

MOLEKULARNE PODSTAWY DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH

MOLECULAR MECHANISMS OF ANTI-DEPRESSIVE DRUGS ACTIVITY

Grzegorz Andrzej BUZUK¹, Maciej OWECKI²

¹Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSW
im. prof. L. Bierkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: Zaburzenia depresyjne dotyczą coraz większej liczby ludzi na całym świecie. Narastają koszty związane z leczeniem oraz niesprawnością chorych w różnych obszarach życia. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) są obecnie lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii depresji. Jednakże ich skuteczność jest ograniczona i przybywa przypadków lekoopornych. Dobrze poznane koncepcje monoaminoergiczne nie wyczerpują wszystkich aspektów leżących u podłoża tego schorzenia. Poznanie molekularnych, neurochemicznych i neurobiologicznych podstaw patofizjologii depresji otwiera drogę do tworzenia nowych strategii w leczeniu i profilaktyce. W artykule omówiono obecne poglądy na temat molekularnych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych.

Słowa kluczowe: depresja, neurotransmitter, receptor, inhibitor

Summary: More and more people in the world are affected with depressive disorder. Increase of costs due to their disability, impairment and treatment is observed. Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors are the first line treatment of depression nowadays. However, their clinical effectiveness is restrained and there are many cases of non-responders. Well known monoamine theories don't explain every aspect lying at the base of this disease. Studies of the molecular, neurochemical and neurobiological foundations of depression pathophysiology open the ways leading to new strategies of treatment and prophylaxis. This article presents current opinions about molecular mechanisms of anti-depressive drugs activity.

Key words: depression, neurotransmitter, receptor, inhibitor

WSTĘP

Depresja stanowi jedno z najczęściej występujących schorzeń. Ryzyko zachorowania na nią wynosi co najmniej 10% dla osób dorosłych i jest dwukrotnie wyższe w przypadku kobiet. Wg prognostycznych danych WHO na drugie dziesięciolecie XXI wieku depresja (w przebiegu choroby afektywnej) może stanowić drugą po chorobie wieńcowej przyczynę ograniczonej zdolności do pracy [32]. Duża depresja (ang. *Major Depressive Disorder*; MDD) jest stosunkowo częstym schorzeniem i szacuje się, że roczna zachorowalność na nią wynosi 6,7% [19]. Natomiast występowanie dużej depresji (MDD) w ciągu całego życia sięga 16,2% [20]. Osoby cierpiące na MDD nie tylko częściej korzystają z opieki zdrowotnej, ale również doświadczają większej niesprawności w związku z występującymi u nich przewlekłymi chorobami somatycznymi [46]. Granica między „normalnym” przygnębieniem a depresją nie jest ostra, a ich rozróżnienie może niekiedy nastęrczać dużo trudności. Przydatnymi kryteriami mogą być: stopień nasilenia objawów, okres ich występowania oraz wpływ na codzienne funkcjonowanie i reakcję na leczenie farmakologiczne. [38]. W depresji z reguły na plan pierwszy wysuwa się smutek jako wyraz obniżonego nastroju(za wyjątkiem tzw. depresji maskowanych), trwający dłuższy okres (liczony w tygodniach), poważnie zakłócający każdą sferę życia człowieka. W takich sytuacjach leczenie farmakologiczne może przynieść zasadniczą poprawę. Przyjmuje się, że reakcja na leczenie oznacza zmniejszenie nasilenia objawów depresji o 50% w oparciu o standaryzowane skale oceny np. 17-o punktowa skalę depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*) [14], a remisja to zmniejszenie nasilenia objawów do poziomu sprzed zachorowania.

MECHANIZMY PATOGENETYCZNE ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Nadmierna aktywacja układu limbicznego i powiązanej z nim osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (LPPN) jest mechanizmem dość dobrze poznany w depresji [17]. Obserwuje się podwyższone stężenie glikokortykosteroidów w moczu oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym; zwiększenie sekrecji glikokortykosteroidów w odpowiedzi na ACTH (adrenokortykotropinę); zwiększone stężenie CRH (kortykoliberyny) w płynie mózgowo-rdzeniowym [31]; zwiększone wydzielanie CRH w podwzgórzu [17] oraz spadek odpowiedzi ACTH po podaniu CRH [35]. Podwzgórzowa kortykoliberyna posiada również właściwości psychotropowe i może wywoływać reakcje lękowe, zaburzenia snu, czy zaburzenia łaknienia[50,51].

U osób z depresją obserwuje się osłabienie ujemnego sprzężenia zwrotnego LPPN, co przejawia się upośledzeniem hamowania wzmożonej sekrecji kortyzolowej po podaniu deksametazonu. Do oceny tego zjawiska stosuje się test z użyciem syntetycznego glikokortykosteroidu-deksametazonu, który u osób zdrowych poprzez receptory GR hamuje uwalnianie podwzgórzowej kortykoliberyny (CRH), a następnie przysadkowej adrenokortykotropiny (ACTH), co w konsekwencji obniża stężenie kortyzolu w surowicy krwi. Brak hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza obserwuje się nawet w 60-70% przypadków osób cierpiących na dużą depresję [8]. Modyfikacją tego testu jest podanie kortykoliberyny osobom wstępnie obciążonym 1mg deksametazonu [16]. U chorych z depresją obserwuje się znacznie osłabienie hamującego wpływu deksametazonu na CRH niż w przypadku osób zdrowych. Dysregulacja osi LPPN wskazuje na dysfunkcję receptorów dla glikokortykosteroidów, które mają przekazywać sygnał hamujący. W rezultacie dochodzi do niemożności wygaszenia reakcji stresowej w warunkach hiperkortyzolemii prowadząc do rozwinięcia się stresu przewlekłego ujawniającego dysfunkcje w układach monoaminoergicznym i wystąpienia depresji [2]. Wydaje się prawdopodobne, że przewlekłe łagodne podwyższenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi zwłaszcza w godzinach nocnych (w okresie, gdy fizjologicznie stężenie to jest bardzo niskie) może odgrywać istotną rolę w patogenezie depresji [3]. Zwiększenie stężenia monoamin w szczelinie synaptycznej w trakcie kuracji przeciwdepresyjnej wpływa na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową i częściowo odwraca skutki długotrwanie działającego stresu. [17, 6]. Antagoniści receptora CRH wykazują przeciwdepresyjny efekt, ale głównie na modelach zwierzęcych [24].

Długotrwanie działający stres wraz z podwyższonym stężeniem glikokortykosteroidów prowadzi również do zahamowania neurogenezy [40] w niektórych regionach mózgu, a w szczególności w hipokampie. U osób z depresją w badaniach przy użyciu techniki rezonansu magnetycznego zaobserwowano zmniejszoną objętość tego obszaru mózgu [25]. W badaniach pośmiertnych stwierdzono zanik neuronów w różnych obszarach kory przedczołowej (m. in. grzbietowo-brzuszej, oczodołowej), a zwiększoną ilość komórek nerwowych w podwzgórzu i jądrze grzbietowym szwu [39].

Głównym czynnikiem wzrostu aksonalnego oraz przeżycia neuronów jest mózgowy czynnik wzrostu (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF). Postuluje się, że neuropeptyd ten może mieć związek z innymi zaburzeniami psychicznymi. Na stężenie tego neuropeptydu, odpowiedzialnego także za plastyczność synaptyczną, wpływają glikokortykosteroidy oraz stres.[15, 21]. Istotną, ale do końca niezbadaną, rolę odgrywają również czynniki genetyczne, w tym np. polimorfizm val166met genu *BDNF* [1].

ZABURZENIA NEUROPRZEKAŹNICTWA W DEPRESJI

W patomechanizmie depresji obserwuje się dysfunkcję w zakresie wydzielania amin biogennych: serotoniny, noradrenaliny i dopaminy. Wszystkie te substancje mają regulujący wpływ na nastrój. Teorie monoaminowe [44,9] nie wyczerpują wszystkich aspektów neurobiologicznych i molekularnych tej choroby oraz nie wyjaśniają w pełni mechanizmów działania leków psychotropowych.

Serotonina powstaje z tryptofanu – aminokwasu, który do organizmu dostaje się razem z pożywieniem. W procesie hydroksylacji powstaje 5-hydroksytryptofan, który pod wpływem swoistej dekarboksylazy przekształca się w serotoninę (5-HT 5-hydroksy tryptamina). Synteza tej aminy jest ściśle powiązana z poziomem tryptofanu w OUN, jego podażą w pokarmach oraz stężeniem w surowicy krwi. Zastosowanie diety eliminacyjnej lub bardzo ubogiej w tryptofan u osób zdrowych, lecz podatnych na depresję, prowadzi do wystąpienia objawów tej choroby. [4, 10]. Zmagazynowana w pęcherzykach synaptycznych 5-HT zostaje uwolniona do szczeliny synaptycznej, gdzie może wywierać wpływ na odpowiednie receptory. Większość serotoniny zostaje ponownie wchłonięta w procesie wychwytu zwrotnego, a pozostała część rozkłada enzym monoaminoooksydaza. Największe stężenie serotoniny w mózgowiu występuje w szyszynce, gdzie jest ona przekształcana w melatoninę (5-metoksy-N-acetylotryptamina). Natomiast największym jądrem serotoninowym mózgu człowieka jest jądro grzbietowe szwu.

Bardzo dobrze poznana koncepcja serotoninowa w depresji zakłada występowanie objawów chorobowych na skutek obniżenia serotoninowej transmisji synaptycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Dochodzi do dysregulacji receptorów serotoninowych polegającej na regulacji „w górę” receptorów 5-HT₂, a spadku wrażliwości i liczby receptorów 5-HT_{1A}, a poprzez to do osłabienia transmisji serotoninowej przez postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A}. [50, 26]. W trakcie kuracji lekami przeciwdepresyjnymi wrażliwość receptorów zmienia się [12]. Poprzez układ 5-HT_{1A} serotonina wywiera wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) oraz moduluje wydzielanie kortykoliberyny (CRH) i adrenokortykotropiny (ACTH) [18], co ma zasadnicze znaczenie w patofizjologii depresji.

W patomechanizmie powstawania depresji ważną rolę odgrywa także dysfunkcja układu noradrenergicznego. Noradrenalina powstaje w OUN na drodze przemian aminokwasu fenyloalaniny, który do organizmu dostaje się razem z pożywieniem. Następnie jest przekształcany do tyrozyny i poprzez dopaminę (DA) do noradrenaliny (NA). Istotne znaczenie ma tu funkcja enzymu beta hydroksylazy dopaminowej. W przypadku jego niskiej aktywności dochodzi do wzrostu

stężenia dopaminy, a nie noradrenaliny w odpowiedzi na działający stres [22]. Zaobserwowano również, że reakcja na stres wiąże się ze wzrostem stężenia jednej z tych amin, przy niskim stężeniu drugiej.

Hipoteza dopaminowa została wysunięta najpóźniej, gdy powiązano spowolnienie psychomotoryczne, objaw charakterystyczny dla depresji, z obniżeniem aktywności układu dopaminergicznego [41, 28]. Zaobserwowano również zmiany funkcjonalne w okolicach mózgu z najsilniejszą transmisją dopaminergiczną: przyśrodkowej korze przedczołowej, czy zwojach podstawy, które następowały w trakcie stanu „wychodzenia” z depresji [13].

WPLYW LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH NA NEUROPRZEKAŹNICTWO W DEPRESJI

Cechą wspólną leków przeciwdepresyjnych jest docelowe miejsce w układzie nerwowym, gdzie mogą wykazać swoją biologiczną aktywność. Oddziałują one na poziomie synaps modulując neurotransmisję zaburzoną w stanie chorobowym. W ogólnym zarysie leki wpływają na białka transportujące monoaminy, enzymy rozkładające te substancje lub bezpośrednio na receptory. W efekcie zmniejszonego wychwytu doneuronalnego lub zmniejszonego rozkładu zwiększa się dostępność neurotransmiterów w szczelinie synaptycznej. Efekt ten występuje bardzo szybko po włączeniu leczenia, natomiast efekt kliniczny w postaci poprawy nastroju jest opóźniony i następuje po okresie latencji wynoszącym nawet do kilku tygodni [37]. Czas ten wiązano z powoli przebiegającymi zmianami adaptacyjnymi w układzie nerwowym w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Początkowo identyfikowano te zmiany na poziomie receptorowym. Wskazywały na to prace Vetulaniego i Sulsera, w których wykazano obniżoną reaktywność układu związanego z cAMP (cykliczny adenomonofosforan) w odpowiedzi na długotrwałe stosowanie m. in. leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania [49]. Teorię tę określano jako hipotezę regulacji „w dół” receptorów beta [47]. Jednakże późniejsze badania pokazały, że nie wszystkie leki przeciwdepresyjne prowadzą do wystąpienia tego zjawiska, a wewnątrzneuronalna kaskada sygnalizacyjna głównie podlega aktywacji [34, 30]. Tak więc mechanizm, bezpośrednio odpowiedzialny za uzyskanie efektu przeciwdepresyjnego, nie jest poznany. Bezsporny pozostaje fakt, że prawie wszystkie leki przeciwdepresyjne wpływają na transmisję monoaminergiczną i w efekcie końcowym prowadzą do redukcji nasilenia bądź ustąpienia objawów depresji.

INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI*)

Zasadniczą rolę w patomechanizmie depresji wydaje się mieć receptor 5HT1A. Pobudzenie receptora postsynaptycznego lub inhibicja autoreceptora pełni istotną rolę w skuteczności działania leków przeciwdepresyjnych [43]. Autoreceptory to struktury białkowe zlokalizowane głównie na zakończeniach neuronów presynaptycznych (mogą się także znajdować na zakończeniach somato-dendrytycznych), które reagują na uwolniony przez „własny” neuron przekaźnik na zasadzie hamującego sprzężenia zwrotnego. Wrażliwość tych struktur może mieć również istotne znaczenie w osiągnięciu efektów klinicznych po zastosowaniu SSRI [5]. Receptor 5HT1A należy do grupy receptorów związanych z białkiem G. Składa się on z 7 obszarów przezbłonowych, które są skupione wokół elementu centralnego. Tam znajduje się miejsce wiązania dla neuroprzekaźnika [45]. Przyłączenie neurotransmitera do receptora powoduje zmianę jego konformacji, co w dalszym etapie umożliwia przyłączenie białka G. Następująca po tym kolejna zmiana konformacyjna pozwala na dołączenie enzymu – cyklazy adenylowej. Jej aktywacja prowadzi do syntezy cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP), który jako tzw. drugi posłaniec aktywuje kinazę proteinową. Dzieje się to przez oddysocjowanie 2 jednostek regulatorowych od nieaktywnego dimeru. Aktywowany enzym fosforyluje kluczowe białka (CREB), co prowadzi do ekspresji odpowiednich genów. CREB (ang. *cAMP Response-Element Binding Protein*) są to białka odpowiedzi na cAMP, elementy transkrypcji genów w jądrze komórkowym. Aktywowane są w ten sposób głównie geny tzw. odpowiedzi natychmiastowej lub wczesnej [45, 43]. Następuje również zwiększenie wydzielania czynnika wzrostu neuronów BDNF (ang. *Brain Derived Neurotropic Factor*), który przyczynia się do zwiększenia liczby połączeń synaptycznych, a tym samym do poprawy sprawności układu nerwowego [33].

Zasadniczym punktem uchwytu działania leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny jest transporter przezbłonowy SERT (ang. *Serotonin Transporter*). Białko to zalicza się do rozpuszczalnych nośników genów SLC6. Łączy się to z aktywnością ATP-azy (adenozynotrójfosfatazy), zwanej również pompą sodową, która wypompowując jony sodu na zewnątrz komórki wytwarza gradient stężeń umożliwiający transport serotoniny do wnętrza komórki [45]. Transporter serotoniny posiada specyficzne miejsce wiązania dla tego neuroprzekaźnika oraz allosteryczne miejsce z którym wiąże się lek. Zablockowanie tego białka znacząco zmniejsza jego powinowactwo do substratu, a tym samym zapobiega resorpcji serotoniny do wnętrza komórki, gdzie ponownie zostałyby zmagazynowane w pęcherzykach synaptycznych. Za ten ostatni proces odpowiedzialny jest wewnątrzkomórkowy pęcherzykowy transporter neuroprzekaźników VMAT 2 (ang. *vesicular Monoamine Transporter 2*). Zwiększenie stężenia serotoniny w przestrzeni synaptycznej odpowiada za kliniczny

efekt końcowy działania leków z grupy SSRI. Obecnie w praktyce lekarskiej dostępne są: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram i escitalopram.

Schemat budowy transporterów pozostałych amin: noradrenaliny i dopaminy jest analogiczny i na odpowiednich dla siebie neuronach określa się je jako NET (ang. *Norepinephrine Transporter*) i DAT (ang. *Dopamine Transporter*). I choć mają unikatową dla siebie strukturę aminokwasową, wykazują również pewne powinowactwo do pozostałych amin. Oznacza to, że mogą je transportować do wnętrza komórki, jeżeli znajdują się one w ich pobliżu.

LEKI HAMUJĄCE TRANSPORTER SEROTONINY I NORADRENALINY

SNRI (ang. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) zwane są również lekami o podwójnym mechanizmie działania, gdyż aktywują układ serotoniner-giczny i adrenergiczny. Mają również wpływ na synapsy dopaminergiczne, ale tylko w korze przedczołowej. Dzięki poszerzonemu obszarowi oddziaływania mogą przynieść poprawę w sytuacjach, w których nie uzyskano satysfakcjonującego efektu po zastosowaniu leków z grupy SSRI [43]. Takim mechanizmem działania cechuje się stosowana obecnie w praktyce klinicznej wenlafaksyna.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO NORADRENALINY

NARI (ang. *Norepinephrine Reuptake Inhibitor*) – jedynym obecnie przedstawicielem tej grupy jest reboksetyna. Hamuje wychwyt doneuronalny noradrenaliny, co może wiązać się z objawami ubocznymi spowodowanymi aktywacją układu współczulnego, np.: tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego krwi, niepokój, drżenie mięśniowe. Reboksetyna nie wpływa na inne układy neuroprzekaźnikowe.

INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO NORADRENALINY I DOPAMINY

W praktyce klinicznej stosowany jest bupropion, którego aktywność biologiczna opiera się głównie na modulowaniu przekaźnictwa noradrenergicznego. Jego aktywność dopaminergiczna ogranicza się do prążkowiec i jądra półleżącego, co może być przydatne w leczeniu uzależnienia od nikotyny.

NORADRENERGICZNE I SPECYFICZNIE SEROTONINERGICZNE LEKI PRZECIWDEPRESYJNE NASSA (MIRTAZAPINA) ORAZ ANTAGONIŚCI RECEPTORA ALFA 2 (MIANSERYNA)

Mirtazapina poprzez blokowanie receptorów alfa 2 prowadzi do zwiększenia stężenia serotoniny i noradrenaliny w przestrzeni synaptycznej [33]. Blokuje również receptory 5HT₂ i 5HT₃, co prowadzi do stymulacji receptorów 5HT_{1A}-działanie przeciwlękowe oraz poprawa w zakresie snu [43]. Mirtazapina jest strukturalnie zbliżona do mianseryny, ale w odróżnieniu od niej nie blokuje receptorów alfa 1 i tym samym nie powoduje wzrostu ciśnienia tętniczego [33].

INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY I ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW SEROTONINERGICZNYCH 5HT_{2A} I 5HT_{2C}

Leki te równocześnie hamują wychwyt zwrotny serotoniny oraz blokują postsynaptyczne receptory 5HT_{2A}, co wzmacnia hamujące działanie serotoniny na receptor 5HT_{1A}. Dzieje się to udziałem kaskady transdukcji sygnału poprzez białko G, cAMP i CREB. Aktualnie dostępny trazodon blokuje również receptory histaminowe H₁, powodując działanie nasenne oraz przyrost masy ciała.

INHIBITORY MONOAMINOOKSYDAZY

Molekularnym punktem uchwytu leków przeciwdepresyjnych mogą być enzymy uczestniczące w przemianach amin biogennych. Istotną rolę odgrywają tu monoaminooksydaza (MAO) oraz katecholowa tlenowa metylotransferaza (COMT). Monoaminooksydaza, która dzieli się na podtypy A i B, zlokalizowana jest wewnątrz neuronu, głównie w mitochondriach. Izoenzym A wykazuje najsilniejsze powinowactwo do serotoniny i noradrenaliny. Natomiast izoenzym B metabolizuje fenyloalaninę i dopaminę. Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (fenelzyna, tranilcypromina, izokarboksazyd) w sposób nieodwracalny hamują ten enzym, trwale pozbawiając go aktywności. Jedyną formą jej przywrócenia jest synteza nowych cząsteczek enzymu [45]. Leki te nie są zarejestrowane w Polsce, gdyż istnieje wysokie ryzyko działań ubocznych przy braku zachowania odpowiedniej

diety. Zawarta w niektórych pokarmach (dojrzewające sery, piwo, bigos) tyramina nasila uwalnianie noradrenaliny, której nie może metabolizować zablokowany enzym. W rezultacie może dojść do niebezpiecznego wzrostu ciśnienia tętniczego. Zagrożenia takiego nie ma w przypadku stosowania inhibitorów odwracalnych (R-IMAO). W tym przypadku cząsteczka substratu (neurotransmitera) może konkurować z cząsteczką leku o miejsce wiązania enzymu, a nawet wypierać lek z tego połączenia (zależnie od stopnia powinowactwa oraz stężenia). Przedstawicielem dostępnym w Polsce jest moklobemid.

TRÓJCYKLICZNE LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

Najdłużej w psychiatrii stosowane leki trójpierścieniowe nasilają przekąźnictwo noradrenergiczne i serotonergiczne w synapsach poprzez blokowanie transporterów dla obu tych amin. Ich długotrwałe stosowanie powoduje zmiany receptorowe polegające na desensytyzacji receptorów postsynaptycznych oraz zmniejszenie ich gęstości. Prawdopodobnie jest to efektem ekspresji odpowiednich genów, które są odpowiedzialne za zmniejszenie syntezy białek receptorowych, a zwiększenie produkcji czynników neurotrofowych, takich jak BDNF [23]. Wszystkie leki trójpierścieniowe (w Polsce dostępne: amitryptylina, klomipramina i doxepina) wykazują działanie antyhistaminowe, antycholinergiczne, blokują receptory alfa 1 oraz kanały sodowe zależne od napięcia. Wiąże się to ze wspólnym dla nich wszystkim profilem działań ubocznych. Są to przede wszystkim ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca, wzmożona potliwość, zaparcia, zatrzymanie moczu, zaburzenia akomodacji, uczucie suchości w jamie ustnej, senność w ciągu dnia, przyrost masy ciała.

POZOSTAŁE LEKI, NIE WCHODZĄCE W SKŁAD W/W GRUP

AGOMELATYNA

Jest to lek, który nasila uwalnianie noradrenaliny i dopaminy w korze przedczołowej poprzez inhibicję receptorów 5HT_{2C} i 5HT_{2B}, czym tłumaczy się występowanie efektu przeciwdepresyjnego. Ponadto agomelatyna oddziałuje na receptory melatoninergiczne MT₁ i MT₂ jako ich agonista. W ten sposób wpływa regulacyjnie na zaburzony rytm okołodobowy.

TIANEPTYNA

Jest obecnie jedyną znaną substancją leczniczą, która nie ma działania na układy monoaminoergiczne, a wręcz może nasilać wychwyty doneuronalny serotoniny. Zaobserwowano natomiast działanie neuroprotektyjne w korze przedczołowej oraz w hipokampie poprzez redukcję apoptozy oraz pobudzenie tworzenia nowych połączeń neuronalnych. Nasilenie neurodegeneracji w hipokampie oraz zahamowanie neurogenezy jest jednym z postulowanych mechanizmów występowania depresji [27]. Uważa się, że skuteczność działania tianeptyny opiera się na modulacji aktywności glutaminergicznej. Ponadto tianeptyna odgrywa dużą rolę w modulowaniu neuroplastyczności OUN, który to proces opisano krótko poniżej.

NEUROPLASTYCZNOŚĆ

Mózg posiada właściwości, które pozwalają mu dostosowywać się do warunków zmieniającego się otoczenia. Neuroplastyczność polega na redukcji rozgałęzień dendrytycznych i atrofii komórek nieużywanych oraz na stymulowaniu rozwoju tych neuronów, które są zaangażowane w odpowiadaniu na bodźce dopływające ze środowiska. Zewnętrznym wymiarem tego zjawiska jest proces uczenia się, a biologicznym neurogeneza. U człowieka zachodzi ona w zasadzie tylko w hipokampie [48]. Brak leczenia depresji prowadzi do zmian strukturalnych w układzie nerwowym i ubytku neuronów. U chorych z depresją obserwuje się zmniejszenie objętości kory przedczołowej, zwłaszcza okolicy oczodołowej i brzuszno bocznej [11], kory obręczy i płata skroniowego. Zmniejszenie objętości hipokampa stwierdzono już po wystąpieniu objawów depresji jako konsekwencja działającego stresu i następstwo choroby [29]. Zjawisku temu przeciwstawia się BDNF, a farmakoterpia depresji sprzyja zwiększeniu jego ekspresji [36]. Spośród stosowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych tianeptyna wykazuje najsilniejsze oddziaływanie w zakresie neuroplastyczności bez istotnego wpływu na przekąźnictwo monoaminoergiczne.

PODSUMOWANIE

Nadczynność osi podwzgorze-przysadka- nadnercza (HPA) jest najważniejszym biologicznym wykładnikiem w depresji. Przejawia się m. in. zaburzeniami okołodobowego rytmu wydzielania kortyzolu wraz z podwyższeniem stężenia glukokortykosteroidów. Zaburza to syntezę neurotransmiterów oraz ich receptorów, a także prowadzi do zmian neurodegeneracyjnych. Normalizacja aktywności osi HPA może być cennym wskaźnikiem skuteczności prowadzenia kuracji przeciwdepresyjnych [7]. Większość stosowanych obecnie leków do tego prowadzi. Jednakże

systematycznie przybywa depresji lekoopornych [42]. To powoduje konieczność poszukiwania nowych strategii leczenia tego heterogennego zaburzenia. Zwraca się uwagę na inne możliwe molekularne punkty uchwytu działania leków przeciwdepresyjnych jak kaskada kinazy tyrozynowej, receptory dla glikokortykoidów, układ glutaminianergiczny, tachykininy(substancja P), transportery wewnątrzkomórkowe czy kanały jonowe. Wiedza dotycząca molekularnych i neurochemicznych podstaw zaburzeń depresyjnych otwiera nowe kierunki poszukiwania skutecznych i bezpiecznych metod leczenia depresji.

LITERATURA

- [1] ANGELUCCI F, BRENE S, MATHE AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005; **10**: 345-52.
- [2] ARBORELIUS L, OWENS MJ, PLOTSKY PM, NEMEROFF CB. The role of corticotrophin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999; **160**: 1-12.
- [3] BELMAKER RH, GALILA A. Major Depressive Disorder. *Mechanisms of Disease. N Eng J Med* 2008; **358**: 55-68.
- [4] BENKELFAT C, ELLENBOGEN MA, DEAN P, PALMOUR RM, YOUNG SN. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men et genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; **51**: 687-697.
- [5] BLIER P, DE MONTIGNY C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994; **15**: 220-226.
- [6] BOYLE MP, BREWER JA, FUNATSU M ET AL. Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor products depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 473-8.
- [7] BUDZISZEWSKA B, LASON W. Neuroendokrynne mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych. *Triangulum M.B.P. Wrocław* 2003
- [8] CAROLL BJ, CASSIDY F, NAFTOLOVITZ D ET AL. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; **433**: 90-103.
- [9] COPPEN A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; **113**: 1237-1264.
- [10] DELGADO PL, CHARNEY DS, PRICE LH, AGHAJANIAN GK, LANDIS H, HENINGER GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; **47**: 411-418.
- [11] DREVETS WC, PRICE JL. Neuroimaging and neuropathological studies of mood disorders. [w] Licinio J [red] *Biology of depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim 2005.
- [12] GOODWIN GM. The effects of antidepressant treatments and lithium upon 5-HT_{1A} receptor function. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; **13**: 445-451.
- [13] GOODWIN GM, AUSTIN MP, DOUGALL N, ROSS M, MURRAY C, O'CAROLL RE, MOFFOOT A, PRENTICE N, EBMEIER KP. State changes in brain activity shown by the uptake of ^{99m}Tc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *J Affect Disord* 1993; **29**: 243-253.
- [14] HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; **23**: 56-62.
- [15] HELDT SA, STANEK L, CHATWAL JP, RESSLER KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007; **12**: 656-70.
- [16] HEUSER I, YASSOURIDIS A, HOLSBOER F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorder. *J Psychiatr Res* 1994; **28**: 341-356.

- [17] HOLSBOER F, BARDEN N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 1995; **17**: 187-205.
- [18] JORGENSEN H, KNIGGE U, KJAER A, MOLLER M, WARBERG J. Serotonergic stimulation of corticotrophin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *J Neuroendocrinol* 2002; **14**: 788-795.
- [19] KESSLER RC, AKISKAL HS, AMES M ET AL. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006; **163**(9): 1561-1568.
- [20] KESSLER RC, BERGLUND P, DEMLER O ET AL. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; **289**(23): 3095-3105.
- [21] KOZLOVSKY N, MATAR M A, KAPLAN Z, KOTLER M, ZOHAR J, COHEN H. Long-term down regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response. *Int Neuropsychopharmacol* 2007; **10**: 741-58.
- [22] LEBLANC J, DUCHARME MB. Plasma dopamine and noradrenaline variations in response to stress. *Physiol Behav* 2007; **91**: 208-211.
- [23] LEE MG, WYNDER C, SCHMIDT DM, MCCAFFERTY DG, SHIEKHATTAR R. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chem Biol* 2006; **13**: 563-567.
- [24] LOUIS C, COHEN C, DEPOORTERE R, GABRIEL G. Antidepressant-like effects on the corticotrophin-releasing factor 1 receptor antagonist, SSR 125543, and the vasopressin 1b receptor antagonist, SSR 149415, in a DRL-72 s schedule in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 2180-7.
- [25] MACQUEEN GM, CAMPBELL S, McEWEN BS ET AL. Course of illness hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 1387-92.
- [26] MACQUEEN G, CHOKKA P. Special issues in the management of depression in women. *Can J Psychiatry* 2004; **49**: 27-40.
- [27] MAES M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. *Curr Opin Psychiatry* 2009; **22**: 75-83.
- [28] MAJ J. Central effects following repeated treatment with antidepressant drugs. *Pol J Pharmacol Pharm* 1984; **36**: 87-99
- [29] MCKINNON MC, YUCEL K, NAZZAROW A, MACQUEEN GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; **34**: 41-54.
- [30] MENKES DB, RASENICK MM, WHEELER MA, BITENSKY MW. Guanosine triphosphate activation of brain adenylate cyclase: enhancement by long-term antidepressant treatment. *Science* 1983; **219**: 65-67.
- [31] MERALI Z, DU L, HRDINA P ET AL. Dysregulation in suicide brain mRNA expression of corticotrophin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004; **24**: 1478-85
- [32] MURRAY CJ, LOPEZ AD. Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; **349**: 1498-1504.
- [33] MÜLLER WE. Farmakologia nowych leków przeciwdepresyjnych-porównanie. [w] Möller HJ, Müller WE, Ruthera E. [red.] Nowoczesne leki przeciwdepresyjne. Urban & Partner Wrocław 2004: 1-15.
- [34] NALEPA I, VETULANI J. Enhancement of the responsiveness of cortical adrenergic receptors by chronic administration of the 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor citalopram. *J Neurochem* 1993; **60**: 2029-2035.
- [35] NEMEROFF CB. The corticotrophin-releasing factor(CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996; **1**: 336-342
- [36] NIBUYA M, MORINOBU S, DUMAN RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; **15**: 7539-7547.
- [37] OSWALD I, BREZINOVA V, DUNLEAVY DL. On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs. *Br J Psychiatry* 1972; **120**: 673-677.
- [38] PUZYŃSKI S. Depresja i zaburzenia afektywne. PZWL Warszawa 2005; 19-26.
- [39] RAKOWSKA G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; **48**: 766-77.

- [40] RAKIC P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 2002; **3**: 65-71.
- [41] RANDRUP A, BRAESTRUP C. Upatke inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; **53**: 309-314.
- [42] ROS S, AGUERA L, DE LA GANDARA J, ROJO JE, DE PEDRO JM. Potentiation strategies for treatment resistant-depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005; **428**: 14-24.
- [43] RZEWUSKA M. Mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych. [w] Heitzman J, Vetulani J [red.] *Farmakoterapia depresji-współczesne podstawy teoretyczne i doświadczenia kliniczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań 2012: 45-61.
- [44] SCHILDKRAUT JJ. The catecholaminehypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; **122**: 509-522.
- [45] STAHL SM. *Podstawy psychofarmakologii. Teoria i Praktyka*. T.1 VM Via Medica Gdańsk 2009.
- [46] STEIN MB, COX BJ, AFIFI TO, BELIK SL, SAREEN J. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med* 2006; **36**(5): 587-596.
- [47] SULSER F, VETULANI J, MOBLEY PL. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 1978; **27**: 257-261.
- [48] VETULANI J. Neurobiologia depresji – implikacje terapeutyczne. [w] Heitzman J, Vetulani J. [red.] *Farmakoterapia depresji-współczesne podstawy teoretyczne i doświadczenia kliniczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań 2012: 11-21.
- [49] VETULANI J, SULSER F. Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975; **257**: 495-496.
- [50] WOLKOVITZ OM, EPEL ES, REUS V. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological ant treatment implications. *World J Biol Psychiatry* 2001; **2**: 115-143.
- [51] WOLKOVITZ OM, REUS V. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: new model of the pathophysiology and treatment of depression. *World J Biol Psychiatry* 2002; **4**: 98-102.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 19.02.2014

Przyjęto: 22.02.2014

Maciej Owecki

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49

60-355 Poznań

tel./fax: 61869168

e-mail: mowecki@ump.edu.pl

