

Piotr Wierzbński¹, Tomasz Sobów²

Depresja w chorobie Parkinsona. Rola farmakoterapii

Depression in Parkinson's disease. The role of pharmacotherapy

¹ Poradnia Zdrowia Psychicznego Medsolver, Łódź, Polska

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Wierzbński, Poradnia Zdrowia Psychicznego Medsolver, ul. Obywatelska 100, 94-104 Łódź, tel.: +48 694 224 694, e-mail: piotrwierzbinski@icloud.com

Streszczenie

Objawy psychiatryczne wydają się immanentną częścią choroby Parkinsona. U pacjentów mogą wystąpić objawy psychotyczne, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia snu (związane przede wszystkim ze snem REM), zespół otępienny, objawy zespołu depresyjnego i zaburzenia lękowe. Depresja i lęk są najczęstszymi zaburzeniami psychiatrycznymi, obecnymi u prawie połowy osób z chorobą Parkinsona. U podstaw objawów depresyjnych i lękowych leżą zarówno zmiany neurochemiczne, jak i zmiany neuroanatomiczne występujące w tej chorobie. Obniżają one jakość życia, istotnie wpływają na funkcjonowanie pacjenta, a ich pojawienie się często nie jest właściwie rozpoznawane. Na podstawie licznych badań wiadomo, że najczęściej stosowane są leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Brakuje niestety mocnych dowodów na ich dużą skuteczność. Z uwagi na wielomediatorowy mechanizm działania dobrym wyborem – bardziej efektywnym, ale też związanym z większą liczbą działań niepożądanych – mogą być selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Jak wynika z codziennej praktyki i licznych publikacji, alternatywą dla leków przeciwdepresyjnych są nieergolinowi agoniści dopaminy, tacy jak ropinirol czy pramipeksol.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, depresja, lęk, agoniści dopaminy

Abstract

Psychiatric symptoms seem to be an immanent part of Parkinson's disease. Patients may present with psychotic symptoms, cognitive disorders, sleep disturbances (mainly associated with the REM sleep), dementia as well as depression and anxiety. Depression and anxiety are the most common psychiatric disorders, and are observed in nearly a half of patients with Parkinson's disease. They are caused by both neurochemical and neuroanatomical abnormalities occurring in this disease. This decreases the quality of life and significantly affects patients' functioning. Moreover, these disorders are frequently not diagnosed correctly. Numerous studies have shown that the most common drugs are those from the group of selective serotonin reuptake inhibitors. However, there is no strong evidence for their high efficacy. Due to the multifactorial mechanism of action, more effective, but also related with more adverse events, are selective norepinephrine reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Daily practice and various publications reveal that non-ergoline dopamine agonists, such as ropinirole and pramipexole, may constitute an alternative to antidepressants.

Keywords: Parkinson's disease, depression, anxiety, dopamine agonists

WSTĘP

Choroba Parkinsona (chP) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym. Występuje z częstością 1% u osób powyżej 60. roku życia oraz 4% u osób powyżej 80. roku życia (de Lau i Breteler, 2006).

Główne objawy, narastające stopniowo, obejmują przede wszystkim sferę ruchową – zalicza się do nich bradykinezję, sztywność mięśniową i drżenie spoczynkowe. Pozostałymi objawami są niestabilność postawy, dyzartria i objawy wegetatywne, związane z degeneracją układu dopaminergicznego w substancji czarnej, co uznaje się za przyczynę idiopatycznego parkinsonizmu. Spadkowi ilości dopaminy w substancji czarnej i prążkowiowi towarzyszy wzrost aktywności glutamatergicznej w strukturach podkorowych. Nasilenie aktywności glutamatergicznej może skutkować szybszym wymieraniem neuronów. W wyniku neurodegeneracji osłabieniu ulegają również transmisja noradrenergiczna w miejscu sinawym oraz transmisja cholinergiczna w jądrze podstawnym.

Przyczyna idiopatycznej chP nie została dotąd jednoznacznie określona. Istotny udział mają tutaj czynniki genetyczne, takie jak mutacje w genach kodujących alfa-synukleinę (*PARK1*) czy parkinę (*PARK2*). Co ciekawe, wykazano, że krewni osób z wczesną postacią choroby, którzy są heterozygotami z mutacją *PARK2*, mają większe ryzyko depresji w porównaniu z osobami bez mutacji *PARK2* (Srivastava *et al.*, 2011). Ponadto neurony dopaminergiczne substancji czarnej są szczególnie wrażliwe na uszkodzenia wynikające ze zmian naczyniowych (udar, zapalnych czy powtarzających się mikrourazów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w następstwie urazów sportowych. Neurony dopaminergiczne mogą ulec degeneracji także w wyniku działania toksycznych substancji, przykładowo 1-metylo-4-fenylo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP) (Brust, 2010).

Wydaje się, iż objawy psychiatryczne są immanentną składową chP. W przebiegu choroby mogą wystąpić objawy psychotyczne, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia snu (związane przede wszystkim ze snem REM), zespół otępienny, objawy zespołu depresyjnego i zaburzenia lękowe. Warto również zwrócić uwagę na zaburzenia kontroli impulsów, które wiążą się z wcześniejszym początkiem choroby i występują u młodszych osób. Uważa się, że są one związane z pojawieniem się zaburzeń depresyjnych, a częstość ich występowania w populacji pacjentów z wcześniejszym początkiem choroby jest dużo wyższa, niż do tej pory sądzono (Elbaz, 2016; Vela *et al.*, 2016).

Obecność objawów psychiatrycznych ma negatywny wpływ na przebieg chP, pogarsza funkcjonowanie pacjenta i przyspiesza postęp deficytów ruchowych (Norman *et al.*, 2002; Tandberg *et al.*, 1997).

Depresja i lęk występują u prawie połowy chorych. Szacuje się, że ciężkie epizody depresji mogą się pojawić u 5–25% pacjentów z chP, natomiast łagodne

i umiarkowane zaburzenia depresyjne – u 25–50% (Nègre-Pagès *et al.*, 2010). Wartości te należy traktować jako szacunkowe. Problematiczne są zwłaszcza stosowane narzędzia (często kwestionariusze niemające wystarczającej skuteczności diagnostycznej) i względnie rzadkie zaangażowanie specjalistów psychiatrów czy psychologów klinicznych w proces diagnostyczny. Podkreślić należy, że objawy afektywne często wyprzedzają objawy ruchowe i pojawiają się około 4–6 lat przed ustaleniem rozpoznania chP (Ishihara i Brayne, 2006).

W badaniach epidemiologicznych z udziałem nieleczonych dotąd pacjentów we wczesnej fazie chP 41% miało deficyty poznawcze, 11% – depresję, 16% – zaburzenia lękowe, a 12% – zaburzenia kontroli impulsów (Isais-Millán *et al.*, 2016).

Bazując na włoskich badaniach populacyjnych pacjentów z wczesną chP, stwierdzono, że zgodnie z wynikami w Skali Lęku w Chorobie Parkinsona (Parkinson Anxiety Scale, PAS) 58% pacjentów prezentowało cechy zaburzeń lękowych (Santangelo *et al.*, 2016).

Depresja pojawiająca się w przebiegu chP istotnie pogarsza jakość życia chorych. Na podstawie danych przedstawionych w wielośrodkowym badaniu Global Parkinson's Disease Survey (GPDS), uzyskanych z sześciu krajów od osób z chP i ich opiekunów, wykazano, że depresja jest najistotniejszym predyktorem spadku jakości życia. Co więcej, depresja silniej koreluje z gorszą jakością życia niż czas trwania choroby lub obecność deficytów poznawczych [Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee, 2002; Schrag *et al.*, 2000]. Potwierdzają to badania polskie, w których najsilniejszym predyktorem jakości życia osób z chP okazał się wynik w Skali Depresji Montgomery'ego-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) (Sławek *et al.*, 2005).

DEPRESJA W CHOROBI PARKINSONA – OBRAZ KLINICZNY

Szacuje się, że u około 12–37% pacjentów z chP depresja poprzedza objawy ruchowe, związane z uszkodzeniem jąder podkorowych. Nasilenie zespołu depresyjnego może być różne – od łagodnego do ciężkiego, łącznie z występowaniem objawów psychotycznych. Depresyjny pacjent z chP w porównaniu z osobami depresyjnymi niechorującymi na chP częściej prezentuje dysfориę, drażliwość, smutek, pesymizm i apatię, rzadziej natomiast występują poczucie winy czy beznadziei. Ideacje suicydalne również występują częściej, ale nie skutkuje to większą liczbą samobójstw w porównaniu z osobami bez chP (Cummings, 1992).

Niezwykle istotnym objawem jest lęk, obecny u 2/3 depresyjnych pacjentów z chP. Objawy depresji ma 97% chorych, u których stwierdzono zaburzenia lękowe. Najistotniejsza wydaje się jednak dużo szybsza deterioracja pacjenta cierpiącego na depresję. Szybszemu pogorszeniu ulega nie tylko motoryka, lecz także funkcje poznawcze, w szczególności wykonawcze. Zwiększa się też ryzyko rozwoju

objawów psychotycznych. Zaburzeniom poznawczym w chP towarzyszą spadek krytycyzmu, ograniczony wgląd oraz problemy z planowaniem. Zaburzone jest ponadto tworzenie pojęć. Ponieważ w chP na początku mamy do czynienia z uszkodzeniem podkorowym, nie zaś korowym, funkcje pamięciowe względnie długo są zachowane, a nasilenie zaburzeń – mniejsze niż w przypadku otępienia korowego (Burn, 2002; Cannas *et al.*, 2002; Kuzis *et al.*, 1997; Starkstein *et al.*, 1989).

Szybsza deterioracja funkcji poznawczych u osób z depresją i chP może być jednak spowodowana także przez farmakologiczne leczenie depresji (Starkstein *et al.*, 1990).

Warto podkreślić, że kliniczne rozpoznawanie depresji u pacjentów z chP jest często trudne. Po pierwsze spowolnienie i objawy apatyczno-abuliczne są typowe zarówno dla depresji, jak i dla chP. Po drugie wielu klinicystów nie stawia diagnozy depresji nawet w przypadku obecności typowych jej objawów, co zwykle wynika z przekonania o wtórności objawów depresyjnych wobec diagnozy ciężkiej choroby neurodegeneracyjnej i z koncentracji na symptomach ruchowych.

PATOGENEZA DEPRESJI W CHOROBY PARKINSONA

Etiologia depresji w chP jest złożona i wieloczynnikowa. Odpowiadają za to przede wszystkim zmiany neurochemiczne i neuroanatomiczne w OUN. Zmiany te zachodzą równolegle i nie sposób określić, które deficyty dominują – w konsekwencji u pacjentów z wywiadem depresji stwierdza się chP częściej niż u pacjentów niedepresyjnych. Ponadto u osób z chP i zaburzeniami depresyjnymi w wywiadzie pełny obraz depresji dużo częściej rozwija się przed początkiem objawów ruchowych (Leentjens *et al.*, 2003; Nilsson *et al.*, 2001; Schuurman *et al.*, 2002).

Zmiany anatomopatologiczne w chP obejmują degenerację neuronów w substancji czarnej, polu brzuszonym nakrywki, miejscu sinawym, jądrach grzbietowych szwu i jądrze podstawnym. Mniej nasilone zmiany neurodegeneracyjne obserwuje się w strukturach korowych: korze skroniowej, węgłowej, czołowej wraz z zakrętem czołowym przednim. U pacjentów depresyjnych stwierdza się ponadto spadek aktywności neuronów w części przedniej kory skroniowej i w strukturach oczodołowej kory czołowej. Warto podkreślić, że u osób z objawami depresji w chP wykazano za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej spadek metabolizmu w pętli łączącej korę czołową, jądra podstawy i wzgórze. Podobne zmiany stwierdza się u pacjentów z depresją, którzy nie chorują na chP (Cummings i Mega, 2003; Lisanby *et al.*, 1993; Mayberg *et al.*, 1997, 1990; McDonald i Krishnan, 1992; Ring *et al.*, 1994).

Obniżenie poziomu serotoniny, noradrenaliny i dopaminy w chP jest wynikiem ubytku neuronów w jądrze brzuszonym nakrywki, prążkowi i strukturach mezolimbicznych. Zmiany te wydają się odpowiadać za objawy depresji.

Rola monoamin w etiologii depresji jest powszechnie znana, a wiedza na ten temat opiera się na teoriach monoaminowych stworzonych przez Schildkrauta (1965), Coppena i Randrupa (1975). Właśnie w latach 70. XX wieku zwrócono uwagę na rolę dopaminy w patogenezie objawów zespołu depresyjnego. Pomogła w tym chP, w której obserwowano częste pojawianie się objawów depresji i wiązano to z deficytem transmisji dopaminergicznej (Zięba i Dudek, 2001).

U depresyjnych pacjentów z chP stwierdzono dużo większą utratę neuronów dopaminergicznych w obrębie pola brzuszego nakrywki w porównaniu z pacjentami niedepresyjnymi. Jednak sam spadek poziomu dopaminy nie tłumaczy obecności depresji – należy zwrócić uwagę na interakcje między układem dopaminergicznym i serotonergicznym. Obniżenie aktywności dopaminy może skutkować spadkiem aktywności serotoniny. Jest to bardzo skomplikowana sieć zależności, której dokładne omówienie przekroczyłoby ramy niniejszej publikacji. Warto tylko wspomnieć, że antagonizm w stosunku do receptora 5HT_{2C} powoduje nasilenie uwalniania dopaminy głównie w obszarze przedczołowym. Receptor 5HT_{2A} ma istotny wpływ na regulację uwalniania dopaminy, może działać pobudzająco zarówno bezpośrednio, jak i przez projekcje glutamatergiczne dochodzące do jądra półleżącego. Serotonina hamuje bowiem uwalnianie glutaminianu przez receptor 5HT_{1A}. Receptor 5HT_{2A} wpływa na zwiększenie transmisji glutamatergicznej (Brown i Gershon, 1993; Stahl, 2010).

Ważnych wyników pomocnych w ustaleniu etiopatogenezy objawów psychiatrycznych w chP dostarcza badanie Maillet i wsp. (2016). Badaniem objęto pacjentów z dominującą apatią, lękiem i depresją w przebiegu chP, do tej pory nieleczonych farmakologicznie, i porównano ich z grupą pacjentów bez dominującej apatii w przebiegu chP. Wykorzystując możliwości pozytonowego tomografu emisyjnego, wykazano, że osoby z nasiloną apatią, depresją i lękiem cechowały się obustronną degeneracją neuronów dopaminergicznych i serotonergicznych w jądrach ogoniastych, nakrywce, brzusznej części prążkowania, wzgórzu i gałce bladej. Ponadto zaobserwowano u nich obustronne uszkodzenie szlaków dopaminergicznych w istocie czarnej, polu brzuszonym nakrywki oraz zaburzoną transmisję serotonergiczną w wyspie, korze oczodołowej i przednim zakręcie obręczy, w szczególności w obszarze położonym brzusznie do kolana ciała modelowego, niezwykle interesującego z perspektywy współczesnej neurokognitywistyki.

Pacjenci z chP i nasiloną apatią mają zatem dużo większe dysfunkcje układu serotonergicznego w przedniej części jądra ogoniastego, zwłaszcza prawego, oraz w korze oczodołowej. Można powiedzieć, że nasilenie depresji i jej objawów zależy głównie od stopnia tego uszkodzenia (Maillet *et al.*, 2016).

Należy też zwrócić uwagę, że na ewidentne biologiczne uwarunkowania chP nakładają się czynniki reaktywne – istotne

stresory, które akcelerują początek choroby. Liczne badania potwierdzają, iż wczesny początek chP oznacza wysokie ryzyko rozwoju depresji szczególnie wśród osób, w których przypadku choroba znacząco zmienia dotychczasowe funkcjonowanie społeczne i zawodowe (McDonald *et al.*, 2003).

LECZENIE DEPRESJI W CHOROBIE PARKINSONA

Wydaje się, że leczenie depresji w chP wciąż jest na niewystarczającym poziomie i wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych. Szacuje się, że tylko 20% pacjentów cierpiących z powodu depresji i zaburzeń lękowych w przebiegu chP otrzymuje właściwe leczenie (Frisina *et al.*, 2008).

W terapii depresji w chP najczęściej przepisywanymi lekami są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Coraz częściej zwraca się również uwagę na przeciwdepresyjne działanie agonistów dopaminy (AD). SSRI otrzymuje prawie 63% leczonych, a TLPD – około 7,5% (Skapinakis *et al.*, 2010) pacjentów z depresją w chP. Ocena skuteczności poszczególnych terapii ewoluowała na przestrzeni lat. W 2003 roku Shabnam i wsp. opublikowali metaanalizę dotyczącą terapii depresji w chP; uwzględnili leki z grup SSRI i TLPD. Uzyskane dane okazały się jednak niewystarczające, by ocenić skuteczność i bezpieczeństwo określonej strategii terapeutycznej (Shabnam *et al.*, 2003).

W 2005 roku ukazała się kolejna metaanaliza na temat terapii depresji w chP, obejmująca badania z lat 1965–2003. Liczba uczestników wynosiła 772, a ich średni wiek – 66 lat. Oceniano efektywność leków z grupy SSRI (citalopramu, sertraliny, paroksetyny), TLPD (imipraminy, dezypiramy, amitryptyliny i nortryptyliny) oraz bupropionu w dawkach terapeutycznych rekomendowanych dla pacjentów geriatrycznych. Większość pacjentów przyjmowała SSRI. Wyniki metaanalizy są niezwykle istotne, ponieważ zarówno w grupie leczzonej, jak i w grupie placebo wykazano dużą wielkość efektu. Objawy depresji mierzone za pomocą skal psychopatologicznych uległy redukcji, jednak wielkość efektu dla leczenia farmakologicznego nie była istotnie statystycznie różna od wielkości efektu dla placebo. Ponadto wielkość efektu i dla aktywnego leczenia, i dla placebo u starszych osób z depresją niechorujących na chP okazała się większa niż w przypadku osób z chP i depresją. Ważne było wykazanie istotnie statystycznej przewagi farmakoterapii nad placebo w grupie pacjentów z depresją bez chP. Sugeruje to, że zmiany neurochemiczne w chP są bardziej nasilone i rozleglejsze, a typowe leki przeciwdepresyjne oparte na selektywnym hamowaniu wychwyty zwrotnego monoamin nie wystarczają, by w sposób znaczący wpłynąć na osiowe objawy zespołu depresyjnego (Weintraub *et al.*, 2005).

W 2010 roku opublikowano następną metaanalizę dotyczącą leczenia depresji w chP. Obejmowała ona już więcej

badan typu RCT (*randomized controlled trial*, badanie kontrolowane z randomizacją), opublikowanych w latach 1966–2008. Skapinakis i wsp., podobnie jak w poprzednich metaanalizach, podkreślają, że ocena skuteczności leków przeciwdepresyjnych w przypadku depresji i chP jest trudna z uwagi na znaczną heterogenność badanych grup oraz problem z doбором uczestników do badań wykluczających ciężką depresję lub niektóre choroby somatyczne. Ponadto warto zwrócić uwagę, że skale psychopatologiczne rutynowo wykorzystywane w ocenie stanu psychicznego pacjenta z depresją bez chP nie zawsze dobrze oceniają depresję w przypadku współchorobowości z chP. Skapinakis i wsp. oceniali skuteczność przede wszystkim leków z grupy SSRI (citalopramu, sertraliny, fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy) w porównaniu z aktywnymi komparatorami, takimi jak dezypiramina, amitryptylina, pramipeksol, nortryptylina. W czterech analizowanych RCT zestawiających SSRI z placebo odpowiedź na SSRI wyniosła 36%, a odpowiedź na placebo – 34%. W pięciu RCT porównujących SSRI z TLPD wskaźnik odpowiedzi na SSRI wynosił 41%, a na TLPD – 57% (Skapinakis *et al.*, 2010). Konkludując: w omawianej metaanalizie nie ma wystarczających argumentów za odrzuceniem tezy o braku różnic terapeutycznych między SSRI a placebo w leczeniu depresji w chP i wciąż istnieje wiele niejasności związanych z ich skutecznością w terapii depresji tego rodzaju. Warto zauważyć, że mała liczba badań dotyczących TLPD nie upoważnia do rutynowego stosowania tych leków, z uwagi m.in. na działania niepożądane. Jednak nieselektywny mechanizm blokowania wychwyty zwrotnego serotoniny i przede wszystkim noradrenaliny może odgrywać istotną rolę w poprawie stanu zdrowia. Blokada wychwyty zwrotnego noradrenaliny wpływa również, a może zwłaszcza, na poziom dopaminy. Z tego względu zaobserwowano korzystną rolę AD w leczeniu depresji (Barone *et al.*, 2006).

W 2013 roku ukazały się kolejne metaanalizy oceniające efektywność farmakoterapii depresji w chP. Troeung i wsp. uwzględnili 86 publikacji, w tym 28 badań RCT. Wykazano średnią, nieistotną statystycznie wielkość efektu dla leków przeciwdepresyjnych. Leki te zmniejszają jednak nasilenie depresji w porównaniu z placebo, nawet jeśli ich efekt nie jest znamieny statystycznie. Podobnie jak w poprzednich metaanalizach, TLPD okazały się skuteczniejsze niż SSRI, lecz wysokie ryzyko działań niepożądanych może zniechęcać do ich stosowania (Troieung *et al.*, 2013).

Do podobnych wniosków doszli Liu i wsp. (2013). W swojej sieciowej metaanalizie podkreślają, że nadal nie ma wystarczających dowodów wspierających skuteczność leków przeciwdepresyjnych w depresji w chP. Zdaniem autorów TLPD wydają się najbardziej efektywne, ale ich zastosowanie ograniczają potencjalne interakcje i działania niepożądane. W dalszej kolejności należałoby rozważać AD i SNRI. SSRI raczej zamykają stawkę – z uwagi na mniejszą skuteczność, niż się powszechnie sądzi (Liu *et al.*, 2013).

W praktyce klinicznej prawdopodobnie najczęściej przepisywaną grupą leków, głównie z powodu dość dobrej

tolerancji, są SSRI. Niemniej trzeba zwrócić uwagę na interakcje z innymi lekami, zwłaszcza na poziomie metabolizmu wątrobowego i wpływu na cytochrom P450. Z tego względu zapewne częściej stosuje się escitalopram czy sertralinę niż paroksetynę, fluwoksaminę czy fluoksetynę. SNRI ze względu na bardziej rozbudowany profil farmakologiczny i możliwość dawkozależnego wpływu na kilka monoamin również są dobrą opcją terapeutyczną.

ROLA AGONISTÓW DOPAMINY W TERAPII DEPRESJI

Agoniści dopaminy to leki często stosowane w terapii chP. Początkowo wykorzystywane były jako terapia dodana i potencjalizująca lewodopę, natomiast obecnie coraz częściej są lekami pierwszego wyboru w objawowej terapii wczesnych postaci chP, szczególnie u pacjentów poniżej 60. roku życia. Uważa się bowiem, że mogą opóźnić postęp zaburzeń ruchowych czy pojawienie się dyskinez [Chondrogiorgi *et al.*, 2014; Clarke i Guttman, 2002; National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, 2006; Stowe *et al.*, 2008]. Mają wpływ nie tylko na nasilenie zaburzeń motorycznych, lecz także na procesy poznawcze, motywacyjne i regulujące nastrój.

Leki z grupy AD dzielą się na ergolinowe i nieergolinowe pochodne. Pochodne ergolinowe (kabergolina, pergolid, bromokryptyna, lizuryd), jako AD pierwszej generacji, cechują się większą liczbą działań niepożądanych (głównie kardiologicznych) i mniejszą selektywnością w stosunku do wpływu na receptory dopaminergiczne. Oprócz wpływu na receptory D_2 mają wpływ na receptory D_1 , serotonergiczne ($5HT_{2B}$) i adrenergiczne, co przekłada się na liczniejsze potencjalnie niebezpieczne interakcje. Nieergolinowi AD to nowsza grupa leków o bardziej selektywnym wpływie na receptory, z wysokim powinowactwem do receptorów D_2 i D_3 . Preparaty te nie wykazują istotnego powinowactwa do receptorów D_1 , $5HT_1$ i $5HT_2$, receptorów muskarynowych czy adrenergicznych alfa-1 lub alfa-2 i nie powodują tak poważnych działań niepożądanych. Według National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mają istotną przewagę nad pochodnymi ergolinowymi i powinny być preferowane, szczególnie w grupie starszych pacjentów. Do nieergolinowych AD zalicza się ropinirol i pramipeksol, rotigotynę, piri-bedil i apomorfinę. W Stanach Zjednoczonych najczęściej przepisywanymi lekami z tej grupy są ropinirol i pramipeksol [National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, 2006; Wehling, 2012].

Ropinirol to nieergolinowy agonista receptorów dopaminowych z dużym powinowactwem do postsynaptycznych receptorów dopaminowych D_2 i D_3 , przy czym powinowactwo do receptorów D_2 jest znacznie większe niż do D_3 . Lek nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów D_1 , $5HT_1$, $5HT_2$ ani do receptorów GABA-ergicznych,

muskarynowych i alfa-adrenergicznych. Jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Wydalanie ropinirolu jest nerkowe, u osób w podeszłym wieku klirens zmniejsza się do około 30%. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się ortostatyczną hipotensję, mdłości, zaparcia, senność, zmęczenie. Podobnie jak pramipeksol, ropinirol może powodować zaburzenia kontroli impulsów, ale u znacznie mniejszego odsetka osób (około 25%), co wynika z większego powinowactwa do receptora D_2 niż D_3 (Bostwick *et al.*, 2009; Etminan *et al.*, 2003; Galati *et al.*, 2014; Kulisevsky i Pagonabarraga, 2010; Pahwa *et al.*, 2007).

Pramipeksol to również nieergolinowy wybiórczy agonista receptorów dopaminowych D_2 , D_3 i D_4 . Wykazuje większe powinowactwo do receptorów D_3 niż do D_2 i D_4 . Jest metabolizowany w 10%, a w 90% w niezmienionej formie wydany przez nerki. Do działań niepożądanych należą indukowanie napadów snu, senność (nawet do 57% pacjentów), mdłości. Ryzyko obrzęków obwodowych wynosi 8% w pierwszym roku terapii. Do innych działań niepożądanych zaliczyć można zaparcia, kompulsywne objadanie się, przyrost masy ciała. Wśród osób stosujących pramipeksol 32% będzie mieć zaburzenia kontroli impulsów, co zależy od powinowactwa do receptora D_3 . W tym aspekcie pramipeksol ma więcej działań niepożądanych niż ropinirol – lek o mniejszym powinowactwie do receptora D_3 , a większym do D_2 (Frucht *et al.*, 1999; Garcia-Ruiz *et al.*, 2014; Hauser *et al.*, 2000; Kleiner-Fisman i Fisman, 2007; Nirenberg i Waters, 2006; Schapira *et al.*, 2013; Shannon *et al.*, 1997).

CZY AGONIŚCI DOPAMINY MOGĄ DZIAŁAĆ PRZECIWDPESYJNIE?

Wydaje się, że to ważny mechanizm ich działania, który należy docenić. Biorąc pod uwagę patofizjologię chP, agonizowanie układu dopaminergicznego wpływa też na wzrost poziomu dopaminy w tych obszarach OUN, które będą odpowiedzialne za regulację nastroju. W licznych publikacjach z zakresu etiologii depresji wykazano, iż osoby chorujące na depresję jednobiegunową mają zaburzenia w zakresie funkcjonowania receptorów D_3 i D_4 . Typowy czynnik spustowy dla depresji, czyli przewlekły stres, prowadzi do spadku liczby receptorów D_2 i D_3 w jądrze półleżącym i ogoniastym oraz w przodomózgowiu u szczurów. Odpowiednio długie podawanie leków przeciwdepresyjnych może odwrócić ten efekt, zwiększając transmisję dopaminergiczną. Analogiczny efekt można uzyskać, podając leki z grupy AD. Niewykluczone zatem, że receptory dopaminergiczne w obszarze jądra półleżącego czy ogoniastego mogą odgrywać istotną rolę w odpowiedzi pacjenta depresyjnego na leki i wpływać na poprawę jego funkcjonowania, szczególnie psychomotorycznego (Anisman *et al.*, 1979; Dunlop i Nemeroff, 2007; Lammers *et al.*, 2000).

Ropinirol i pramipeksol oddziałują na wymienione receptory dopaminergiczne, stąd ich potencjalny mechanizm przeciwdepresyjny. Ropinirol o przedłużonym uwalnianiu

podawany w zaawansowanej chP przez 24 tygodnie pozwolił uzyskać znaczącą poprawę w zakresie funkcjonowania psychomotorycznego. Istotnie statystycznie zmniejszył nasilenie depresji w porównaniu z placebo. Korzystnie wpłynął również na jakość życia pacjentów (Nashatizadeh *et al.*, 2009; Pahwa *et al.*, 2007). Ważnych danych dotyczących wpływu ropinirolu na zaburzenia depresyjne w chP dostarcza badanie obserwacyjne, które przeprowadzili Rektorova i wsp. (2008). Stwierdzili oni bowiem – na podstawie skali Hamiltona oraz MADRS – że ropinirol istotnie zredukował objawy depresyjne i lękowe u osób z chP leczonych lewodopą i prezentujących istotne fluktuacje ruchowe. Poprawa w zakresie zaburzeń afektywnych istotnie korelowała z poprawą jakości snu mierzoną skalą PDSS (Parkinson's Disease Sleep Scale) (Rektorova *et al.*, 2008). Z kolei Pahwa i wsp. (2007) w 24-tygodniowym badaniu RCT z udziałem pacjentów z zaawansowaną chP wykazali istotną poprawę w zakresie nastroju (skala Becka) oraz snu (skala PDSS) u osób, które otrzymywały ropinirol, w porównaniu z przyjmującymi placebo.

PODSUMOWANIE

Etiologia chP jest złożona i wieloczynnikowa. Wydaje się, iż przyczyny depresji są związane z zaburzonym neuroprzekaznictwem dopaminergicznym, serotonergicznym i noradrenergicznym oraz zmianami degeneracyjnymi w strukturach podkorowych. Leki przeciwdepresyjne odgrywają istotną rolę w leczeniu depresji w przebiegu chP. Z wielu dostępnych badań i metaanaliz wynika, że najczęściej stosowane są leki z grupy SSRI. Brakuje niestety mocnych dowodów na ich dużą skuteczność. Z uwagi na nieco szerszy mechanizm działania dobrym wyborem mogą być SNRI i TLPD. Wydają się one skuteczniejsze od SSRI, ale powodują więcej działań niepożądanych. Jak pokazują codzienna praktyka i liczne publikacje, alternatywą dla leków przeciwdepresyjnych mogą być nieergolinowi AD – ropinirol czy pramipeksol. Są to leki dobrze tolerowane, z uwagi na dopaminergiczny mechanizm działania wykazujące antydepresyjne właściwości. Wpływają na główne zaburzenia neurochemiczne w chP, czyli na deficyt transmisji dopaminergicznej. Mechanizm ten wykorzystuje się również w psychiatrii w celu potencjalizacji terapii depresji lekoopornej, zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej. Wyniki badań dotyczących ropinirolu i pramipeksolu w tym zakresie także są obiecujące. Należy jednak podkreślić, że przedstawione rezultaty prac badawczych i metaanaliz mają pewne ograniczenia, dotyczące głównie zbyt małych grup i ich znacznej heterogenności. Do badań włączani są pacjenci z różnym stopniem zaawansowania choroby, poza tym badania trwają krótko (tylko niektóre dłużej niż 4 miesiące). Co istotne, autorzy posługują się różnymi skalami oceniającymi psychopatologię, a to utrudnia porównania. Niemniej uzyskiwane wyniki powinny skłonić do intensywniejszych badań nad skutecznością leków w terapii depresji w chorobie Parkinsona.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Anisman H, Irwin J, Sklar LS: Deficits of escape performance following catecholamine depletion: implications for behavioral deficits induced by uncontrollable stress. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 64: 163–170.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R *et al.*; Depression/Parkinson Italian Study Group: Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253: 601–607.
- Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR *et al.*: Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 310–316.
- Brown AS, Gershon S: Dopamine and depression. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 91: 75–109.
- Brust JC: Substance abuse and movement disorders. *Mov Disord* 2010; 25: 2010–2020.
- Burn DJ: Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445–454.
- Cannas A, Spissu A, Floris GL *et al.*: Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002; 23 Suppl 2: S67–S68.
- Chondrogiorgi M, Tatsioni A, Reichmann H *et al.*: Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease and potential risk factors for dyskinesia: a meta-analysis of levodopa-controlled trials. *Eur J Neurol* 2014; 21: 433–440.
- Clarke CE, Guttman M: Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet* 2002; 360: 1767–1769.
- Cummings JL: Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443–454.
- Cummings JL, Mega MS: Parkinson's disease. In: *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. Oxford University Press, New York 2003: 256–257.
- de Lau LM, Breteler MM: Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–535.
- Dunlop BW, Nemeroff CB: The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 327–337.
- Elbaz A: Prodromal symptoms of Parkinson's disease: implications for epidemiological studies of disease etiology. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 503–511.
- Etminan M, Gill S, Samii A: Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf* 2003; 26: 439–444.
- Frisina PG, Borod JC, Foldi NS *et al.*: Depression in Parkinson's disease: health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 81–91.
- Frucht S, Rogers JD, Greene PE *et al.*: Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.
- Galati S, Möller JC, Städler C: Ropinirole-induced Pisa syndrome in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37: 58–59.
- Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A *et al.*: Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 840–844.
- Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee: Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17: 60–67.
- Hauser RA, Gauger L, Anderson WM *et al.*: Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord* 2000; 15: 658–663.
- Isais-Millán S, Piña-Fuentes D, Guzmán-Astorga C *et al.*: [Prevalence of neuropsychiatric disorders in drug-naïve subjects with Parkinson's disease (PD)]. *Gac Med Mex* 2016; 152: 357–363.

- Ishihara L, Brayne C: A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 211–220.
- Kleiner-Fisman G, Fisman DN: Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. *Arch Neurol* 2007; 64: 820–824.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J: Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010; 33: 147–161.
- Kuzis G, Sabe L, Tiberti C et al.: Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 982–986.
- Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC et al.: Selective increase of dopamine D₃ receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 378–388.
- Leentjens AFG, Van den Akker M, Metsemakers JFM et al.: Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18: 414–418.
- Lisanby SH, McDonald WM, Massey EW et al.: Diminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. *J Neural Transm Suppl* 1993; 40: 13–21.
- Liu J, Dong J, Wang L et al.: Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e76651.
- Maillet A, Krack P, Lhommée E et al.: The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in *de novo* Parkinson's disease. *Brain* 2016; 139: 2486–2502.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK et al.: Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8: 1057–1061.
- Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B et al.: Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 57–64.
- McDonald WM, Krishnan KR: Magnetic resonance in patients with affective illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 283–290.
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR: Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 363–375.
- Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa R: A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 179–186.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance: Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. Royal College of Physicians (UK), London 2006: 242.
- Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M et al.: Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPAMiP study. *Mov Disord* 2010; 25: 157–166.
- Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG: Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 380–386.
- Nirenberg MJ, Waters C: Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006; 21: 524–529.
- Norman S, Tröster AI, Fields JA et al.: Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 31–36.
- Pahwa R, Stacy MA, Factor SA et al.; EASE-PD Adjunct Study Investigators: Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108–1115.
- Rektorova I, Balaz M, Svatova J et al.: Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 261–266.
- Ring HA, Bench CJ, Trimble MR et al.: Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 333–339.
- Santangelo G, Falco F, D'Iorio A et al.: Anxiety in early Parkinson's disease: validation of the Italian observer-rated version of the Parkinson Anxiety Scale (OR-PAS). *J Neurol Sci* 2016; 367: 158–161.
- Schapira AH, McDermott MP, Barone P et al.: Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 747–755.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N: What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–312.
- Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT et al.: Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58: 1501–1504.
- Shabnam GN, Th C, Kho D et al.: Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003465.
- Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH: Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724–728.
- Skapinakis P, Bakola E, Salanti G et al.: Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol* 2010; 10: 49.
- Ślawek J, Derejko M, Lass P: Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease – a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 465–468.
- Srivastava A, Tang MX, Mejia-Santana H et al.: The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 740–744.
- Stahl SM: Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. Via Medica, Gdańsk 2010.
- Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS et al.: Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 597–602.
- Starkstein SE, Bolduc PL, Preziosi TJ et al.: Cognitive impairments in different stages of Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: 243–248.
- Stowe RL, Ives NJ, Clarke C et al.: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006564.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D et al.: Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 625–630.
- Troeung L, Egan SJ, Gasson N: A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; 8: e79510.
- Vela L, Martínez Castrillo JC, García Ruiz P et al.: The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: a cross-sectional multicenter study. *J Neurol Sci* 2016; 368: 150–154.
- Wehling M (ed.): Drug Therapy for the Elderly. Springer, Wien 2012.
- Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ et al.: Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005; 20: 1161–1169.
- Zięba A, Dudek D: Depresja: patofizjologia, terapia, depresje lekooporne. In: Nowak G (ed.): Cynk w fizjologii, patofizjologii i terapii depresji. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2001: 57–64.