mazurek I. Tianeptyna – skuteczna opcja leczenia zaburzeń depresyjnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. *Psychiatria*. 2016; 13(1): 25–30.
14. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=769>. (16.07.2017).
15. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34(6): 332–339, doi: [10.1016/j.tips.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.04.001), indexed in Pubmed: 23642658.
16. Murawiec S. Pregabalina – opis przypadku w kontekście wiedzy na temat działania leku i praktyczne wskazówki stosowania. *Psychiatria*. 2016; 13: 17–24.
17. Wojtera M, Sobów T. Stosowanie pregabaliny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych. Czy należy się bać wysokich dawek? *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*. 2016; 16(2): 91–98.
18. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=367>. (16.07.2017).