

JANUSZ RYBAKOWSKI *

Różne oblicza leków przeciwdepresyjnych

Wstęp – depresja

Wysoki status leków przeciwdepresyjnych wynika z faktu, że depresja jest jednym z najczęstszych stanów patologicznych w medycynie. Fakt ten został w pełni uświadomiony w ostatnich kilku dekadach.

Termin „depresja” pochodzi od łacińskiego czasownika *deprimo* (*depressi*, *depressum*), oznaczającego „uciskam w dół, przygniatam”, i zastąpił dawną nazwę „melancholia”, funkcjonującą od czasów starożytnych, oznaczającą nadmiar „czarnej żółci” oraz pochodzącą z języka greckiego (*melas* – czarny; *chole* – żółć). Stan depresji cechuje obniżony nastrój o charakterze smutku i przygnębienia; często towarzyszy mu lęk. Chorzy zwykle skarżą się na niemożność cieszenia się czynnościami i wydarzeniami, które kiedyś sprawiały im przyjemność; zjawisko to nazywa się anhedonią. Występuje poczucie utraty energii oraz deficyt aktywności i motywacji do działania, co powoduje zmniejszenie aktywności ruchowej i psychicznej o różnym stopniu. W sferze poznawczej mamy do czynienia z trudnościami w koncentracji oraz podejmowaniu decyzji. Występuje negatywna ocena własnej osoby wraz z przekonaniem o bezwartościowości oraz poczuciem winy. W ciężkiej depresji może to przyjąć charakter urojeń, kiedy choremu wydaje się np., że jest złym człowiekiem, przestępcą czy bankrutem. Występują też zaburzenia łaknienia i masy ciała. Najczęściej jest to zmniejszenie apetytu i utrata masy ciała, natomiast w niektórych przypadkach mamy do czynienia ze wzmożonym łaknieniem słodczy (ang. *carbohydrate craving*). Charakterystycznym przejawem zaburzeń snu w depresji jest wczesne budzenie, nierzadko z lękiem i poczuciem „katastrofy porannej”. U części chorych natomiast występuje nadmierna senność w ciągu dnia. U ponad połowy chorych w okresie depresji występują tendencje samobójcze. Zaczynają się od myśli o bezsensie życia i mogą prowadzić do działań, których celem jest jego zakończenie. 15–20% chorych na depresję umiera w wyniku samobójstwa. W ekstremalnych sytuacjach mamy do czynienia z tzw. samobójstwem rozszerzonym, gdy chory (chora), aby ochronić przed potencjalną czekającą ich katastrofą zabija członków swojej rodziny, a następnie popełnia samobójstwo. Jest to w istocie samobójstwo po zabójstwie, często nagłaśniane przez media.

* Prof. dr hab. Janusz Rybakowski (janusz.rybakowski@gmail.com), członek rzeczywisty PAN, Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Depresja plasuje się wśród chorób określanych jako „zaburzenia nastroju” (ang. *mood disorders*), termin, który obecnie jest używany w miejsce dawnej nazwy „choroby afektywne”. Najbardziej podstawowy podział zaburzeń nastroju wyróżnia zaburzenie depresyjne nawracające, w którym występują okresowe epizody depresyjne, oraz zaburzenie dwubiegunowe (ang. *bipolar disorder*), w którym obok epizodów depresyjnych występują epizody manii lub hipomanii stanowiące „biegunowe” przeciwieństwo depresji. Zaburzenie depresyjne nawracające występuje częściej i może w ciągu życia dotyczyć ok. 5% mężczyzn i 10% kobiet. Zaburzenie dwubiegunowe, w którym występują stany maniakalne, pojawia się u co najmniej 1% populacji, natomiast postać ze stanami hipomaniakalnymi lub innymi cechami dwubiegunowości występuje u 3–4% populacji, bez różnicy w częstości występowania między mężczyznami a kobietami. W ponad połowie przypadków zaburzenie dwubiegunowe rozpoczyna się od epizodu depresji. Depresja może też występować w przebiegu licznych zaburzeń psychicznych i somatycznych, a także u kobiet w ciąży oraz w okresie poporodowym.

Odkrycie leków przeciwdepresyjnych w latach 50. ubiegłego wieku

Leki przeciwdepresyjne zostały odkryte w latach 50. w następstwie szczęśliwego zbiegu okoliczności określanego w języku angielskim jako *serendipity*. Termin „serendipity” nawiązuje do starej perskiej bajki *Trzej książęta z Serendipu* (obecnie: Sri Lanka), w której tytułowi książęta w trakcie swej podróży dokonywali ciągle niespodziewanych odkryć, co jednak nigdy nie było ich podstawowym zamierzeniem. Angielski wyraz *serendipity* wymyślił w 1754 roku angielski pisarz i arystokrata Horace Walpole (1717–1797).

W roku 1952 do leczenia gruźlicy wprowadzono w USA antybiotyk o nazwie iproniazyd. U osób otrzymujących ten lek zauważono jego spektakularny wpływ na stan psychiczny o charakterze euforyzującym i socjalizującym. W prasie pojawiły się opisy pacjentów, m.in. szpitala Staten Island Sea View „tańczących na korytarzach szpitalnych pomimo dziur w płucach”. Po kilku latach wykazano, że iproniazyd jest inhibitorem enzymu oksydazy monoaminowej (*monoamine oxidase* – MAO) rozkładającego aminy biogenne, przez co powoduje zwiększenie ich zawartości w mózgu. W 1958 roku amerykański psychiatra Nathan Kline (1916–1983) stwierdził przeciwdepresyjne działanie iproniazydu, przez co lek ten stał się prekursorem leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów MAO [1].

Po odkryciu przeciwpyschotycznego działania chlorpromazyny w 1952 roku [2] badano inne związki o strukturze trójpierścieniowej pod kątem ich efektów psychotropowych. Szwajcarski psychiatra Roland Kuhn (1912–2005) ocenił substancję o kodzie G22355, pochodną iminodibenzylu, nazwaną później imipraminą. Stwierdzając brak efektu przeciwpyschotycznego tego preparatu, wykazał jego silne działanie przeciw-

depresyjne, co opisał w 1957 roku [3]. Imipramina stała się zatem prekursorem wprowadzonych wkrótce leków przeciwdepresyjnych o strukturze trójpierścieniowej (ang. *tricyclic antidepressants* – TCA), takich jak amitriptylina, klomipramina czy doksepina.

Oblicze neuroprzebieżnikowe leków przeciwdepresyjnych

Badania farmakologiczne wykazały, że zarówno trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, jak i inhibitory MAO w wyniku różnych mechanizmów zwiększają zawartość amin biogennych (katecholamin i serotoniny) w mózgu. Doprowadziło to do sformułowania koncepcji neuroprzebieżnikowej depresji. W odniesieniu do takich neuroprzebieżników jak katecholaminy postulowano niedobór noradrenaliny w depresji i jej nadmiar w manii, a później wskazano na podobną rolę dopaminy. W roku 1969 koncepcja neuroprzebieżnikowa została poszerzona o znaczenie serotoniny w patogenezie depresji oraz w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Hipotezy neuroprzebieżnikowe stanowiły pierwszą spójną próbę wyjaśnienia patogenezy i psychofarmakologii depresji na poziomie neurobiologicznym.

W aspekcie chronologicznym identyfikacja katecholamin (adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy) jako substancji mających znaczenie w procesach psychicznych następowała w odwrotnej kolejności od ich pozycji w szlaku syntezy. Końcowym produktem w syntezie katecholamin jest adrenalina. Jest hormonem wydzielanym przez rdzeń nadnerczy i odgrywającym kluczową rolę w reakcji na stres. Nazywana jest hormonem 3F – *fright* (strach), *fight* (walka) i *flight* (ucieczka). W odkryciu adrenaliny na przełomie XIX i XX wieku czołową rolę odegrał polski fizjolog Napoleon Cybulski (1854–1919) [4]. Substancji tej, którą wyizolował z nadnerczy w 1895 roku, nadał polską nazwę „nadnerczyna”. W sensie etymologicznym nawiązuje to do nazwy „epinefryna”, zaproponowanej w roku 1897 przez amerykańskiego badacza Johna Abela, pochodzącej z języka greckiego (*epi* – nad, *nephros* – nerka) [5], oraz określenia „adrenalina”, którą w roku 1901 wprowadził badacz japoński Jokishi Takamine, pochodzącego z łaciny (*ad* – nad, *ren* – nerka) [6]. W uznaniu osiągnięć Napoleon Cybulski był trzykrotnie nominowany do Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny (w 1911, 1914 i 1918 roku), jednak w przeciwieństwie do odkrywców noradrenaliny i dopaminy, o których będzie mowa poniżej, nie otrzymał tej nagrody. Jako substancja odgrywająca istotną rolę w procesach psychicznych adrenalina w XXI wieku weszła do potocznego obiegu kulturowego. Osobę dążącą do stałego doznawania silnych bodźców uważa się za „uzależnioną od adrenaliny”. Mówi się też, że „bez adrenaliny życie jest nudne”. Nie ma jednak danych dotyczących znaczenia adrenaliny w patogenezie depresji ani w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych.

Prekursorem adrenaliny jest noradrenalina. W 1946 roku szwedzki badacz Ulf von Euler (1905–1983), pracujący wówczas w Karolinska Institutet w Sztokholmie, wykazał,

że noradrenalina pełni funkcję przekaźnika w układzie nerwowym współczulnym [7]. Za badania nad neuroprzekaźnikami von Euler w 1970 roku otrzymał Nagrodę Nobla. W latach 70. zidentyfikowano miejsce sinawe (*locus coeruleus*), jądro pnia mózgu, położone z tyłu mostu, jako główne źródło neuronów noradrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [8].

Prekursorem noradrenaliny jest dopamina. Jako odpowiedzialnego za jej identyfikację i analizę działania w OUN można wskazać szwedzkiego psychofarmakologa z Göteborga Arvida Carlssona (1923–2018). W 1957 roku Carlsson wykazał, że dopamina pełni funkcję samodzielnego przekaźnika, a nie tylko prekursora noradrenaliny, jak się wówczas uważało [6]. Natomiast jego praca z 1963 roku wskazuje na możliwą rolę dopaminy w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych [9]. Badania nad układem dopaminergicznym, które w dalszych latach prowadził Carlsson, doprowadziły do sformułowania teorii dotyczących niedoboru dopaminy w chorobie Parkinsona oraz nadczynności dopaminergicznej jako głównej przyczyny zaburzeń psychotycznych i istotnego elementu patogenety schizofrenii. Teorie te przełożyły się na terapię – stosowanie prekursora dopaminy, L-dopy, w chorobie Parkinsona oraz leków neuroleptycznych (przeciwpowrotowych), które, jak się później okazało, wywierają działanie blokujące receptory dopaminergiczne, w leczeniu schizofrenii [10, 11]. Za badania nad dopaminą Carlsson w 2000 roku otrzymał Nagrodę Nobla.

Za twórców teorii katecholaminowej zaburzeń nastroju, w tym depresji, można uznać badaczy amerykańskich, takich jak Joseph Schildkraut (1934–2006) oraz William Bunney (1930–), pracujących w National Institute of Mental Health (NIMH) w Bethesda. Joseph Schildkraut był absolwentem Uniwersytetu Harvarda, natomiast krótko po studiach spędził kilka lat w NIMH, prowadząc badania nad zaburzeniami nastroju. W swym artykule z 1965 roku powołuje się na dane farmakologiczne, takie jak potencjalizacja przekaźnictwa noradrenergicznego przez stosowane wówczas leki przeciwdepresyjne: imipraminę oraz inhibitory MAO. Postuluje zatem istnienie deficytu noradrenaliny w depresji oraz jej nadmiaru w manii [12]. W końcu lat 60. Schildkraut wrócił do Bostonu, pracując w Massachusetts Mental Health Center, i kontynuował swoje badania nad rolą układu noradrenergicznego w zaburzeniach psychicznych, a także nad związkiem depresji z procesem kreatywności oraz chorobami afektywnymi u wybitnych twórców, czego owocem była książka pod jego redakcją [13]. W zakresie neurobiologii psychiatrycznej był tam wyjątkiem, ponieważ w tym czasie psychiatria na Harvardzie pozostawała pod przemożnym wpływem psychoanalizy.

W tym samym roku co Schildkraut William (Bill) Bunney, wraz z Johnem Davisem (1928–2024), pracującym w Chicago, opublikował artykuł, w którym również, na podstawie działania imipraminy, inhibitorów MAO oraz rezerpiny, postuluje istotną rolę noradrenaliny w etiopatogenezie depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepre-

syjnych [14]. Bunney przez wiele następnych lat pracował w NIMH i był powszechnie uważany za jednego z największych badaczy neurobiologii zaburzeń nastroju w USA. Gdy w 1977 roku przebywałem w USA jako stypendysta Narodowych Instytutów Zdrowia, Bunney zorganizował mi wizytę w NIMH, podczas której miałem możliwość zapoznać się z wieloma jego świetnymi współpracownikami, takimi jak np. Robert Post, Daniel van Kammen czy Monte Buchsbaum, którzy później odegrali istotną rolę w amerykańskiej psychiatrii biologicznej. William Bunney jest od wielu lat profesorem w Irvine School of Medicine, University of California. Natomiast John Davis do końca życia pracował na Uniwersytecie Illinois w Chicago.

Istotnym wkładem w noradrenergiczną koncepcję depresji stała się hipoteza tzw. down-regulacji receptorów noradrenergicznych jako mechanizmu terapeutycznego pod wpływem stosowania leków przeciwdepresyjnych. Zaproponował ją w roku 1975 wybitny polski psychofarmakolog Jerzy Vetulani (1936–2017), podczas prowadzenia badań na Vanderbilt University w Nashville, pod kierunkiem Fridolina Sulsera. Występowanie powyższego zjawiska po pewnym czasie mogłoby tłumaczyć pewnego rodzaju „opóźnienie” w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Jerzy Vetulani był członkiem PAN-u od 2007 roku [15].

Noradrenergiczna koncepcja patogenezy depresji znajduje odzwierciedlenie w profilu farmakologicznym niektórych leków przeciwdepresyjnych. Najbardziej istotnym elementem mechanizmu działania dezipraminy, trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego wprowadzonego w 1964 roku, jest hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny. W roku 1974 została wprowadzona maprotylina, lek czteropierścieniowy również o preferencyjnym działaniu hamującym wychwyt noradrenaliny. Najnowszym dodatkiem w tym zakresie od 1997 roku jest reboksetyna, selektywnie hamująca transporter noradrenaliny, w odróżnieniu od dwóch poprzednich, niemająca wpływu na inne neuroprzeźniki.

W roku 1975 William Bunney zaktualizował teorię katecholaminową zaburzeń nastroju, dołączając do noradrenaliny jej prekursor – dopaminę [16]. Dwubiegunowa koncepcja dopaminergiczna zaburzeń nastroju zakłada osłabienie neuroprzeźnictwa dopaminergicznego w depresji oraz jego nadczynność w stanie maniakalnym.

Koncepcja depresji jako stanu deficytu dopaminergicznego w układzie mezo limbicznym została najpełniej przedstawiona przez francuskich badaczy w 2004 roku. Powołują się oni na dane pochodzące zarówno z badań na modelach zwierzęcych, jak i z prac klinicznych [17]. W kontekście farmakologicznym koncepcja dopaminergiczna depresji została potwierdzona przez wykazanie skuteczności terapeutycznej wprowadzonego w 1985 roku bupropionu, leku przeciwdepresyjnego hamującego transporter dopaminy.

Początkowe badania nad serotoniną dotyczyły jej roli w przewodzie pokarmowym. Włoski badacz Vittorio Erspamer (1909–1999) wykazał w roku 1937, że substancja,

którą nazwał enteraminą, powoduje skurcz mięśni gładkich, m.in. w jelitach [18]. Za swoje osiągnięcia był dwukrotnie nominowany do Nagrody Nobla. Nazwę „serotonina” wprowadzili w końcu lat 40. badacze amerykańscy jako substancję uwalnianą z płytek i powodującą skurcz naczyń (łac. *serum* – surowica, gr. *tonikos* – wzmocnienie) [19]. Nazwa ta funkcjonuje obecnie obok międzynarodowego terminu „5-hidroksytryptamina”. Natomiast działanie serotoniny jako neuroprzekaźnika po raz pierwszy stwierdziła w 1954 roku amerykańska badaczka Betty Twarog (1927–2013) [20]. W latach 70. dokonano identyfikacji jąder szwu części grzbietowej mostu (*dorsal raphe*) jako głównego źródła neuronów serotonergiczných w OUN oraz ich związku z aktywnością serotonergiczną [21]. W tych badaniach istotną rolę odegrali polscy psychofarmakolodzy pod kierownictwem Wojciecha Kostowskiego (1939–2023), członka PAN od 2004 roku [22].

Pierwsza koncepcja dotycząca patogenetycznej roli układu serotoninowego w zaburzeniach psychicznych została zaproponowana przez amerykańskiego biochemika Dilworth Woolleya (1914–1966). Wykazał on, że środek psychodeliczny, dietylamid kwasu lizergowego (LSD), powoduje zmiany w układzie serotonergicznym [23]. W roku 1963 opublikował książkę pt. *The Biochemical Bases of Psychoses or the Serotonin Hypothesis about Mental Illness*, w której postuluje, że zaburzenia psychiczne są wywołane przez egzogenne lub endogenne substancje działające antagonistycznie wobec serotoniny [24]. Za swe badania nad serotoniną Wolley był wielokrotnie nominowany do Nagrody Nobla (w latach 1939, 1948, 1949 i 1950). Na jego prace dotyczące znaczenia serotoniny w mechanizmie działania środków psychodelicznych zwrócono uwagę ponownie w ostatnich latach, w związku z zastosowaniem tych substancji w leczeniu depresji.

Teoria serotoninowa depresji postuluje niedobór serotoniny w tej chorobie. Za jej twórców mogą być uważani – psychiatra brytyjski Alec Coppen (1923–2019) oraz badacze radzieccy Izaak Łapin (1930–2012) i Grigorij Oxenkrug. Podstawowe artykuły w tym zakresie, zarówno Coppena, jak i autorów radzieckich, zostały opublikowane w 1969 roku [25, 26]. Alec Coppen był jednym z najwybitniejszych przedstawicieli europejskiej psychiatrii biologicznej w zakresie badania zaburzeń nastroju, pracującym głównie w ośrodku neuropsychiatrycznym w Epsom, w hrabstwie Surrey. Coppen był również propagatorem i badaczem wielu innych koncepcji patogenetycznych oraz terapeutycznych zaburzeń nastroju, dotyczących m.in. dysfunkcji neuroprzekaźników, gospodarki wodno-elektrolitowej czy zmian metabolicznych. W roku 2000 otrzymał nagrodę *Pioneers in Psychopharmacology Award*, przyznaną przez Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum.

Izaak (Sława) Pietrowicz Łapin może być uznany za twórcę rosyjskiej psychofarmakologii eksperymentalnej. W artykule z 1969 roku postuluje on, że działanie terapeutyczne leków przeciwdepresyjnych wiąże się z potencjalizacją przekazywania seroto-

ninergicznego, które w depresji jest osłabione. Zasugerował również, że przyczyną niedoboru serotoniny u chorych na depresję może być przejście metabolizmu tryptofanu ze szlaku „serotoninowego” na „kinureninowy” [26]. Można go więc uważać też za twórcę kinureninowej koncepcji patogenezy depresji. Obok cech wybitnego badacza prof. Łapin był człowiekiem wielu talentów (muzycznych, malarskich), a także przyjacielem radzieckich dysydentów Eleny Bonner i Andrieja Sacharowa. Na spotkaniach i konferencjach naukowych byłem pod wrażeniem jego znakomitej znajomości języka polskiego. Współautor artykułu z 1969 roku, Grigorij Oxenkrug, wyemigrował w latach 80. XX wieku do USA i kontynuował badania psychofarmakologiczne i neurobiologiczne, również w zakresie teorii kinureninowej depresji. W ostatnich latach jest profesorem psychiatrii i dyrektorem programu „Psychiatry and Inflammation” na Uniwersytecie Tufts w Bostonie.

Obaj radzieccy badacze, których artykuł opublikowany w czasopiśmie „Lancet” może być uważany za pionierski w zakresie roli serotoniny w patogenezie depresji, pracowali w ośrodku psychoneurologicznym im. Biechteriewa w Leningradzie, założonym przez tego uczonego w 1907 roku. Władimir Biechtieriew (1857–1927) był wybitnym rosyjskim neurologiem i psychiatrą, a także badaczem czynności mózgu. W dniu 22 grudnia 1927 roku został wezwany na konsultację przez Józefa Stalina z powodu cech niedowładu ręki u radzieckiego przywódcy. Po badaniu asystent Samuel Minuchin, czekający przed gabinetem, usłyszał od Biechtieriewa, że Stalin to typowy przykład ciężkiej paranoi oraz że na czele państwa stoi człowiek niebezpieczny. 23 grudnia uczony przewodniczył na Kongresie Neurologicznym w Moskwie, a po popołudniowej sesji udał się z żoną do teatru. W przerwie przedstawienia został zaproszony przez dwóch młodych ludzi, prawdopodobnie pracowników policji politycznej, na ciasto i coś do picia. Po powrocie do domu poczuł się źle, a następnego dnia zmarł.

Przez wiele dekad teorie neuroprzebieżnikowe dominowały w poglądach i badaniach dotyczących patogenezy depresji oraz mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych. Zresztą nawet w XXI wieku, uwzględniając nowe dane na temat transporterów i receptorów katecholamin i serotoniny, działanie większości leków przeciwdepresyjnych oraz wiele objawów depresji można wyjaśnić w kontekście stanu tych neuroprzebieżników. Spośród nich prawdopodobnie największą karierę medialną zrobiła serotonina.

Serotonina a leki przeciwdepresyjne

Koncepcje neuroprzebieżnikowe depresji, w szczególności teoria serotoninowa, przyczyniły się do wynalezienia i wprowadzenia na rynek nowych leków przeciwdepresyjnych. Początek lat 80. ubiegłego wieku stanowił inaugurację leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego (transportera) serotoniny (ang. *selective*

serotonin reuptake inhibitors – SSRI). Za ojczyznę SSRI można uznać Szwecję dzięki zaangażowaniu wspomnianego już wybitnego psychofarmakologa z Göteborga – Arvida Carlssona. Pierwszym lekiem z tej grupy była zimelidyna, która jednak wkrótce została wycofana z powodu przypadków zespołu Guillain-Barré opisanych w przebiegu jej podawania [27]. Natomiast fluwoksamina, zapoczątkowana w 1984 roku, jest z powodzeniem stosowana do dnia dzisiejszego [28].

Koniec lat 80. przyniósł wprowadzenie w USA leku z grupy SSRI, fluoksetyny, pod handlową nazwą Prozac. Fakt ten można uznać za wydarzenie kulturowe w tym kraju. Szczególną cechą fluoksetyny był spektakularny efekt terapeutyczny w depresjach o lekkim nasileniu, które z reguły kwalifikowano do leczenia psychoterapeutycznego. Podczas gdy psychoterapia przynosiła efekty niekiedy dopiero po kilku miesiącach, poprawa po stosowaniu fluoksetyny czasem była bardzo szybka. Spowodowało to istotną zmianę paradygmatu pojmowania depresji jako zaburzenia mającego *par excellence* biologiczne podłoże, a tym samym możliwość jej skutecznej terapii farmakologicznej. Niektórzy Amerykanie sądzą zresztą, że „prawdziwa” psychofarmakologia rozpoczęła się dopiero po wprowadzeniu Prozacu.

W 1993 roku amerykański psychiatra Peter Kramer napisał książkę *Listening to Prozac*, w której zawarł szereg interesujących obserwacji. Jedna z nich dotyczy np. możliwości uzyskania w trakcie terapii fluoksetyną pożądanych zmian osobowości, które często wymagają znacznie dłuższego postępowania psychoterapeutycznego. Kramer wyrażał jednak obawę, czy Prozac nie zapoczątkuje dziedziny tzw. psychofarmakologii kosmetycznej związanej z modyfikacją objawów psychopatologicznych o minimalnym nasileniu [29]. W 1995 roku książka została wydana w polskim tłumaczeniu jako *Wsluchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji* [30].

Oprócz wspomnianych już fluwoksaminy i fluoksetyny, trzy leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (sertralina, paroksetyna, citalopram) wprowadzono w pierwszej połowie lat 90. natomiast escitalopram w 2001 roku.

W roku 1996 amerykańska pisarka Elizabeth Lee (Lizzie) Wurzel napisała książkę *Prozac nation*, w której opisuje własną depresję, leczoną za pomocą Prozacu, również w kontekście swej aktywności pisarskiej [31]. Książka stanowiła kanwę do powstania w 2001 roku filmu pod tym samym tytułem, który w naszym kraju nosił nazwę „Pokolenie P”. Na przełomie wieków XX i XXI ukazały się książki pisane przez psychiatrów o nastawieniu sceptycznym, takie jak *Talking back to Prozac* [32] oraz *Beyond Prozac* [33]. W pierwszej z nich mówi się o wadach fluoksetyny, w drugiej o możliwości poprawy układu serotoninowego niekoniecznie przy zastosowaniu tego leku. Natomiast książka *Prozac backlash. Overcoming the dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and other anti-depressants with safe, effective alternatives*, który to tytuł można przetłumaczyć jako *Atak na Prozac* zawiera wielce negatywną ocenę leków z grupy SSRI i wskazuje na

niebezpieczeństwa związane z ich stosowaniem [34]. Wreszcie publikacja *Better than Prozac* mówi o nowej generacji leków psychotropowych, których wypracowanie uwzględnia osiągnięcia neurobiologii i genetyki molekularnej [35].

Leki SSRI stanowią do tej pory najczęściej stosowaną grupę leków przeciwdepresyjnych. Oprócz depresji znalazły one szerokie zastosowanie w różnych zespołach lękowych, takich jak zespół obsesyjno-kompulsyjny (OCD), zespół lęku napadowego, zespół lęku społecznego oraz zespół lęku uogólnionego. Wspólną cechą leków SSRI jest hamowanie transportera serotoniny oraz potencjalizacja przekazywania serotoniny. Występują jednak między nimi istotne różnice dotyczące zarówno farmakokinetyki, jak i działania na inne neuroprzekaźniki i receptory. Pozwala to na próby stosowania tych środków w innych chorobach niż depresja i zaburzenia lękowe. Przykładem może być częste stosowanie fluoksetyny w leczeniu zaburzeń odżywiania [36]. W okresie pandemii COVID-19 zaobserwowano natomiast korzystne działanie fluwoksaminy na przebieg infekcji, co wiąże się z jej wpływem na receptory sigma [37].

Istotnym elementem związanym z popularnością leków SSRI był fakt, że przy ich stosowaniu obserwowano mniej objawów ubocznych niż przy dotychczas najczęściej stosowanych lekach trójpierścieniowych. Niemniej jednak dwie grupy objawów zasługują tutaj na szczególną uwagę. Wprowadzenie leków SSRI spowodowało istotne zwiększenie zainteresowania możliwością negatywnego wpływu środków przeciwdepresyjnych na aktywność seksualną. Zaburzenia seksualne mogą bowiem wynikać z hamującego działania większości receptorów serotoniny na te funkcje. Nasilenie tych zaburzeń jest częste przy stosowaniu SSRI, największe po podawaniu fluoksetyny i paroksetyny [38]. Ponadto leki SSRI powodują, w sensie psychologicznym, poczucie pewnego „dystansu” do otoczenia, co może być korzystne w odniesieniu do zaburzeń lękowych. Ale w ostatnich latach zwrócono uwagę, że zjawisko to u niektórych pacjentów osiąga zbyt duże nasilenie, co może powodować u nich poczucie „stępienia” emocjonalnego (*emotional blunting*) [39]. Badacze brytyjscy w badaniu ankietowym wykazali jednak, że zjawisko *emotional blunting* występuje u niemal połowy pacjentów otrzymujących różne leki przeciwdepresyjne i wskazali na jego możliwy związek z samą depresją [40].

Komponent serotoninergetyczny jest istotny w mechanizmie działania licznych leków przeciwdepresyjnych wprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku i w XXI wieku. Wśród leków wprowadzonych na początku lat 80. wymienić należy trazodon, lek z grupy SARI (ang. *serotonin antagonist and reuptake inhibitor*), natomiast spośród używanych od końca tej dekady można wspomnieć moklobemid, lek z grupy RIMA (ang. *reversible inhibitor of monoamine oxidase type A*). W przypadku tego ostatniego chodzi o hamowanie rozkładu enzymatycznego zarówno serotoniny, jak i amin katecholowych, noradrenaliny i dopaminy.

W połowie lat 90. wprowadzono wenlafaksynę i mirtazapinę, leki przeciwdepresyjne o „podwójnym” działaniu, czyli podobnie jak klasyczne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, o wpływie zarówno na układ serotonergiczny, jak i noradrenergiczny. Wenlafaksyna zapoczątkowała grupę inhibitorów wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI) i jest jednym z najczęściej obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. W XXI wieku dołączyła do niej duloksetyna, promowana ze względu na potencjalny efekt przeciwbólowy. Mirtazapinę określa się jako lek o akronimie NaSSA (ang. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*). W odniesieniu do układu serotonergicznego mirtazapina działa hamująco na receptory 5-HT₂ i 5-HT₃, wywierając działanie przeciwdepresyjne bez negatywnego wpływu na funkcje seksualne. Inne leki przeciwdepresyjne wprowadzone w XXI wieku to agomelatyna (2009) i wortioksetyna (2013). Pierwsza z nich jest pochodną melatoniny działającą na receptory melatonergiczne M₁ i M₂, natomiast jej efekt przeciwdepresyjny jest prawdopodobnie związany z dodatkowym wpływem na receptory serotonergiczne 5-HT₂. Ze względu na pokrewieństwo z melatoniną agomelatyna jest uważana za antydepresant dodatkowo regulujący rytmy biologiczne i sen. Natomiast wortioksetyna jest lekiem wieloreceptorowym będącym oprócz SSRI częściowym agonistą receptorów serotonergiczných 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} oraz antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT_{1D} i 5-HT₇. Taki profil miałby zapewnić możliwość korzystnego działania tego leku również na funkcje poznawcze.

Kontrowersje wokół leków przeciwdepresyjnych

Popularność leków SSRI oraz SNRI, a także informacje dotyczące znaczenia serotoniny w mechanizmie ich działania terapeutycznego i implikacji niedoboru serotoniny w depresji przyczyniły się do określenia serotoniny jako „hormonu szczęścia”. Nazwa ta stopniowo spopularyzowała się w potocznym obiegu. Natomiast apogeum osiągnęła prawdopodobnie w powieści wybitnego francuskiego literata, laureata medalu Legii Honorowej, Michela Houellebecqa, pt. *Serotonina* (franc. *Sérotonine*), wydanej w 2019 roku [41]. Bohaterem książki jest 46-letni Florent Claude Labrouste, który zażywa z powodu depresji lek Captorix (nazwa wymyślona przez autora), zwiększający poziom serotoniny. Lek umożliwia jako taki powrót do normalnego życia, natomiast powoduje objawy uboczne o charakterze seksualnym, co w tym wypadku jest zgodne z profilem objawów niepożądanych obserwowanych przy lekach serotonergiczných. Książka od 2023 roku jest dostępna w wersji polskiej [42].

Na przełomie pierwszej i drugiej dekady XXI wieku ukazały się trzy książki poświęcone w dużej mierze lekom przeciwdepresyjnym. W pierwszej z nich *The Emperor's New Drugs. Exploding the Antidepressant Myth* Irving Kirsch podważa wyniki badań nad lekami przeciwdepresyjnymi, w większości z których, według niego, nie stwierdzo-

no istotnej przewagi nad placebo [43]. Twierdzi, że wykazała to przeprowadzona przez niego metaanaliza [44]. W książce *Manufacturing Depression. The Secret History of a Modern Disease* Gary Greenberg wskazuje na znaczenie rozpoznawania depresji i stosowania leków przeciwdepresyjnych jako główny czynnik socjalnego sukcesu psychiatrii w ostatnich latach [45]. Wreszcie w publikacji *Anatomy of An Epidemics. Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America* jej autor, Robert Whitaker, zwraca uwagę, że w następstwie rozwoju diagnostyki psychiatrycznej i psychofarmakologii liczba osób z zaburzeniami psychicznymi, w tym depresji, uległa w USA podwojeniu na przestrzeni 20 lat [46]. Ze względu na to, że również w popularnych pismach zaczęły ukazywać się artykuły krytyczne wobec leków przeciwdepresyjnych, w 2013 roku opublikowano artykuł autorstwa wybitnych specjalistów w zakresie leczenia zaburzeń nastroju, wskazujący na deficyt wiedzy w tym zakresie wśród licznych autorów takich publikacji oraz wynikające stąd przekłamanie [47].

W bieżącym roku mija dwudziesta rocznica pierwszych wyników sztanarowego amerykańskiego badania STAR*D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), oceniającego skuteczność leków przeciwdepresyjnych oraz efektywność kolejnych kuracji tymi lekami w przypadku nieoptymalnego efektu [48]. W ostatnich latach pojawiło się wiele zastrzeżeń wskazujących, że wyniki tego badania, które jest obecnie centralnym punktem odniesienia w farmakoterapii depresji, są nadmiernie optymistyczne [49].

Wielki oddźwięk medialny wywołał w 2022 roku artykuł napisany pod przewodnictwem angielskiej psychiatrki Joanny Moncrieff, opublikowany w prestiżowym czasopiśmie „Molecular Psychiatry”. Autorzy pracy wskazują, że nie ma dowodów na istotne znaczenie przekąźnictwa serotoninowego w patogenezie depresji, jak również na skuteczność terapeutyczną leków przeciwdepresyjnych działających na układ serotoninowy [50]. Krótco potem na portalu Wirtualnej Polski podano, że ogłoszono przełomowe wyniki badań obalające serotoninową teorię depresji i podważające możliwość jej leczenia za pomocą leków wpływających na układ serotoninergiczny. W odpowiedzi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zwrócono uwagę, że tzw. serotoninowa teoria depresji była jedynie pewnym elementem rozwoju wiedzy na temat patogenyzy zaburzeń psychicznych, a wiązanie rozwoju zaburzeń depresyjnych wyłącznie z niskim stężeniem serotoniny jest niedopuszczalnym uproszczeniem. Natomiast terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym doświadczają miliony osób, u których są stosowane. Efekt przeciwdepresyjny jest związany m.in. z wpływem na neuroplastyczność mózgu, tolerancję na stres i przetwarzanie negatywnych bodźców z otoczenia, a tylko w niektórych z tych procesów uczestniczy układ serotoninergiczny. Nie ma absolutnie żadnego powodu, aby podawać w wątpliwość skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, ponieważ potwierdzają to zarówno

liczne badania, jak i praktyka kliniczna. Powyższy artykuł doczekał się licznych dyskusji w piśmiennictwie naukowym. Wydaje się, że najbardziej celną ripostą odpowiedzieli autorzy węgierscy, omawiając patogenezę depresji w kontekście zarówno serotoniny, jak i katecholamin (noradrenaliny i dopaminy), a także stosowania leków działających na te neuroprzekaźniki [51].

Negatywną opinię w sprawie stosowania leków przeciwdepresyjnych czasem wyrażają osoby, które nie mają o tym zielonego pojęcia. Przykładem jest psycholog Radosław Stupak, którego artykuł w „Wyborczej” z dnia 9 stycznia 2026 roku został zatytułowany *Bezsenna, obniżona empatia, orgazmy bez przyjemności. Psychiatrzy nabierają wątpliwości co do antydepresantów*. Autor prawdopodobnie nigdy w życiu nie był świadkiem farmakoterapii chorych na depresję, a wiedzę na temat leków przeciwdepresyjnych czerpał z selektywnie wybranych artykułów. Sprawia to wrażenie, jak gdyby biegły w swym zawodzie ślusarz wypowiadał się na temat budowy mostów. Nie pozostało to bez odpowiedzi ze strony rzecznika Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w dniu 16 stycznia. Głównym przesłaniem odpowiedzi jest, że chorym na depresję leki przeciwdepresyjne pomagają, a niektórym nawet ratują życie. Niepożądane objawy leków są dobrze znane psychiatrom, którzy starają się dobrać odpowiedni lek dla każdego pacjenta w ramach tzw. psychiatrii spersonalizowanej.

Podczas gdy interpretacja badań dotyczących leków przeciwdepresyjnych przez psychologa może już budzić wątpliwości, zupełnie kuriozalna jest taka aktywność ze strony osoby całkowicie niezwiązanej z zagadnieniami zdrowia psychicznego. A taką osobą jest Beata Pawlikowska, znana podróżniczka i autorka licznych książek. W publikowanych od kilku lat książkach i podcastach, powołując się na tzw. zagraniczne badania, twierdzi ona, że leki przeciwdepresyjne nie leczą, lecz jedynie maskują objawy, a mogą powodować skutki uboczne i uzależnienie. Co do leczenia, uważa, że z depresji można wyjść wyłącznie poprzez zmianę myślenia i pracę z emocjami. To ostatnie zdanie może nawiązywać do postępowania psychoterapeutycznego w depresji, które jest często stosowane, głównie jako terapia poznawczo-behawioralna, zwykle jednak w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Natomiast co do niestosowania leków przeciwdepresyjnych jej postawa stanowi lekceważenie medycznej strony depresji i jest skrajnie nieodpowiedzialna wobec chorych. Co ciekawe, jej poglądy, podobnie jak u wielu szarlatanów, cieszą się dużą popularnością wśród czytelników oraz na forach społecznościowych.

Ostatnio problem leków przeciwdepresyjnych stał się tematem w USA, a to za sprawą Roberta F. Kennedy’ego, szefa Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej, oraz ruchu MAHA (Make America Healthy Again). Robert Kennedy w trakcie swojej ponadrocznej działalności dał się poznać jako autor wielu destrukcyjnych inicjatyw dla zdrowia Amerykanów; wymienić tu można m.in. jego sceptyczny stosunek do szczepień. W maju

br. zapowiedział, że Stany Zjednoczone podejmą działania mające na celu ograniczenie przepisywania leków przeciwdepresyjnych. Na łamach „Wyborczej” z 3–4 czerwca ukazał się na ten temat wywiad z Jackiem Dębciem, psychiatrą pracującym w USA od ponad 20 lat, a wcześniej w Klinice Psychiatrii w Krakowie. Jacek Dębiec jest autorem wielu prac na temat zaburzeń lękowych, w tworzeniu których współpracował m.in. ze słynnym amerykańskim neurobiologiem Josephem LeDoux, opublikowanych na łamach czasopism naukowych o wysokiej renomie. Dr Dębiec przyznaje, że leki przeciwdepresyjne są powszechnie stosowane w Stanach Zjednoczonych, a według statystyk co szósta osoba ich używała lub używa. Zapisują je nie tylko psychiatrzy, ale również lekarze innych specjalności i lekarze rodzinni (nota bene, także w Polsce). Z punktu widzenia psychiatry nastawienie do tych leków powinno być jednak bardziej zrównoważone. Z jednej strony należy akceptować i zalecać ich stosowanie u pacjentów z rozpoznaną depresją. Natomiast możliwość stopniowego odstawiania tych leków należy rozważyć u osób, u których są one stosowane w celu poprawy samopoczucia lub w przypadku występowania objawów niepożądanych. Zresztą sam dr Dębiec jest konsultantem amerykańskiej społecznej Rady ds. Bezpiecznego Odstawiania Leków Psychotropowych (ang. Psychotropic Deprescribing Council). Zagadnienie ograniczania preskrypcji leków psychotropowych (w tym przeciwdepresyjnych) i ich odstawiania stanowi osobny obszar dyskusji, obecnie poruszany również w środowisku psychiatrycznym.

Ketamina jako lek przeciwdepresyjny

Istotnym wydarzeniem pierwszej dekady XXI wieku było wykazanie przeciwdepresyjnego działania ketaminy. Substancja ta dotychczas była używana do znieczulenia oraz nadużywana w celach rekreacyjnych. Nie jest jednak środkiem psychodelicznym w ścisłym znaczeniu. W roku 2006 ukazała się praca, w której, stosując metodę podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, stwierdzono, że jednorazowy wlew ketaminy w dawce 0,5 mg/kg masy ciała powoduje szybką poprawę, a nawet całkowite ustąpienie objawów depresji [52]. W szczególności istotny był szybki efekt przeciwdepresyjny, bez „opóźnienia” charakterystycznego dla dotychczas stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Ketamina jest antagonistą receptora glutaminergicznego NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*; N-metylo-D-asparaginian), a jej działanie przeciwdepresyjne może stanowić dowód na istotną rolę układu glutaminergicznego w patogenezie depresji. Korzystne efekty wlewu ketaminy jako dodatku do leków normotymicznych wystąpiły również u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych [53]. W wielu badaniach stwierdzono również, że wlew ketaminy powoduje szybkie ustąpienie myśli samobójczych. W ostatnich latach opracowano preparat esketaminy w postaci donosowej i wykazano jego skuteczność w potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji lekoopornej [54].

Rola układu glutaminergicznego w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych od wielu lat jest przedmiotem badań Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie, w których kierowniczą rolę odgrywa Andrzej Pilc, członek PAN od 2022 roku. Badania jego zespołu wykazały potencjalizację działania przeciwdepresyjnego ketaminy oraz środków psychodelicznych przez substancje wpływające na układ glutaminergiczny (ligandy receptorów mGlu2/3) [55]. W innym badaniu wykazano, że substancje te również wzmacniają działanie przeciwdepresyjne środków o działaniu antycholinergicznym, takich jak skopolamina [56]. Tu można wspomnieć o pewnej roli układu cholinergicznego w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. W badaniach własnych wykazano np., że leki przeciwdepresyjne o silnym działaniu antycholinergicznym powodują częstsze wyzwolenie stanu przeciwnego do depresji, czyli stanu maniakalnego [57].

Substancje psychodeliczne jako leki przeciwdepresyjne

Ostatnia dekada przebiega pod znakiem prób stosowania substancji psychodelicznych jako leków przeciwdepresyjnych oraz wykazania ich skuteczności terapeutycznej. Największe doświadczenia w tym zakresie zgromadzono w odniesieniu do psylocybiny. Ostatnia metaanaliza w tym zakresie, przeprowadzona przez zespół Kliniki Psychiatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Wiesława Cubały, wskazuje na istotne działanie przeciwdepresyjne tej substancji, również w depresjach tzw. lekoopornych [58].

Efekty terapeutyczne związane z podawaniem psylocybiny można uznać za nowy rozdział w leczeniu depresji. Zwykle stosuje się tzw. terapię wspomaganą psylocybiną (ang. *psilocybin-assisted therapy*). Polega ona na sesjach przygotowawczych, właściwej sesji dawkowania w kontrolowanym środowisku oraz sesjach integracyjnych po doświadczeniu psychodelicznym. Metabolit psylocybiny – psylocyna – jest częściowym agonistą receptorów serotoniny 5-HT_{2A} [59]. Prawdopodobnie wpływ na te receptory jest w dużym stopniu odpowiedzialny za subiektywne efekty psylocybiny, takie jak zwiększenie emocjonalności, przeżycia o charakterze mistycznym, zmiany w stanie świadomości oraz swego rodzaju dezintegracja „ego”. Efekt terapeutyczny psylocybiny uzyskuje się po podaniu jednej lub dwóch dawek. Okazuje się, że skuteczność tej procedury jest większa przy większym nasileniu opisanych powyżej przeżyć emocjonalnych oraz towarzyszącej ogólnej oprawie (m.in. muzycznej) [60].

Ostatnie badania analizują efektywność przeciwdepresyjną innych środków psychodelicznych, jak również oceniają, czy „psychoterapeutyczna” otoczka jest konieczna do uzyskania efektu terapeutycznego.

Na zakończenie

Jak podano w tytule, leki przeciwdepresyjne mają różne oblicza, a najważniejszym z nich jest ich zastosowanie w leczeniu depresji. Wpisuje się to w inicjatywy dotyczące

rozpoznawania i leczenia depresji, które w naszym kraju mają już 25-letnią historię. Dzień 23 lutego został bowiem przez Ministerstwo Zdrowia w 2001 roku ustanowiony Ogólnopolskim Dniem Walki z Depresją. Celem tej inicjatywy jest upowszechnienie wiedzy na temat depresji oraz zachęcenie chorych do leczenia. Przyczyniło się to do wzrostu świadomości społecznej dotyczącej depresji oraz do zwiększenia zgłaszalności na terapię. Można też wspomnieć o książkach takich jak *Jest OK. To dlaczego nie chcę żyć?* (Małgorzata Serafin i Marek Siekielski) czy *Męska depresja: jak rozbić pancerz* (Krzysztof Krajewski-Siuda i Szymon Żyśko) promujących leczenie depresji.

Podstawową metodą leczenia depresji jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych wspomagane przez postępowanie psychoterapeutyczne. Lekarz psychiatra ma do dyspozycji co najmniej kilkanaście leków przeciwdepresyjnych, a wyboru dokonuje się najczęściej w oparciu o kryteria objawowe (np. obecność lęku, bezsenności itp.), możliwość wystąpienia objawów ubocznych (np. przyrost masy ciała, zaburzenia seksualne) lub wskazania dotyczące stosowania w określonej populacji (np. kobiet w ciąży, seniorów). Leczenie farmakologiczne jest wspomagane przez odpowiednią edukację pacjenta w tym zakresie, jak również przez bardziej lub mniej specyficzne metody psychoterapeutyczne.

Oblicze leków przeciwdepresyjnych dotyczące małej skuteczności i dużych skutków ubocznych dotyczy głównie leków z grupy SSRI, które są najczęściej stosowane. Doświadczenia tysięcy psychiatrów i milionów pacjentów wskazują na korzystne działanie tych leków u większości chorych na depresję. W przypadku niepożądanych objawów ubocznych można zastosować wiele innych środków przeciwdepresyjnych, które nie wywołują takich objawów.

Skuteczność terapeutyczna leków przeciwdepresyjnych nie jest jednak stuprocentowa, a u części chorych mamy do czynienia z tzw. depresją lekooporną. W takich sytuacjach, obok możliwości użycia metod zabiegowych, takich jak terapia elektrowstrząsowa czy przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, ostatnio duże nadzieje wiąże się ze stosowaniem ketaminy, a także środków psychodelicznych.

Jeszcze inne oblicze leków przeciwdepresyjnych dotyczy ich nieprawidłowego stosowania. Dotyczy to m.in. przepisywania dla zwalczenia przewlekłego stresu lub problemów psychospołecznych (ang. *A pill for every ill*). W tym wypadku psychiatra lub psycholog, do którego zwróci się pacjent, winien szczegółowo zdiagnozować jego problem i zaproponować odpowiednią metodę postępowania terapeutycznego, zwykle bez konieczności podawania leków przeciwdepresyjnych

Piśmiennictwo

- [1] Kline N. *Clinical experience with iproniazid*. J. Clin. Exp. Psychopathol. 1958; 19: (suppl.) 72–78.

-
- [2] Delay J., Deniker P., Harl J.-M. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale elective*. Ann. Méd.-Psychol. 1952; 110: 112–131.
- [3] Kuhn R. *Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22 355)*. Schweiz Med. Wschr. 1957; 87: 1135–1140.
- [4] Kawczak P., Feszak I., Bączek T. *Epinephrine, pregabalin, and crizotinib as three medicines with Polish implications over three last centuries and in view of three different drug discovery approaches*. Biomedicines 2024; 12: 2021.
- [5] Abel J. *Further observations on the chemical nature of the active principle of the suprarenal capsule*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1898; 9: 215–218.
- [6] Takamine J. *Adrenalin the active principle of the suprarenal glands and its mode of preparation*. Am. J. Pharm. 1901; 73: 523–531.
- [7] Von Euler U.S. *A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and nor adrenaline*. Acta Physiol. Scand. 1946; 12: 73–97.
- [8] Chu N., Bloom F.E. *Norepinephrine-containing neurons: changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and walking*. Science 1973; 179: 908–910.
- [9] Carlsson A., Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. 1963; 20: 140–144.
- [10] Carlsson A. *Biochemical and pharmacological aspects of Parkinsonism*. Acta Neurol. Scand. Suppl. 1972; 51: 11–42.
- [11] Carlsson A. *Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1978; 135: 165–173.
- [12] Schildkraut J.J. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence*. Am. J. Psychiatry 1965; 122: 509–522.
- [13] Schildkraut J.J., Otero A (red.). *Depression and the Spiritual in Modern Art: Homage to Mirò*. John Wiley and Sons, Chichester, UK, 1996.
- [14] Bunney W.E., Davis J.M. *Norepinephrine in depressive reactions*. Arch. Gen. Psychiatry 1965; 13: 483–494.
- [15] Vetulani J., Sulser F. *Action of various antidepressant treatment reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain*. Nature 1975; 257: 495–496.
- [16] Bunney W.E. *The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders*. Psychopharmacol Commun. 1975; 1: 599–609.
- [17] Dailly E., Chenu F., Renard C.E., Bourin M. *Dopamine, depression and antidepressants*. Fundam. Clin. Pharmacol. 2004; 18: 601–607.
- [18] Erspamer V., Vialli M. *Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini*. Boll. d Soc. Med-chir Pavia 1937; 51: 357–363.
- [19] Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. *Crystalline serotonin*. Science 1948; 108: 329–330.
- [20] Twarog B.M. *Responses of a molluscan smooth muscle to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine*. J. Cell Comp. Physiol. 1954; 44: 141–163.
- [21] Aghajanian G.K., Gallagher D.W. *Raphe origin of serotonergic nerves terminating in the cerebral ventricles*. Brain Res. 1975; 88: 221–231.
- [22] Kostowski W., Członkowski A., Markowska L., Markiewicz L. *Intraspecific aggressiveness after lesions of midbrain raphe nuclei in rats*. Pharmacology 1975; 13: 81–85.
- [23] Shaw E., Woolley D.W. *Some serotoninlike activities of lysergic acid diethylamide*. Science 1956; 124: 121–122.

- [24] Woolley D.W. *The Biochemical Bases of Psychoses or the Serotonin Hypothesis about Mental Illness*. New York, NY, John Wiley and Sons, Inc. 1963
- [25] Coppen A. *Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes*. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1969; 72: 173–180.
- [26] Lapin I.P., Oxenkrug G.F. *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect*. Lancet 1969; 7586: 132–136.
- [27] Fagius J., Osterman P.O., Sidén A., Wiholm B.E. *Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1985; 48: 65–69.
- [28] Jaracz J., Rybakowski J. *Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2006; 22: 167–175.
- [29] Kramer P.D. *Listening to Prozac*. Penguin Books, New York, 1993.
- [30] Kramer P.D. *Wysłuchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji*. Jacek Santorski & Co, Warszawa, 1995.
- [31] Wurzel E. *Prozac Nation. Young and Depressed in America*. Quartet Books, London, 1996.
- [32] Breggin P.R., Breggin G.R. *Talking Back To Prozac: What Doctors Aren't Telling You About Today's Most Controversial Drug*. St Martin's Press, New York, 1995.
- [33] Norden M.J. *Beyond Prozac*. Harper Collins, New York, 1995.
- [34] Glenmullen J. *Prozac Backlash: Overcoming the Dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and Other Antidepressants with Safe, Affective Alternatives*. Simon & Schuster, New York, 2001.
- [35] Barondes S.H. *Better than Prozac. Creating the Next Generation of Psychiatric Drugs*. Oxford University Press. New York, 2003.
- [36] Gorgas D.L. *Eating disorders*. Emerg. Med. Clin. North Am. 2024; 42: 163–179.
- [37] Arishi N.A., Althomali N.M., Dighriri I.M., Alharthi M.S., Alqurashi G.B., et al. *An overview of fluvoxamine and its use in SARS-CoV-2 treatment*. Cureus. 2023; 15: e34158.
- [38] Fava M., Rankin M. *Sexual functioning and SSRIs*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63 Suppl. 5: 13–16.
- [39] Sansone R.A., Sansone L.A. *SSRI-induced indifference*. Psychiatry 2010; 7: 14–18.
- [40] Goodwin G.M., Price J., De Bodinat C., Laredo J. *Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients*. J. Affect. Disord. 2017; 221: 31–35.
- [41] Houellebecq M. *Sérotonine*. Flammarion, Paris, 2019.
- [42] Houellebecq M. *Serotonina*. Wydawnictwo W.A.B., Warszawa, 2023.
- [43] Kirsch I. *The Emperor's New Drugs. Exploding the Antidepressant Myth*. The Bodley Head, London, 2009.
- [44] Kirsch I. *Antidepressants and the placebo response*. Epidemiologia e Psichiatria Sociale. 2009; 18: 318–322.
- [45] Greenberg G. *Manufacturing Depression. The Secret History of a Modern Disease*. Bloomsbury Publishing Plc. London-New York, 2010.
- [46] Whitaker R. *Anatomy of an Epidemics. Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. Broadway Paperbacks, New York, 2010.
- [47] Fountoulakis K.N., Hoschl C., Kasper S., Lopez-Ibor J., Möller H.J. *The media and intellectuals' response to medical publications: the antidepressants' case*. Ann. Gen. Psychiatry 2013; 12: 11.
- [48] Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D., et al. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am. J. Psychiatry. 2006; 163: 1905–1917.

- [49] Pigott H.E., Kim T., Xu C., Kirsch I., Amsterdam J. *What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol.* BMJ Open. 2023; 13: e063095.
- [50] Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T., Amendola S., Hengartner M.P., Horowitz M.A. *The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence.* Mol. Psychiatry 2023; 28: 3243–3256.
- [51] Rihmer Z., Dome P., Katona C. *Serotonin and depression – a riposte to Moncrieff et al.* (2022). Neuropsychopharmacol Hung. 2022; 24: 120–125.
- [52] Zarate C.A. Jr, Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A. i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression.* Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 856–864.
- [53] Rybakowski J.K., Permoda-Osip A., Bartkowska-Sniatkowska A. *Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression.* Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21: 99–103.
- [54] Jawad M.Y., Di Vincenzo J.D., Ceban F., Jaber S., Lui L.M.W., Gillissie E.S. i wsp. *The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.* Expert Opin. Drug Saf. 2022; 21: 841–852.
- [55] Chruścicka-Smaga B., Machaczka A., Szewczyk B., Pilc A. *Interaction of hallucinogenic rapid-acting antidepressants with mGlu2/3 receptor ligands as a window for more effective therapies.* Pharmacol. Rep. 2023; 75: 1341–1349.
- [56] Babii Y., Pałucha-Poniewiera A., Bobula B., Kania A., Bederska-Łojewska D., Brański P. et al. *Coadministration of scopolamine and mGlu2 NAM VU6001966 as a novel antidepressant approach: Lowering effective dose and reducing cognitive side effects.* Psychopharmacology 2026; 243: 1671–1691.
- [57] Koszewska I., Rybakowski J.K. *Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs.* Neuropsychobiology. 2009; 59: 12–16.
- [58] Świeczkowski D., Kwaśny A., Pruc M., Gaca Z., Szarpak L., Cubała W.J. *Efficacy and safety of psilocybin in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A dose-response network meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials.* Psychiatry Res. 2025; 344: 116337.
- [59] Madsen M.K., Fisher P.M., Burmester D., Dyssegaard A., Stenbæk D.S., Kristiansen S. et al. *Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels.* Neuropsychopharmacology. 2019; 44: 1328–1334.
- [60] Chmiel J., Rybakowski F. *Predictors of the effectiveness of psychedelics in treating depression – a scoping review.* Int. J. Mol. Sci. 2026; 27: 2202.

Różne oblicza leków przeciwdepresyjnych

Wysoki status leków przeciwdepresyjnych wynika z faktu, że depresja jest jednym z najczęstszych stanów patologicznych w medycynie. 70 lat temu, w związku z rewolucją farmakologiczną w psychiatrii, pojawiły się środki działające terapeutycznie na depresję, czyli leki przeciwdepresyjne. Pierwsza generacja tych leków to leki trójpierścieniowe oraz inhibitory oksydazy monoaminowej. Mechanizm ich

działania wskazuje na pobudzający wpływ na przekąźnictwo noradrenergiczne, dopaminergiczne i serotoninowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Podobna interpretacja dotyczy do chwili obecnej mechanizmu większości leków przeciwdepresyjnych. Koncepcje neuroprzekąźnikowe, w szczególności teoria serotoninowa, przyczyniły się do wynalezienia i wprowadzenia na rynek nowych leków przeciwdepresyjnych. Środki działające jako selektywne inhibitory transportera serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) stanowią grupę najczęściej obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Wprowadzenie w USA leku SSRI fluoksetyny pod nazwą Prozac stało się na przełomie lat 80. i 90. wydarzeniem kulturowym. W XXI wieku serotonina zrobiła karierę jako hormon „szczęścia” i pojawiła się w literaturze. Natomiast od dwóch dekad leki przeciwdepresyjne są przedmiotem licznych kontrowersji; w szczególności wskazuje się na ich ograniczoną skuteczność oraz niepożądane skutki uboczne. Wprowadzenie ketaminy jako leku przeciwdepresyjnego w pierwszej dekadzie XXI wieku ukazało rolę neuroprzekąźnictwa glutaminergicznego w patogenezie depresji. Natomiast w ostatnich latach stwierdza się działanie przeciwdepresyjne substancji psychodelicznych, głównie psylocybiny.

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne, katecholaminy, serotonina, ketamina, psylocybina

Diverse faces of antidepressant drugs

The high status of antidepressant drugs results from the fact that depression is one of the most common pathological conditions in medicine. Seventy years ago, during the pharmacological revolution in psychiatry, antidepressant drugs appeared as acting therapeutically on depression. Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors made up the first generation of these drugs. Their mechanism of action suggested enhancement of noradrenergic, dopaminergic, and serotonergic neurotransmission in the central nervous system. Nowadays, a similar interpretation remains relevant to the majority of antidepressant drugs. Neurotransmitter concepts, mainly the serotonergic one, contributed to the discovery and introduction of new antidepressants. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been the most frequently used antidepressants. The introduction of the SSRI fluoxetine in the USA, named Prozac, at the turn of 1980/1990 made a cultural event. In the 21st century, serotonin was on the rise as a hormone of “happiness” and appeared in literature. However, in recent decades, antidepressant drugs have raised numerous controversies, especially concerning their limited efficacy and adverse effects. The introduction of ketamine as an antidepressant drug in the first decade of the 21st century featured a role of glutamatergic neurotransmission in depression’s pathogenesis. Whereas in recent years, antidepressant activity of psychedelic substances, mainly psilocybin, was ascertained.

Key words: depression, antidepressant drugs, catecholamines, serotonin, ketamine, psilocybin

