FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII, 2000, 1, 5–17

Wojciech Kostowski

Uwagi na temat mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych: porównanie leków klasycznych z lekami nowej generacji[1]

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest złożony i wciąż mało poznany. Działanie pojedynczych dawek dotyczy przede wszystkim transmisji synaptycznej, a więc funkcjonowania układów neuroprzekaźnikowych, szczególnie procesu metabolizmu i uwalniania z neuronów, wychwytu zwrotnego i działania na układy receptorowe. Ostatnio podkreśla się, że działanie leków przeciwdepresyjnych może dotyczyć również mechanizmów postsynaptycznych związanych z białkami regulacyjnymi G, kinazami białkowymi i innymi układami wtórnych przekaźników wewnątrzkomórkowych (*second messengers*). Ten obecnie intensywnie badany mechanizm, zdaniem wielu badaczy może stanowić pewną wspólną „końcową drogę" działania leków przeciwdepresyjnych o bardzo zróżnicowanych początkowych mechanizmach działania. Jedna cecha działania wszystkich dotychczas poznanych leków wydaje się wspólna: opóźnienie efektu klinicznego sięgające kilkunastu dni lub więcej. Jak dotąd, jest to fenomen charakterystyczny dla wszystkich poznanych leków, nie udało się uzyskać i wprowadzić do lecznictwa leków których działanie rozpoczynałoby się szybciej. Opóźnienie działania tłumaczy się najczęściej tym, że konieczny jest pewien czas na przestrojenie neurotransmisji synaptycznej i powstanie procesów adaptacyjnych w obrębie mechanizmów neuronalnych mających znaczenie w patomechanizmie depresji. Niezbędny staje się zatem proces złożonej neuroadaptacji prowadzący do zmian w funkcjonowaniu określonych grup neuronów i struktur mózgu. Dotychczas jednak nie wiadomo dlaczego dla rozwoju działania jest potrzebny aż tak długi czas.

Działania leków przeciwdepresyjnych przynajmniej te poznane najlepiej, dotyczą przede wszystkim neurotransmisji synaptycznej i koncentruje się głównie na dwóch układach przekaźnikowych: układzie serotoninergicznym i noradrenergicznym. Te dwa systemy są szczególnie istotne ze względu na powszechnie przyjęte monoaminergiczne koncepcje depresji (1, 8, 10), co oczywiście nie wyklucza udziału innych układów np. dopaminergicznego, GABA-ergicznego czy aminokwasów pobudzających.

Summary

Characterization of mechanism of action of antidepressants: comparison of first-generation and newer agents

It is commonly accepted, that endogenous depression can be effectively treated by increasing the function of brain monoaminergic neurotransmitters such as noradrenaline and serotonin (5-HT). Monoamine oxidase inhibitors (MAO-I) increase noradrenergic and 5-HT neurotransmission by

[1] Wykład wygłoszony podczas konferencji „Miejsce nowych leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji" w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, 15.04.1999 r.

preventing their metabolism. The new generation of MAO-I (e.g. moclobemide) is the selective reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (MAO-A). This group is considerably safer than the older nonselective and irreversible MAO-I, in that they produce less hepatoxicity and less interactions with certain drugs and sympathomimetic amines such as tyramine. Tricyclic antidepressants (TAD) enhance noradrenergic and 5-HT transmission by inhibiting, with different selectivities and potencies, monoamine reuptake. Second generation of monoamine reuptake inhibitors comprises selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI, e.g. fluoxetine, fluvoxamine, sertraline) and selective noradrenaline reuptake inhibitors (e.g. reboxetine). Certain agents, e.g. nefazodone in addition to 5-HT uptake blockade are capable of blocking postsynapic 5-HT_2 and 5-HT_3 receptors. New generation of antidepressants is now available, possessing both 5-HT and noradrenaline reuptake blocking properties (dual uptake blockers, e.g. venlafaxine), but devoid of many other properties common to TAD group (such as M-cholinolytic and antihistaminic effects).

The greater effects of SSRI in combination with 5-HT_{1A} antagonists demonstrate the importance of 5-HT_{1A} autoreceptors in self-inhibition of 5-HT neurons that occurs soon after administration of 5-HT reuptake blockers. Further, serotonin 5-HT-1_{1A} partial agonists and 5-HT_{1A} postsynaptic receptor agonists (e.g. flesinoxan) have been demostrated both preclinical and clinical antidepressant efficacy thus pointing out the role of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors in antidepressant effect of drugs.

Despite the ability of antidepressants to enhance monoaminergic transmission soon after administration, clinical effects require prolonged administration. This delay can be attributed to adaptive changes in certain receptors, e.g. desensitization of serotonergic autoreceptors and $alpha_2$ adrenoceptors as well as up-regulation of adrenergic $alpha_1$ receptors.

Studies of the hypothalamic-pituray adrenal axis functioning in depression focused interest of researchers on the importance of glucocorticoids in brain function, and mental diseases. There is considerable interest in the possible antidepressant activities of antiglucocorticoids and other compounds influencing the activity of HPA axis and the effects of stress. Most recent findings suggest that antidepressants might work by boosting the production of brain's neurotrophic factors (e.g. BDNF) thus suggesting a new strategy in pharmacotherapy of depression.

Leki trójpierścieniowe

Mechanizm działania leków trójpierścieniowych polega na hamowaniu wychwytu neuronalnego (*uptake*) monoamin takich jak noradrenalina i serotonina, jednak długotrwałe podawanie leków powoduje przestrojenie neurotransmisji i zmienia zarówno wrażliwość jak i liczbę receptorów, w tym autoreceptorów. Dochodzi przede wszystkim do desensytyzacji hamujących układów receptorowych, a więc receptorów których funkcja polega na tłumieniu czynności bioelektrycznej neuronów i zmniejszaniu uwalniania neuroprzekaźników (tabela 1). Desensytyzacja tych hamujących receptorów prowadzi wtórnie do wzmożenia procesu neuroprzekaźnictwa. Mechanizm ten odnosi się szczególnie do autoreceptorów serotoninergicznych $5HT_{1A}$, które ulegają silnemu przestrojeniu „w dół" (*down-regulation*), szczególnie pod wpływem inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI) ale przykładów można podać więcej. Mówi się również o działaniu na receptory postsynaptyczne, jakkolwiek ta sprawa nie jest ciągle dostatecznie wyjaśniona. Może najbardziej interesującym mechanizmem postsynaptycznym jest mechanizm związany z receptorami $5HT_{1A}$ tego typu. Uważa się, że aktywacja przekaźnictwa serotoninergicznego ukierunkowana na postsynaptyczne receptory, układ $5HT_{1A}$ ma szczególne znaczenie

Tabela 1. Najbardziej charakterystyczne wtórne zmiany receptorowe powiązane prawdopodobnie z mechanizmem działania przeciwdepresyjnego pojawiające się w trakcie długotrwałego stosowania poszczególnych grup leków

Grupa leków	Działanie
Leki trójpierścieniowe	Upregulacja receptorów postsynaptycznych 5-HT_{1A} Wzrost oddziaływań receptora adrenergicznego $alfa_1$
Selektywne inhibitory wychwytu 5-HT	Desensytyzacja autoreceptorów 5-HT_{1A} i $5HT_{1B}$
Inhibitory MAO	Downregulacja receptorów adrenergicznych $alfa_2$ Desensytyzacja autoreceptorów 5-HT_{1A}

(Nie wymieniono downregulacji receptorów adrenergicznych beta, nie związanej, jak się wydaje, z efektem leczniczym, jak też niewyjaśnionych dostatecznie oddziaływań na inne receptory.)

w działaniu antydepresyjnym. Dlatego poszukuje się leków które nasilają przekaźnictwo serotoninergiczne kierując działanie na układ receptorowy $5HT_{1A}$ z ograniczeniem działania na inne podtypy receptorów serotoninergicznych (zwłaszcza $5HT_2$ i $5HT_3$). Niektóre leki takie jak np. mirtazapina, poza nasileniem aktywacji neuronów serotoninergicznych, wpływa blokująco na receptory, kierując główne działanie na układ postsynaptycznych receptorów $5HT_{1A}$. Mechanizm ten jest wciąż sprawą dyskusyjną ale wydaje się niezwykle interesujący i inspiruje badania laboratoryjne i kliniczne (3).

Leki trójpierścieniowe działają poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny – często w równym, zrównoważonym stopniu. Znane są także leki, które silniej hamują wychwyt noradrenaliny takie jak dezipramina i reboksetyna oraz leki hamujące silniej wychwyt serotoniny (np. klomipramina). Jest to mechanizm pierwotny „wyjściowy" w ślad za nim pojawiają się wtórne adaptacyjne mechanizmy receptorowe przestrajające neuroprzekaźnictwo. Leki trójpierścieniowe wykazują jednak działania wielokierunkowe, szczególnie jako antagoniści różnych receptorów – w tym adrenergicznych $alfa_1$, histaminowych H_1 i cholinergicznych typu M.

Z działaniami tymi związane są jednak na ogół efekty niepożądane.

Selektywne inhibitory wychwytu 5-HT

Kolejną ważną grupą jest grupa leków hamujących selektywnie wychwyt serotoniny (SSRI, *selective seorotonin reuptake inhibitors*) takie jak fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, citalopram, paroksetyna. Leki te działają głównie na wychwyt serotoniny, ale także, w konsekwencji tego działania podobnie jak poprzedniej grupy, powodują bardziej ogólne przestrojenie neuroprzekaźnictwa w wyniku adaptacyjnych zmian receptorowych (4). Leki te generalnie działają podobnie do leków trójpierścieniowych, jakkolwiek w ciężkich postaciach depresji wydają się mieć działanie słabsze. Leki te są skuteczne również w wielu schorzeniach lękowych. W odniesieniu od leków trójpierścieniowych nie mają

dodatkowych działań receptorowych, wywołują także mniej działań niepożądanych na układ krążenia. Nie pozbawione są jednak innych niepożądanych działań ubocznych, w szczególności na przewód pokarmowy, w niektórych sytuacjach mogą przyczynić się także do powstania tzw. zespołu serotoninergicznego. Ich działanie wzmagające neurotransmisję 5-HT jest bardzo szerokie, dotyczy wielu receptorów postsynaptycznych oraz autoreceptorów. Działania te nie zawsze są korzystne, do pewnego stopnia można je ograniczyć próbując blokować te typy receptorów postsynaptycznych, które nie są bezpośrednio związane z efektem terapeutycznym (np. 5-HT_2 i 5-HT_3). Przykładem takiego leku jest nefazodon. Początkowe silne pobudzanie autoreceptorów prowadzi ponadto do niepożądanego osłabienia przekaźnictwa serotoninergicznego, czemu do pewnego stopnia zapobiec można (i tym samym przyspieszyć i wzmóc działanie kliniczne) podając antagonistów autoreceptorów.

Inne leki wpływające na proces wychwytu monoamin

Kolejną bardzo ciekawą grupą jest grupa leków hamujących wychwyt noradrenaliny i serotoniny przy jednoczesnym braku niekorzystnych działań dodatkowych takich jak działanie cholinolityczne, blokada receptorów $alfa_1$ czy $alfa_2$ oraz receptorów histaminowych. Są to leki zaliczane często do grupy tzw. leków o „podwójnym" działaniu, (NSRI, *noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors*), takie jak wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipram. Nazwa jest trochę myląca, cechą tych leków jest głównie brak dodatkowych działań receptorowych, które jak wspomniano dla efektu terapeutycznego są zbędne lub mało istotne (patrz tabela 2, Aneks). Trzeba podkreślić, że w wielu próbach i badaniach eksperymentalnych łączenie hamowania wychwytu noradrenaliny i serotoniny daje na ogół lepszy efekt niż działanie na pojedynczy element (a więc albo tylko na wychwyt serotoniny albo wyłącznie na wychwyt noradrenaliny). Wydaje się, że te dwa działania wzajemnie się wzmacniają i prowadzą do lepszego efektu terapeutycznego.

Znane są również leki wpływające wyłącznie na wychwyt noradrenaliny, takie jak np. reboksetyna i wiloksazyna. Wykazano, że chociaż działają tylko na jeden układ przekaźnikowy długotrwały efekt ich stosowania obejmuje również większą ilość układów neuroprzekaźnikowych i receptorów. Świadczy to o licznych interakcjach między poszczególnymi układami i o wzajemnych powiązaniach prowadzących w konsekwencji do zmian adaptacyjnych receptorowych.

Stosunkowo niewiele leków przeciwdepresyjnych działa na wychwyt dopaminy, chociaż w ostatnich latach podkreśla się coraz bardziej udział przekaźnictwa dopaminergicznego w działaniu przeciwdepresyjnym. Sugeruje się, że długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych zwiększa wrażliwość postsynaptyczną receptorów dopaminergicznych D_2 np. w badania zespołu krakowskiego kierowanego przez prof. Maja (5) wskazują na wyraźną „upregulację" receptorów D_2 w obrębie mezolimbicznego układu limbicznego w tym

– w nakrywce brzusznej śródmózgowia i w obrębie jądra półleżącego (*nucleus acumbens*). W obszarach tych dochodzi do wyraźnego zwiększenia liczby receptorów dopaminergicznych D_2, wykazano też wzrost ilości mRNA dla tych receptorów w obrębie tzw. nakrywki brzusznej śródmózgowia (*ventral tegmental area*). Działanie to jest niezwykle ciekawe z tego względu, że limbiczny układ dopaminergiczny jest związany z regulacją nastroju i układem nagradzającym (układem nagrody). Mechanizm aktywacji przekaźnictwa dopaminergicznego w tych strukturach wydaje się więc szczególnie istotny. Problem ten wymaga oczywiście dalszych wyjaśnień i badań. Ze środków działających selektywnie na wychwyt dopaminy, znane i niekiedy stosowane są nomifenzyna, bupropion i kilka innych. Nie odgrywają one jednak takiej roli jak inne efektywne leki przeciwdepresyjne.

Leki działające na receptory alfa$_2$ adrenergiczne

Bardzo ciekawą i odrębną grupę leków przeciwdepresyjnych stanowią leki działające blokująco na receptory alfa$_2$ adrenergiczne. Receptory alfa$_2$ mają działanie hamujące związane z hamowaniem cyklazy adenylanowej i hamowaniem mechanizmów wapniowych w komórce, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia uwalniania neuroprzekaźników. Blokada receptora alfa$_2$ nasila zatem przekaźnictwo neuronalne. Blokada receptorów alfa$_2$ na neuronach noradrenergicznych (autoreceptorów) powoduje nasilenie transmisji noradrenergicznej. Z kolei blokada heteroreceptorów alfa$_2$ na neuronach serotoninergicznych powoduje nasilenie uwalniania 5-HT i neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego. W taki sposób działa szczególnie mirtazapina, która aktywuje oba układy w wyniku blokady receptora alfa$_2$ adrenergicznego. Podobne działanie wykazuje lek starszej generacji – mianseryna a także setyptylina, oba leki działające blokująco na wspomniany receptor. Chociaż znaczenie tego mechanizmu wymaga dalszych badań, można z całą pewnością stwierdzić, że blokada receptora alfa$_2$ prowadzi do nasilenia neurotransmisji w obu tych układach tj. noradrenergicznym i 5-HT (4). Z tego względu mirtazapina i leki o podobnym mechanizmie działania zaliczne są niekiedy, niezbyt trafnie do tej samej grupy co wenlafaksyna i wspólnie z nią zaliczane do leków o wspomnianym „podwójnym działaniu". Nie jest to słuszne, bowiem wyjściowy mechanizm działania tych leków jest oczywiście odmienny.

Rola receptorów 5-HT$_{1A}$ i 5-HT$_{1B}$

Jak wspomniano, poszczególne grupy leków przeciwdepresyjnych nie są homogenne pod względem funkcjonalnym. Występują wśród nich wspomniane poprzednio istotne różnice indywidualne. I tak trójpierścieniowe leki działające nieselektywnie na proces wychwytu monoamin mają różne powinowactwo do

białkowych transporterów serotoniny i noradrenaliny, (białek błonowych odpowiedzialnych za wychwyt zwrotny neuronalny monoamin). Znane są także leki działające selektywnie tylko na wychwyt jednego neuroprzekaźnika.

Leki hamujące selektywnie wychwyt serotoniny (SSRI) jak np. (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina) nasilają działanie serotoniny na liczne receptory postsynaptyczne i autoreceptory. Spośród tych receptorów szczególnie interesujący jest receptor 5-HT_{1A}. Blokada wychwytu serotoniny powoduje nasilenie działania na receptory postsynaptyczne ale również i na autoreceptory tego typu. Pobudzenie autoreceptorów w pierwszej fazie działania może okazać się niekorzystne dlatego, że autoreceptory 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} hamują uwalnianie serotoniny. Opóźnia to działanie przeciwdepresyjne i sprzyja działaniom niekorzystnym (lęk, niepokój a nawet myśli samobójcze). Dlatego próbuje się modulować działanie leków należących do tej grupy podając środki blokujące autoreceptory z grupy 5-HT_1, takie jak niektóre beta adrenalityki (np. pindolol). Leki te blokują autoreceptor 5-HT_{1A} i nasilają uwalnianie serotoniny poprzez wyeliminowanie nadmiernego pobudzania hamujących autoreceptorów (3). Odrębne zagadnienie stwarza wpływ na receptor postsynaptyczny 5HT_{1A}. Występuje tu pewien paradoks dlatego, że ten układ receptorowy na ogół ulega „upregulacji" pod wpływem długotrwałego działania leków przeciwdepresyjnych natomiast układ autoreceptorowy ulega densensytyzacji. Pod wpływem nasilenia przekaźnictwa 5HT pojawia się desensytyzacja autoreceptorów, natomiast postsynaptyczne receptory 5HT_{1A} pozostają jak wspomniano mniej wrażliwe na ten proces i nie ulegają desensytyzacji bądź nawet podlegają „upregulacji". Mechanizm ten wydaje się bardzo interesujący i stwarza pewne możliwości dalszego rozwoju farmakoterapii. Poszukuje się leków działających mniej lub bardziej wybiórczo na postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A} aby bezpośrednio i szybko „uruchomić" ten receptorowy kanał postsynaptyczny. Lekiem mogącym działać w ten sposób jest flezinoksan, który jest dość selektywnym agonistą wspomnianych postsynaptycznym autoreceptorów. Jego pozycja jest trudna w w tej chwili do określenia i jest analizowany tylko w badaniach laboratoryjnych. Leki o działaniu ago-antagonistycznymm na receptory 5-HT_{1A} np. gepiron, ipsapiron są także badane pod względem działania przeciwdepresyjnego. Rezultaty są jednak mało konkluzywne (3).

Warto wspomnieć o jeszcze jednym interesującym mechanizmie regulacyjnym. Na zakończeniach neuronów znajdują się autoreceptory 5-HT_{1B}, (receptor 5-HT_{1A} mieści się głównie na ciałach komórkowych i na dendrytach). Receptor 5-HT_{1B} również ulega desensytyzacji pod wpływem leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (tabela 1). Z tym receptorem związane jest ciekawe działanie białka nazwanego 5-HT-moduliną. Jest to tetrapeptyd, który powoduje aktywację receptora 5-HT_{1B}. Uważa się, że w depresji może dojść do poważnych zaburzeń tego receptora i zahamowania uwalniania serotoniny poprzez nasilenie działania 5-HT-moduliny na receptor 5-HT_{1B}. Zagadnienie to ma obecnie znaczenie teoretyczne i znajduje się w sferze badań. W każdym razie w grę wchodzi (jeśli

inne badania to potwierdzą) ważny mechanizm, poprzez który można regulować przekaźnictwo serotoninergiczne w mózgu.

Aktywację przekaźnictwa 5-HT można, jak wspomniano ukierunkować na określony typ receptora postsynaptycznego, konkretnie na receptor 5-HT_{1A}. Niektóre środki (np. nefazodon) hamujące wychwyt serotoniny jednocześnie blokują receptory 5-HT_2 (5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}) i 5-HT_3. Nefazodon nie hamuje natomiast funkcji 5-HT_{1A} postsynaptycznego, kierując główne działanie postsynaptyczne serotoniny poprzez właśnie ten układ receptorowy.

Wydaje się zatem, że bardzo istotne znaczenie terapeutyczne może mieć nasilenie transmisji serotoninergicznej poprzez postsynaptyczny receptor 5-HT_{1A}. Takie działanie poza lekami typu nefadozonu ma również poprzednio wspomniana mirtazapina, która nasila neurotransmisję serotoninergiczną głównie poprzez receptor 5-HT_{1A} blokuje bowiem inne receptory postsynaptyczne 5-HT.

Jest ciekawe, że niektóre leki przeciwdepresyjne do tego stopnia przypominają działanie agonistów 5-HT_{1A}, że ich efekt subiektywny jest podobny czy identyczny do efektu agonistów tego receptora. Wykazano bowiem w tzw. teście różnicowania bodźca (*stimulus discrimination*), że mirtazapina (a także niektóre inne leki przeciwdepresyjne) „podstawiają się" za agonistów receptora 5-HT_{1A} (a więc nasilają ich subiektywne działanie).

Rola agonistów, oraz częściowych agonistów receptora 5-HT_{1A} w farmakoterapii depresji pozostaje wciąż nieustalona, a dotychczasowe wyniki badań klinicznych, pomimo pewnej dozy optymizmu, są mało konkluzywne i nie przekonujące (3). Niektóre próby sugerują, że tacy agoniści jak buspiron, ipsapiron, gepiron czy zalospiron i tanolospiron mogą mieć własne, niezależne od anksjolitycznego, działanie przeciwdepresyjne. Problem w wypadku pochodnych azapironu (buspiron i inne wyżej wymienione leki) stanowią działania niepożądane, w czśćci przynajmniej związane z powstawaniem metabolitu, 1-pirymidynyl-piperazyny (1-PP) (3). Niemal wszystkie związki działające agonistycznie na receptor $5HT_1$ to agoniści częściowi (ago-antagoniści) działający tak na receptory postsynaptyczne jak na autoreceptory. Stwarza to dodatkowy problem i komplikuje interpretację ich działania. Pewne zainteresowanie wzbudza wspomniany flesinoksan, nie będący pochodną azapironu i działającą selektywnie agonistycznie na postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A} (3).

Inhibitory monoaminooksydazy

Kolejną ciekawą grupę która w ciągu ostatniego dziesięciolecia zrobiła dużą karierę, są nowe związki blokujące selektywnie monoaminooksydazy. Jak wiemy inhibitory monoaminooksydaz wprowadzone zostały w początku lat pięćdziesiątych przy okazji wprowadzenia iproniazydu w związku z problemami stosowania pochodnych izoniazydu w terapii gruźlicy. W trakcie badań okazało się, że te leki miały również wyraźne działanie psychotropowe poprawiając nastrój a nawet i wywołując euforię. Zaczęto badać mechanizm tego

działania i wykryto, że chodzi o hamowanie rozkładania monoamin, wskutek blokowania głównego enzymu odpowiedzialnego za ten proces, monoaminooksydazy. Obecnie wiemy, że istnieją dwie formy monoaminooksydazy: A i B, przy czym monoaminooksydaza A rozkłada głównie noradrenalinę i serotoninę a także tyraminę i inne aminy występujące w bardzo małych ilościach. U ludzi monoaminooksydaza B działa przede wszystkim na dopaminę, co zostało wykorzystane we wprowadzeniu nowych leków przeciwparkinsonowskich, selektywnych inhibitorów monoamonooksydazy B, takich jak selegilina i lazabemid (2, 4). Inhibitory monoaminooksydazy o selektywnym działaniu okazały się bardzo interesujące ponieważ pozbawione są wielu groźnych działań niepożądanych, które powodowały dawniejsze, nieselektywne inhibitory monoaminooksydaz, takie jak iproniazyd czy fenelzyna. Wprowadzenie tych leków było możliwe dzięki wykryciu wspomnianych dwóch form monoaminooksydazy (patrz 2). Badania nad monoaminooksydazami zaowocowały w konsekwencji wprowadzeniem selektywnych inhibitorów MAO-A i MAO-B.

Selektywnym inhibitorem MAO-A stosowanym w lecznictwie jest moklobemid. Związek ten okazał się mniej toksyczny i bardziej bezpieczny niż dawne inhibitory MAO. Przede wszystkim nie jest pochodną hydrazynową, nie działa zatem hepatotoksycznie, tak jak większość klasycznych nieselektywnych inhibitorów MAO. Nie wywołuje też działań niepożądanych, związanych z interakcją z tyraminą, np. po spożyciu pokarmów bogatych w tę aminę (tzw. *cheese effect*). Po zablokowaniu MAO-A pozostaje czynna MAO-B, która może rozłożyć nadmiar amin presyjnych. Ponadto wiązanie leku z MAO-A jest nietrwałe, odwracalne i może również być rozbite w obecności nadmiaru amin presyjnych. Z tego względu moklobemid i leki zbliżone, zalicza się do odwracalnych, selektywnych inhibitorów MAO-A (RIMA, *reversible inhibitors* of MAO-A) (tabela 2, Aneks). Do inhibitorów MAO-A zalicza się pochodne benzamidowe i niebenzamidowe, np. cimoksaton, moklobemid, minaprina, bazynaprina i wycofana ze względów toksykologicznych, brofaromina (2, 4).

Reasumując, przewaga selektywnych inhibitorów monoaminooksydazy A nad nieselektywnymi jest istotna. Składają się na nią – odwracalne blokowanie, jednego izoenzymu, mniejsza hepatotoksyczność i słabsza interakcja z tyraminą, nie wymagająca w zasadzie ograniczania diety. Mniej nasilone są też objawy niepożdane jak zaburzenia snu i utrata masy ciała, mniejsze jest też niebezpieczeństwo interakcji z innymi grupami leków.

Perspektywy rozwoju leków przeciwdepresyjnych

Pierwsze i wciąż aktualne koncepcje działania leków przeciwdepresyjnych oraz mechanizm depresji opracowane w latach sześćdziesiątych, tłumaczyły działania przeciwdepresyjne w kategoriach nasilenia neurotransmisji i korekcji istniejącej dysfunkcji (1, 10). Koncepcje te określały niedoczynność układów

monoaminoergicznych, zwłaszcza 5HT i noradrenergicznego, jako główny patomechanizm depresji. Dalsze badania wykazały, że procesem odpowiedzialnym za efekt przeciwdepresyjny mogą być zmiany receptorowe, powstające w następstwie działań wyjściowych, pierwotnych. Do tego wniosku doprowadziły badania (10, 11) z lat 70-tych, które po raz pierwszy wykazały pojawienie się wtórnych zmian receptorowych w wyniku długotrwałego podawania leków przeciwdepresyjnych („down-regulacja" receptorów beta). W ślad za tym zaczęto badać inne receptory, wykazano down-regulacje receptorów adrenergicznych $alfa_2$, co okazało się bardziej istotne dla mechanizmu przeciwdepresyjnego. Wykazano też wzrost funkcji receptora adrenergicznego $alfa_1$, chociaż działanie to nie zawsze jest wykrywane jednoznacznie i nie dotyczy w równym stopniu analizowanych reakcji behawioralnych i mechanizmów receptorowych. Kolejnym bardzo ważnym mechanizmem okazały się działania związane z receptorami serotoninergicznymi. Jak podkreślano, istotne znaczenie ma desensytyzacja autoreceptorów $5HT_{1A}$ i $5HT_{1B}$ i wzrost oddziaływań receptorów postsynaptycznych $5HT_{1A}$. Większość leków przeciwdepresyjnych zmniejsza także liczbę postsynaptycznych receptorów $5HT_2$, elektrowstrząsy powodują natomiast zjawisko odwrotne czyli ich „up-regulację."

Z działania leków nowej generacji takich jak mirtazapina czy mefazardin, wynika, że blokada postsynaptycznych receptorów $5HT_2$ i $5HT_3$ wpływa korzystnie z punktu widzenia terapii, z tego względu dąży się raczej do ich wyłączenia niż do pobudzania, jednak sprawa ta nie jest do końca przesądzona. Z nowszych mechanizmów brano pod uwagę mechanizm związany z receptorem GABAB, koncepcja ta jednak, jak się wydaje, nie sprawdziła się.

Bardzo interesujący i istotny z punktu widzenia terapii może być natomiast wpływ na transmisję mezolimbiczną, dopaminergiczną. Wykazano, jak uprzednio wspomniano, wzrost reaktywności i liczby receptorów D_2 w strukturach limbicznych. Stwierdzono też wzrost stężenia odpowiedniego mRNA. Działanie na limbiczne neurony dopaminergiczne jest szczególnie interesujące dlatego, że mechanizm ten może wiązać się z wpływem na funkcję układu nagradzającego. Można nawet dopatrzyć się pewnych wspólnych elementów czy ogniw w schorzeniach układu nagrody, które mogą wyjść poza tradycyjne granice ustaleń nozologicznych, a więc obejmować zaburzenia depresyjne, zaburzenia dawniej określane jako nerwice lękowe oraz uzależnienia lekowe. Wszystkie one wiążą się z zaburzeniem czynności układu nagradzającego, jednak w różny sposób się ujawniają i powodują różne konsekwencje psychopatologiczne, a także indukują odmienne reakcje organizmu zmobilizowanego do walki z tymi zaburzeniami.

Odrębny problem stanowi wpływ leków na receptory glutaminergiczne NMDA. Obecnie uważa się, że ze zmianami adaptacyjnymi w receptorach typu NMDA, może wiązać się w dużej mierze działanie większości leków przeciwdepresyjnych. Podkreśla się zwłaszcza rolę miejsca glicynowego, czyli pozytywnego modulatora allosterycznego receptora NMDA. Miejsce to wydaje się bardzo ważne w działaniu leków przeciwdepresyjnych, w wyniku ich działania

dochodzi do redukcji funkcji tych receptorów. Próbowano stosować antagonistów NMDA w próbach przedklinicznych (patrz 7). Jest to jednak sprawa dość skomplikowana, dlatego, że blokada receptora NMDA glutaminianergicznego pociąga za sobą również poważne konsekwencje psychotropowe, łącznie z działaniem psychozomimetycznym. Nasuwa to oczywiście wątpliwości co do możliwości praktycznego stosowania dotychczas poznanych antagonistów NMDA w terapii psychotropowej. Teoretycznie koncepcja ta jest jednak interesująca dlatego, że dotyczy ważnych i szeroko rozpowszechnionych w mózgu kanałów neuroprzekaźnikowych.

Istotny mechanizm dotyczy roli i działania układów hormonalnych, szczególnie glikokortykosteroidów w depresji. Wiadomo, że glikokortykosteroidy, kortykoliberyna (CRH) oraz ACTH, związane są silnie z mechanizmami depresji (9, 13, 14). W depresji dochodzi do silnego pobudzenia osi podwzgórze–przysadka–nadnercze, której czynność wymyka się spod kontroli mechanizmu sprzężeń zwrotnych. Wyrazem tego jest wzrost stężenia kortyzolu we krwi i charakterystyczny brak supresji wydzielania kortyzolu pod wpływem deksametazonu (czyli brak pozytywnego testu deksametazonowego). Stwierdza się powiększenie masy nadnerczy. Osłabienie kontrolnych procesów sprzężeń zwrotnych jest spowodowane w dużym stopniu nadmierną aktywnością neuronów wydzielających CRH. Leki przeciwdepresyjne mogą korygować ten mechanizm na różnych poziomach. Pobudzenie osi przysadkowo-nadnerczowej i wzmożone wydzielanie kortyzolu obserwuje się w szczególności w stresie, pod tym względem między depresją i stresem występuje silne podobieństwo i istnieje wiele powiązań. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że długotrwały stres (np. unieruchomienie) jak też podawanie glikokortykosteroidów prowadzą do zmian morfologicznych w neruronach, mianowicie redukcji długości i arboryzacji dendrydów komórek CA3 hipokampa (13, 14). Mechanizm tego zjawiska jest złożony a rolę szczególną odgrywa, jak się wydaje pobudzenie niektórych grup neuronów 5-HT i ich interakcja z układem glutaminianergicznym. Odpowiedzialne za zmiany morfologiczne w neuronach są aminokwasy pobudzające, takie jak kwas glutaminowy i N-metylo-asparginowy. Działają one między innymi poprzez receptor jonotropowy typu NMDA. W tym kontekście ciekawe działanie wywiera atypowy lek przeciwdepresyjny, tianeptyna. Lek ten zapobiega działaniom stresu na neurony CA3 hipokampa (13,14), wiąże się to prawdopodobnie z jej nietypowym dzialaniem na neurotransmisję serotoninergiczną. Tianeptyna nasilając wychwyt neuronalny 5HT zmniejsza jej stężenie w synapsach (6), co z kolei prowadzi do redukcji aktywności układu glutaminowego. Ochronny mechanizm działania tianeptyny w stresie wynika zatem z jej hamującego wpływu na niektóre neurony 5HT. Jest to, w pewnej mierze, działanie przeciwstawne w stosunku do wielu „klasycznych" leków przeciwdepresyjnych, polega bowiem, jak wspomniano, na zwiększeniu wychwytu zwrotnego 5-HT (6).

W związku z poznaniem powiązań między stresem i depresją rozwijane są badania nad lekami wpływającymi na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza

i regulującymi zaburzenia hormonalne w depresji. Na uwagę zasługują środki hamujące nadmierne działania glikokortykosteroidów poprzez blokowanie receptorów dla tych hormonów steroidowych w o.u.n. (9). Należy zauważyć, że receptory dla glikokortykosteroidów (GR) znajdują się głównie w hipokampie, nie są one związane z mechanizmem hormonalnego sprzężenia zwrotnego, lecz wpływają na funkcję tej struktury limbicznej, w tym na procesy pamięciowe i emocje.

Badania nad mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych przesuwają się także coraz wyraźniej na poziom subkomórkowy i molekularny. Analizuje się na przykład ekspresję genów związanych z czynnikami wzrostu, wykazano, że niektóre leki przeciwdepresyjne nasilają syntezę czynników wzrostu (neurotroficznych), np. zwiększają ekspresję genów BDNF (*brain derived neurotropic factor*) a również i czynniki transkrypcyjne np. CREB, związany z układem AMP, który może być istotny dla działania leków. Warto dodać, że w stresie, obok silnego wzrostu wydzielania kortyzolu pojawia się spadek wytwarzania BDNF (co może mieć związek ze zmianami atroficznymi neuronów?). Jest prawdopodobne, że wiele leków przeciwdepresyjnych zwiększając wytwarzanie BDNF wpływa zarazem ochronnie na różne grupy neuronów.

Problem klasyfikacji leków przeciwdepresynych

Klasyfikacja leków przeciwdepresyjnych sprawia wiele trudności i jest przedmiotem wielu kontrowersji. Wynika to z niezwykłej heterogenności całej grupy i wielości mechanizmów „wyjściowych", związanych z szybkim, natychmiastowym działaniem. Działania adaptacyjne receptorowe i neuronalne pojawiające się po długotrwałym podawaniu są w wielu przypadkach bardziej zbieżne (tabela 1). W obecnej chwili, wydaje się, że wciąż najbardziej uzasadniony i zarazem przejrzysty jest podział opierający się właśnie na tym „wyjściowym", początkowym działaniu leków.

Z tego względu trudno zakceptować pojawiające się często tendencje pomijania różnic w tym działaniu, np. klasyfikowaniu jako leków o działaniu „podwójnym", w tej samej grupie – wenlafaksyny (działającej na wychwyt amin) oraz leków z grupy mirtazapiny (działających nie na wychwyt lecz bezpośrednio na receptory alfa$_2$). Przedstawiony poniżej podział nie jest pozbawiony wątpliwości, wydaje się jednak, że porządkuje i w pewnym stopniu uściśla klasyfikację leków przeciwdepresyjnych.

Piśmiennictwo

1. Coppen A.: The biochemistry of affective disorders. Br. J. Psychiat 1967, 113, 1237–1264
2. Da Prada M., Pieri L., Cesura A., Kettler R. : The pharmacology of moclobemide. Rev. Cont. Pharmacother. 1994, 5, 1–18.

3. Heiser J.F., Wilcox Ch. Serotonin 5HT1A receptor agonists as antidepressants. CNS Drugs 1998, 10, 343–353.
4. Kostowski W.: Mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych. W: Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna (red. Kostowski W. i Pużyński S.) Wyd. Lek. PZWL, Warszawa, 1996, 162–190.
5. Maj J.: Rola monoaminoergicznych układów neurotransmisyjnych i receptorowych w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. W: Depresja i Leki Przeciwdepresyjne, XIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 1996, (red. B. Przewłocka), Inst. Farmakologii PAN, Kraków, 1996, 71–79.
6. Mennini T., Moacer S., Garattini S.: Tianeptyne, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. Naunyn-Schmiedeber's Arch. Pharmacol, 1987, 336, 478–482.
7. Papp M.: Przeciwdepresyjne działanie ligand(w kompleksu receptorowego NMDA w modelu depresji u zwierząt. W: Depresja i Leki Przeciwdepresyjne, XIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany, 1996 (red. B. Przewłocka), Inst. Farmakol. PAN, Kraków 1996, 101–108.
8. Prange A.J.: The pharmacology and biochemistry of depression. Nerv. Synt, 1964, 25, 217–221.
9. Price L. H., Malison R.T., Mc Dougle Ch., Pelton G.H.: Antiglucocorticoids as treatment for depression CNS Drugs, 1996, 5, 311–320.
10. Schildkraut J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders. A reviev of supporting evidence. Am. J. Psychiat. 1965, 122, 509–522.
11. Vetulani J.: Complex action of antidepressant treatment on central adrenergic system: possible relevance to clinical effects. Arch. Gen. Psychiat. 1984, 26, 474–478.
12. Vetulani J., Sulser F.: Action of various antidepressant treatment reduce reactivity of noradrenergic cyclic-AMP generating system system in limbic forebrain. Nature, 1975, 257, 495–498.
13. Watanabe Y., Gould E., Daniels D., Cameron H., McEwen B.S.: Tianeptyne attenautes stress-induced morphological changes in the hippocampus. Eur. J. Pharmacol. 1992, 222, 157–162.
14. Wooley C., Gould E., McEwen B.S.: Exposures to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult pyramidal neurons. Brain Res. 1990, 531–230.

ANEKS

Tabela 2. Podział leków przeciwdepresyjnych

1. INHIBITORY MONOAMINOOKSYDAZY
   - 1.1. Generacja I – nieselektywne nieodwracalne inhibitory MAO pochodne hydrazynowe (np. iproniazyd, fenelzyna i in.) i niehydrazynowe (tranylcypromina)
   - 1.2. Generacja II – selektywne, nieodwracalne inhibitory MAO
     - 1.2.1. Selektywne, nieodwracalne inhibitory MAO-A, np. clorgilina
     - 1.2.2. *Selektywne, nieodwracalne inhibitory MAO-B*, np. selegilina
   - 1.3. Generacja III – selektywne, odwracalne inhibitory MAO
     - 1.3.1. Selektywne, odwracalne inhibitory MAO-A, np. moklobemid, betafloksaton, toloksaton
     - 1.3.2. *Selektywne, odwracalne inhibitory MAO-B*, np. lazabemid, karoksazon

2. LEKI HAMUJĄCE WYCHWYT ZWROTNY MONOAMIN
   - 2.1. Leki o szerokich działaniach na transportery monoamin i receptory błonowe (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, TAD)
     - 2.1.1. Leki o działaniu zrównoważonym na wychwyt serotoniny i noradrenaliny, np. imipramina, amitryptylina
     - 2.1.2. Leki o przeważającym wpływie na wychwyt noradrenaliny, np. dezipramina, nortryptylina

2.1.3. Leki o przeważającym działaniu na wychwyt 5-HT, np. klomipramina

2.2. Leki blokujące nieselektywnie wychwyt monoamin, pozbawione dodatkowych działań receptorowych (leki o „czystym" wpływie na wychwyt noradrenaliny i 5-HT), np. wenlafaksyna, lofepramina[1], milnacipram

2.3. Leki selektywne blokujące wychwyt serotoniny (SSRI)

2.3.1. Pozbawione właściwości blokowania receptorów 5-HT_2 i 5-HT_3, np. fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram

2.3.2. Blokujące postsynaptyczne receptory 5-HT_2 i 5-HT_3, np. nefazodon

2.4. Leki selektywne blokujące wychwyt noradrenaliny, np. reboksetyna, wiloksazyna, maprotylina[2]

2.5. Leki blokujące wychwyt dopaminy[3], np. nomifenzyna, amfebutamon (bupropion)

3. LEKI NIETYPOWE NASILAJĄCE WYCHWYT ZWROTNY SEROTONINY np. tianeptyna

4. LEKI NIETYPOWE DZIAŁAJĄCE BEZPOŚREDNIO NA RECEPTORY

4.1. Antagoniści receptora adrenergicznego $alfa_2$, np. mianseryna, mirtazapina, setiptilina

4.2. Agoniści receptora serotoninowego 5-HT_{1A}, np. flesinoksan, gepiron, ipsapiron

5. *LEKI NIETYPOWE DZIAŁAJĄCE NA UKŁAD GABA-ERGICZNY*, np. fengabina

---

W podziale nie uwzględniono niektórych środków eksperymentalnych, w tym działających na układy hormonalne np. działające na receptory dla glikortykosteroidów na układ aminokwasów pobudzających (np. antagoniści receptora NMDA) oraz na układy wewnątrzkomórkowe.

Grupy napisane kursywą: leki o mniejszym lub wątpliwym znaczeniu w leczeniu depresji.

[1] pozbawione działania na receptory M-cholinergiczne

[2] wpływa równiez na wychwyt dopaminy

[3] wpływają blokująco także na wychwyt noradrenaliny