
Antidepresantų poveikis neuromediatoriams bei neuroplastiškumui

V. Danilevičiūtė

Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Psichiatrijos klinika

Santrauka. Depresija yra vienas iš dažniausių psichikos sutrikimų, prasidedantis jauniems žmonėms. Naujausi duomenys teigia, kad depresijai išsivystyti turi įtakos daugelio veiksnių – genetinių, anatominų, neurobiocheminių, psichosocialinių bei asmenybinių – derinys. Molekulinė depresijos hipotezė daro prielaidą, kad pakenktas neuronų bei sinapsių plastiškumas dėl pakitusio antrinių ir kitų informacijos pernešėjų funkcionavimo. Dauguma šiuolaikinių antidepresantų didina serotonerginę ir (arba) noradrenerginę neurotransmisiją. Kai kurie transsinapsiniai poveikiai padidina antrinio informacijos pernešėjo cAMF kiekį, aktyvuoja transkripcijos faktorių cAMF atsako elementą – sujungiantį proteiną (angl. CREB), kuris yra svarbus neuroplastiškumui. CNS neuroplastiškumas apibūdinamas tokiais pokyčiais: dendritų funkcijos alteracijos, sinapsių pertvarkymas, ilgalaikė potenciacija, aksonų augimas, sinaptogenezė ir net neurogenezė. Ilgalaikis antidepresantų vartojimas ir elektroimpulsinė terapija padidina neuronų proliferaciją ir išgyvenamumą. Neurogenezė nebūdinga kitiems psichotropiniams preparatams.

Raktažodžiai: depresija, antidepresantai, neuroplastiškumas, neurogenezė

Neurologijos seminarai 2004; 1(19): 21–24

IŽANGA

Įvairūs psichikos sutrikimai sudaro didelę socioekonominę našą įvairiose šalyse. Pasaulio Sveikatos organizacijos duomenimis, depresijos, priklausomybės nuo alkoholio, demencijos bei neurodegeneracinės nervų sistemos ligos pagal socioekonominės naštos dydį artimiausius dešimtmečius išliks pirmame dešimtuose greta išeminės širdies ligos, cerebrovaskulinių ligų, osteoartrito ir kt. [1]. Daugiau nei 10% gyventojų per gyvenimą gali susirgti depresija. Didžiosios depresijos pasireiškimo per gyvenimą rizika moterims yra 10–25%, o vyrams 5–12%. Vienu metu depresija gali sirgti 5–6% moterų ir 2–3% vyrų. Kai kurie žmonės, persirgę depresija, visiškai pasveiksta, tačiau 50–85% depresija gali kartotis [2]. Lietuvoje nėra atlikta išsamių epidemiologinių tyrimų, tačiau galima manyti, kad panašios tendencijos turėtų būti ir mūsų šalyje.

Depresijų etiopatogenezė nėra aiški, tačiau pastarųjų metų depresijos modelis, kuris aprėpia: 1) genetinių, 2) anatominų, 3) neurobiocheminių, 4) psichologinių ir 5) asmenybinių faktorių derinį, aiškina bei nurodo veiksnius, turinčius didelę įtaką depresijai susiformuoti [3]. Depresijų gydymas turi nemažai sunkumų, kadangi klinikinėje praktikoje apie 25–30% depresijų gydymui rezistentiškos. Nors pirmieji antidepresantai buvo surasti praeito amžiaus viduryje, tačiau ir šiuolaikinių antidepresantų veikimo mechanizmas dar ne iki galo ištirtas. Antidepre-

santų klasifikacijos pastaraisiais metais labiausiai remiasi skirtingu poveikiu į neuromediatorių sistemas (labiausiai serotonino, noradrenalino ir dopamino) bei atitinkamus receptorius. Tačiau kaupiasi vis nauji duomenys, kurie rodo, kad antidepresantai gali stimuliuoti ir intraląstelinius procesus, kurie susiję su neuroplastiškumu.

Toliau apžvalgoje pateiksime duomenis apie antidepresantų indikacijas, antidepresantų klasifikacijas, atsižvelgiant į poveikį neuromediatorinėms sistemoms, bei antidepresantų poveikį neuroplastiškumui.

ANTIDEPRESANTŲ INDIKACIJOS

Antidepresantai turi gerokai platesnes vartojimo galimybes ir būtinybes, negu sako pats psichotropinių vaistų grupės pavadinimas. Antidepresantai, lyginant su kitais psichotropiniais vaistais, turėtų būti dažnai naudojami ir somatinėje medicinoje. Depresija, kaip liga ar būseną, pasireiškia labai dažnai, kadangi maždaug 25–30% atvejų lėtinų ar infekcinių ligų metu būna ir neabejotinų depresijos simptomų. Dažniausiai depresija pasireiškia kartu su onkologinėmis ligomis, Adisono liga, cukralige, sisteminė raudonąja vilklige, skydliaukės ligomis, Parkinsono liga, insultais (www.neurolink.hgm.com). Tai reiškia, kad asmuo somatine liga serga sunkiau, jo gyvenimo kokybė blogesnė, jeigu neskiriami antidepresantai.

Antidepresantų indikacijos yra labai plačios [4, 5, 6, 7]:

Antidepresantų indikacijos, atsižvelgiant į diagnozes:

1. Nuotaikos sutrikimai: depresijos sutrikimas*, bipolinis afektinis sutrikimas, ciklotimija, distimija;

*Pastaba: įskaitant depresiją, sergant somatine liga.

Adresas:

V. Danilevičiūtė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika
Vasaros g. 5, 10309 Vilnius
Tel. (8-5) 261 10 43, mob. (8-685) 41494

2. Psichoziniai sutrikimai (šizoafektinis sutrikimas, šizofrenija su afektiniu komponentu ir kt.);

3. Psichoaktyviųjų medžiagų sukelti nuotaikos sutrikimai.

Antidepresantų indikacijos – kiti psichikos sutrikimai ir somatinės būsenos:

1. Miego sutrikimai.
2. Nerimo sutrikimai.
3. Valgymo sutrikimai.
4. Priklausomybių ligos.

5. Kitos būsenos: skausmo sindromai, dirgliosios žarnos sindromas, enurezė, aritmijos, kai kurios imuninės disfunkcijos.

ANTIDEPRESANTŲ KLASIFIKACIJOS

Šiuolaikinių antidepresantų klasifikacija remiasi poveikio mechanizmais, susijusiais su neuromediatoriais, kurie yra pirmieji informacijos pernešėjai iš neuroono į neuroną. Pradinis antidepresantų poveikis į neuromediatorius, turintis ryšį su kitais informacijos pernešimo etapais, nulemia antidepresinio poveikio pirminį etapą. Antidepresantų cheminė struktūra klasifikaciniu požiūriu pastaraisiais metais eina į antrą planą. Farmakodinaminės klasifikacijos sistemos turi privalumų, kadangi aprėpia kai kurias dabartines depresijos patofiziologines teorijas. Į šią sistemą nesunku įtraukti naujus vaistus, kadangi minėta sistema atsižvelgia į pradinį antidepresanto poveikį, kuris labiausiai remiasi veikimu į neuromediatorines sistemas. Dauguma autorių, naudodami funkcinę klasifikacijos sistemą, šiuolaikinius antidepresantus suskirsto į tokias grupes [5, 6, 7, 8, 9]:

Neselektyvūs antidepresantai:

1.1. Serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai, turintys poveikį daugeliui kitų receptorių bei veikiančios natrio transportą (TCA):

1.2. Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI);

Selektyvūs reabsorbcijos inhibitoriai:

2.1. Selektivūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI): citalopramas, escitalopramas [10], fluoksetinas, fluvoksaminas, paroksetinas, sertralinas;

2.2. Selektivūs noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius (NARI): reboksetinas;

2.3. Serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI): venlafaksinas, milnacipranas, duloksetinas;

2.4. Noradrenalino ir dofamino reabsorbcijos inhibitorius (NDRI): bupropionas.

Receptorių blokeriai:

3.1. Serotonino (5-HT_{2A} ir 2C, 5-HT₃) receptorių blokeris ir presinapsinių alfa 2 adrenoreceptorių blokeris – noradrenerginis ir specifinis serotonerginis antidepresantas (NaSSA): mirtazapinas;

3.2. Serotonino (5-HT_{2A}) receptorių blokeris ir serotonino reabsorbcijos inhibitorius: nefazodonas;

Kiti

Tianeptinas – didinantis serotonino reabsorbciją (sukeldamas priešingą poveikį SSRI), sumažinantis serotonino transporterio mRNA ir receptorių kiekį.

Kanados psichiatrų asociacijos bei Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo grupės depresijos epizodo gydymo klinikinėse rekomendacijose antidepresantai dalijami į tris dideles klases [11]:

1. TCA ir MAOI;

2. SSRI;

3. Naujieji antidepresantai: NDRI (bupropionas)*, NaSSA (mirtazapinas), NARI (reboksetinas), SNRI (venlafaksinas), nefazodonas ir moklobemidas (grįžtamasis (angl. *reversible*) MAO-A inhibitorius – RIMA).

*bupropionas seniausias iš naujųjų antidepresantų, šio vaisto tyrimai buvo pradėti aštuntojo dešimtmečio viduryje, o vaistas užregistruotas anksčiau už fluoksetiną. Bupropiono vartojimą klinikinėje praktikoje teko sustabdyti dėl traukulių rizikos. Po papildomų tyrimų bupropionas vėl pradėtas vartoti klinikinėje praktikoje.

ANTIDEPRESANTAI IR NEUROPLASTIŠKUMAS

Depresijos etiopatogenezės moksliniai tyrimai atliekami keletą dešimtmečių, tačiau bendros nuomonės nėra. Pastaraisiais metais dominavo depresijos nepakankamos monoaminų neurotransmisijos hipotezė, būtent serotonino, noradrenalino ar kitų biologiškai aktyvių medžiagų nepriteklus sinapsėje. Tačiau kaupiantis naujiems duomenims, formuojasi ir naujos hipotezės, aprėpiančios jau kitus mechanizmus [12]. Vienas iš depresijos mechanizmų yra hipotaliaminės-pituitarinės-adrenalinės (HPA) ašies aktyvumo padidėjimas. Apie vieną ar net du trečdalius sergančiųjų depresija turi HPA ašies hiperaktyvumo požymius (hiperkortizolemija ir kt.) [13]. Pastaruoju metu tiriama substancijos P antagonistų antidepresinis poveikis [14]. Hipotaliaminės-pituitarinės-tiroidinės ašies pokyčiai taip pat svarbūs depresijos atveju. Pastaraisiais metais rekomenduojama depresiškiems pacientams išsamiai ištirti skydliaukės funkciją, siūloma tokių tyrimų laikyti įprastiniu, kadangi sergantiesiems depresija dažnai pasitaiko hipotiroidizmas [15]. Be kitų etiopatogenezinių aspektų, svarbūs kalcio homeostazės mechanizmai, citokinių, streso ir depresijos ryšys [12].

Neuromediatoriai (serotoninas, noradrenalinas, dofaminas ir kt.) vadinami pirmaisiais informacijos pernešėjais, kurie veikia ekstraląsteliniam lygmenyje, būtent sinapsėje. Visi dabartiniu metu žinomi antidepresantai pradiniam etape veikia ekstraląsteliniam lygmenyje, o tik tolesnis antidepresantų veikimas pasireiškia jau intraląsteliniam lygmenyje. Kaip antidepresantai veikia intraląsteliniam lygmenyje, nėra visiškai aišku, tačiau, kaip manoma, stimuliuojant atitinkamus serotonino receptorių, adenilciklazės įtakoje susidaro antrinis informacijos pernešėjas ciklinis adenozinmonofosfatas (cAMF), kuris sąlygoja tolesnius procesus, vykstančius jau intraląsteliniam lygmenyje [16]. Labai reikšmingi ir neurotrofiniai faktoriai.

Streso ir depresijos atvejais labiausiai ištirtas yra iš smegenų gautas neurotrofinis faktorius (angl. *brain derived neurotrophic factor* – *BDNF*). Minėto faktoriaus poveikio sumažėjimas gali turėti įtakos Amono rago (*hippocampus*) atrofijai. Ilgalaikis gydymas antidepresantais sąlygoja iš smegenų gauto neurotrofinio faktoriaus (angl. *BDNF*) raišką, ypač Amono rago, todėl teigiama, kad dėl minėto neurotrofinio faktoriaus palankiai paveikiamas neuroplastiškumas, įskaitant ir neurogenezę. Kiti neurotrofiniai faktoriai, kaip manoma, taip pat gali būti susiję su nepalankiu streso poveikiu bei antidepresantų sukeltu reikiamu poveikiu smegenims [13].

Pastaraisiais metais vis daugiau kaupiasi duomenų, kad sunkūs afektiniai sutrikimai, kurie anksčiau buvo laikomi neurocheminiais sutrikimais, susiję su struktūriniais plastiniais pokyčiais ir ląstelių atsparumu (angl. *resilience*) [17]. Neuroplastiškumas apibūdinamas kaip visuma įvairių gyvybiškai svarbių procesų, kurių pagalba smegenys gauna, prisitaiko ir atsako į įvairius išorinius bei vidinius stimulus. Neuroplastiškumas suaugusio individo CNS apibūdinamas kaip procesų visuma, aprėpiant dendritų funkcijos pokyčius, sinapsių pertvarkymą (angl. *remodeling*), ilgalaikę potenciaciją, aksonų augimą (angl. *sprouting*), sinaptogenezę bei neurogenezę [17].

Gydymas antidepresantais turi įtakos ląstelių išgyvenamumui CNS [16, 19]. Tyrimais nustatyta, kad faktorius, susijusius neuronų atrofija, gali paveikti antidepresantai. Vienas kelias, kaip antidepresantai gali turėti palankios įtakos neuronų išgyvenamumui ir plastiškumui, tai ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP) ir cAMP atsako elementus jungimo proteino (angl. *cAMP response–element binding protein (CREB)*) kaskada, kurią gali reguliuoti ir sužadinti gydymas antidepresantais. Pageidaujama poveikį neuronų išgyvenamumui ir plastiškumui turi antidepresantai, kurie veikia serotonino sistemą, noradrenalino neuromediaciją, taip pat reikalingą poveikį neuronų išgyvenamumui bei plastiškumui, kaip manoma, turi ir elektroimpulsinė terapija [17].

Pastaraisiais metais paskelbta mokslinių darbų, kuriuose teigiama, kad gydymas antidepresantais turi panašų poveikį kaip neurotrofinių faktorių. Įdomūs darbai paskelbti apie tianeptiną 2001 metais. Šiuose darbuose ištirta, kad streso sukelti smegenų struktūros bei neurocheminiai pokyčiai buvo palankiai koreguojami gydant tianeptinu [20, 21]. Literatūros duomenimis, reikalingi tolesni tyrimai, kurie išsamiau analizuotų visų šiuolaikinių antidepresantų poveikį smegenų struktūrai bei neurocheminiams pokyčiams bei numatytų tolesnes galimybes, siekiant sukurti tokius antidepresantus, kurie būtų specifiski konkreitiems CNS pokyčiams.

Labai įdomu teoriškai ir svarbu praktiškai, kad tik ilgalaikis gydymas adekvaciomis antidepresantų dozėmis gali padidinti neurogenezę. Būtent ilgalaikis depresijos gydymas skatina naujų neuronų proliferaciją ir jų išgyvenamumą. Britų psichofarmakologijos asociacijos rekomendacijos, pasiūlytos 2000 metais, nurodo, kad palaikomasis depresijos gydymas turi trukti ne mažiau kaip 5 metus, jei buvo 3 ar daugiau epizodų per 5 metus, jei apskritai buvo jau

penki depresijos epizodai, jei buvo ir mažiau epizodų, tačiau yra nuolatinė depresijos atkryčio ar pasikartojimo rizika (www.bap.org.uk/consensus). Moksliniuose apibendrinimuose teigiama, kad įvairių grupių antidepresantai, kurie veikia serotonerginę, noradrenerginę neurotransmisiją, taip pat elektroimpulsinė terapija turi palankią įtaką neurogenезei Amono rago [19, 22, 23]. Įdomu, kad ilgai vartojant kitus psichotropinius preparatus, neurogenезės padidėjimo nestebima [17]. Tačiau dabartiniame mokslo išsivystymo etape nėra visiškai aiški antidepresantų stimuliuojamos neurogenезės Amono rago reikšmė, todėl siūloma tęsti šio reiškinio mokslinį tyrinėjimą [17].

Smegenų vizualiniai tyrimai rodo, kad sergančiųjų depresija Amono rago tūris sumažėja. Taip pat yra duomenų, kad sergant depresija tūrio pokyčiai ir ląstelių praradimas gali būti ir frontalinėje žievėje [24, 25]. Todėl antidepresantų neuroplastinis poveikis, įskaitant neurogenezę, kliniškai svarbus.

Duomenys apie šiuolaikinių antidepresantų veikimo mechanizmų savitumus turi didelę klinikinę perspektyvą. Kaip rašoma daugelyje šaltinių, ateities antidepresantai galbūt pradės veikti specifiskiau, ieškoma tokių vaistų, kurie greičiau paveiks intraląstelinis procesus. Manoma, kad kuriant naujus antidepresantus labai svarbi greita jų veikimo pradžia, kadangi dabartiniai antidepresantai pradeda veikti tik po tam tikro periodo, kuris gali užtrukti savaitę ar net kelias.

Pagrindinių antidepresantų veikimo mechanizmų supratimas svarbus gydant depresiją, vystant vaistų poveikio sustiprinimo variantus ir derinant antidepresantus su kitais antidepresantais, antipsichotikais ar kitų grupių vaistais. Todėl dabartinė farmakodinaminė antidepresantų klasifikacija reikalinga kasdienėje klinikinėje praktikoje, o perspektyviniai antidepresantai, kurie turės specifiskesnį poveikį, greičiausiai padės pagyti tiems pacientams, kuriuos šiandien vertiname kaip sergančius rezistentiška depresija.

Gauta:
2003 12 18

Priimta spaudai:
2004 02 20

Literatūra

1. Lopez AD, Murray CJ. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990–2020 and projected to 2020. Boston, MA: Harvard University Press, 1996.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, 2000.
3. Thome J, Henn FA, Duman RS. Cyclic AMP response element – binding protein and depression. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2002; 2(3): 347–54.
4. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Principles and practice of Psychopharmacotherapy. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
5. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch, eds. Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
6. Stahl SM. Psychopharmacology of Antidepressants. 2nd ed. Martin Dunitz, 1998.

7. Boer JA, Westenberg HGM, eds. Focus on psychiatry. Antidepressants: Selectivity or Multiplicity. Benecke N. I., Amsterdam, The Netherlands, 2001.
8. Beers MH, Berkow R, eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Merck & Co., Inc., 1999.
9. Kent JM. SNRIs, NaSSAs and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 355: 911–8.
10. Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' in psychopharmacology – a critical review with special emphasis on the antidepressant escitalopram. 2002; 12: 433–44.
11. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Medication and other biological treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2001; 46 (Suppl 1): 38–58.
12. Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 203–18.
13. Nestler EJ. Antidepressant treatment in the 21st century. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 526–33.
14. Nutt D. Substance-P antagonists: a new treatment for depression? *Lancet* 1998; 352: 1644–6.
15. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8: 951–6.
16. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1181–91.
17. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 707–42.
18. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons? – Adult hippocampal neurogenesis and cellular plasticity of major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 499–503.
19. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar disord* 2002; 4: 183–94.
20. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12796–801.
21. Hindmarch I. New hypotheses for explaining the pathophysiology of depression: enlightenment or confusion? *Medikographia* 2003; 25(1): 19–23.
22. Jacobs BL, Praag HA, Gage FG. Adult brain neurogenesis and psychiatry. A novel theory of depression. *Mol Psychiatry Neurosci* 2000; 22: 327–31.
23. Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R. Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain *in vivo* and in neural cultures *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 2001; 411: 67–70.
24. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 791–800.
25. Yldiz A, Gonul AS, Tamam L. Mechanism of action of antidepressants: beyond the receptors. *Bull Clin Psychopharmacol* 2002; 12: 194–200.

V. Danilevičiūtė

ACTION OF ANTIDEPRESSANTS ON NEUROTRANSMITTERS AND NEUROPLASTICITY

Summary

Depression is one of the most common mental disorders, which affects basically young population. The recent data suggest that combination of genetic, anatomical, neurobiochemical, psychosocial and personality factors have influence on the development of depressive disorder. Molecular hypotheses of depression postulate an altered neural and synaptic plasticity possibly due to disturbed second and other messenger's pathways. Most of contemporary antidepressants increase serotonergic and / or noradrenergic neurotransmission. Some of trans-synaptic effects are the following: an increased level of the second cAMP, activation of the transcription factor cAMP response element-binding protein (CREB), which plays an important role in neuroplasticity. The manifestations of neuroplasticity in the adult CNS have been characterized as including alterations of dendritic function, synaptic remodeling, long-term potentiation, axonal sprouting synaptogenesis and even neurogenesis. The chronic administration of antidepressants and electroconvulsive seizures increases proliferation and survival of neurons. Increased neurogenesis is not observed in response to chronic administration of nonantidepressant psychotropic drugs.

Keywords: depression, antidepressants, neuroplasticity, neurogenesis