

Sławomir Murawiec

Naukowe Towarzystwo Psychoterapii Psychodynamicznej, NTPP
e-mail: smurawiec@gmail.com

Leki przeciwdepresyjne jako „modulatory agresji”

Abstrakt

Praca omawia działanie leków określanych zwyczajowo jako leki przeciwdepresyjne w kontekście ich działania w stosunku do drażliwości, konfliktowości i agresji. Omówiono grupę leków stosowanych w psychiatrii, działających na przekaźnik jednego z neuroprzekaźników – serotoniny. Główna teza pracy koncentruje się wokół badań i koncepcji postulujących, że modyfikacje dotyczące serotoniny powodują zmiany emocji i zachowań osób poddanych ich działaniu przebiegające wzdłuż osi konfliktowość, agresja versus współpraca, zgodność, afiliacja. Wskazano, że działanie leków z omawianej grupy nie jest ograniczone po prostu do usunięcia objawów depresyjnych lub lękowych, lecz w sposób istotny zmienia sposób przeżywania i zachowania, a taki wpływ leków będzie miał istotne działanie modyfikujące relacje z otoczeniem społecznym, a także odnoszeniem do samego siebie i sposobami przeżywania treści wewnątrzpsychicznych. W rezultacie osoby przyjmujące leki z omawianej grupy w trakcie psychoterapii będą podlegały takim działaniom leku, które poważnie modyfikują ich sposób przeżywania, przeniesienie, relacje z wewnętrznymi reprezentacjami, relację z terapeutą oraz zachowania zarówno w trakcie terapii, jak i poza nią.

Antidepressants as “Modulators of Aggression”

Abstract

The paper discusses the effects of drugs commonly referred to as antidepressants in the context of their action against irritability, conflictuality and aggression.

JΘ
PP
(x2)
 A specific group of drugs used in psychiatry, which act on the one of the neurotransmitters – serotonin, was discussed. The main thesis is focused on research and concepts postulating that modifications of serotonin transmission change the emotions and behavior of people who have been treated with this medication along the axis – conflictual, aggressive versus cooperative and affiliative behaviors. It was indicated that the effects of the drugs in this group are not simply limited to the removal of depressive or anxiety symptoms, but significantly alter the way of emotional regulation and behavior, and that such effects will have a significant effect modifying relationships with the social environment as well as referring of the patient to herself/himself. As a result, people taking medication during psychotherapy are exposed to drugs that seriously modify their way of life, transference, relationships with internal representations, relationships with therapist and generally relationships both within and outside the consultation room.

h
H ma temat
 Poniższe opracowanie przedstawia najważniejsze zagadnienia poruszone w trakcie wystąpienia podczas Konferencji Trzech Sekcji: „Natura i kultura. Psychoterapia wobec fenomenu agresji we współczesnym świecie” (Warszawa 21–23 października 2016). Jest ono adresowane do psychoterapeutów, w związku z tym temat leków przeciwdepresyjnych został w nim naświetlony w kontekście, który może być użyteczny dla tej grupy profesjonalistów, a także w kontekście tematu konferencji – czyli tematu agresji. Przedstawiono te badania dotyczące działania leków, które dotyczą wpływu leków na zjawiska związane z agresją, ale także przetwarzaniem informacji emocjonalnych i relacjami społecznymi. Podstawowe tezy tego opracowania mogą być sformułowane następująco:

- działanie leków nazywanych umownie lekami przeciwdepresyjnymi ma charakter dwuetapowy. Pierwszy etap tego działania jest związany bezpośrednio z działaniem leku, drugi – z procesami psychologicznymi osoby leczonej oraz warunkami środowiskowymi jej życia;
- działanie leków z omawianej grupy nie jest ograniczone po prostu do usunięcia objawów depresyjnych lub lękowych, lecz w sposób istotny zmienia sposób przeżywania i zachowania: zmienia między innymi osobę w wymiarze agresywność, złość, drażliwość – współpraca, zachowania afiliacyjne. Taki wpływ leków będzie miał istotne działanie modyfikujące relacje z otoczeniem społecznym, a także odnoszeniem do samego siebie i treści wewnątrzpsychicznych.

NS
↳ jedynie pacjentem
Lgo
 Innymi słowy, osoba aktualnie przyjmująca leki należące do omawianej tu grupy to nie jest osoba, u której tylko i wyłącznie ustąpiły objawy depresyjne lub lękowe w trakcie leczenia. Sposób wewnątrzpsychicznego przeżywania takiej osoby ulega zmianie w szerokim zakresie w trakcie przyjmowania leków, co zostało po części opisane poniżej. Taki wpływ leków

7e

może mieć szczególne znaczenie w psychoterapii w wielu jej wymiarach. Po pierwsze, należy sobie uświadomić, że osoba przyjmująca leki z tej grupy, uczestnicząca jednocześnie w psychoterapii, to osoba, u której stale modyfikowane są pewne zasadnicze cechy sposobu przeżywania. Będzie ona w sposób odmienny od dotychczasowego układała swoje relacje z otoczeniem społecznym, jak wskazują niżej opisane koncepcje. W tym mechanizmie w przypadku prowadzenia psychoterapii grupowej – osoba w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego będzie w odmienny sposób wchodziła w interakcje z innymi członkami grupy, na przykład promując zachowania afiliacyjne i hamując agresywne, ze względu na modyfikacje wywołane działaniem leku. W relacji z terapeutą indywidualnym także wpływ leków na tworzenie przeniesienia może wynikać z opisanych wyżej czynników. W terapii indywidualnej nasycenie agresją, złością, silnymi emocjami obiektów wewnętrznych będzie hamowane, nie będą one tak intensywnie przeżywane. Te same obiekty i przeżycia nie będą budziły tak silnych emocji, złości, więc będą „łagodzone” lub odsuwane w cień. Odmienna sytuacja będzie miała miejsce w przypadku odstawienia leków w trakcie psychoterapii, gdzie nagle może dochodzić do spiętrzenia i nasilenia konfliktu i siły przeżywania obiegów wewnętrznych. W związku z tym pojawia się wpływ leków na obiekty wewnętrzne i ich wzajemne relacje, poprzez wyhamowanie pewnych aspektów działaniem leku, a promowanie innych odniesień. Ten złożony wpływ leków w trakcie terapii powinien być brany pod uwagę przez psychoterapeutów.

Terapia łączona: farmakoterapia i psychoterapia

1 2 3

Łączenie psychoterapii i farmakoterapii jest zjawiskiem częstym, stąd konieczność zaznajomienia się przez psychoterapeutów z pewnymi klinicznymi aspektami działania leków przeciwdepresyjnych. Grupa ta obejmuje około 20 substancji, należących do kilku grup. Większość z nich, poza nielicznymi wyjątkami (jak bupropion i reboksetyna), działa na sygnał przekazywany w szczelinie synaptycznej przez jeden z neuroprzekaźników: serotoninę. W pracy tej skoncentrowano się na lekach działających na ten neuroprzekaźnik, co pozwala na większą spójność argumentacji, a jest kluczowe w obliczu faktu, że są to najczęściej stosowane leki przeciwdepresyjne. Szczególne znaczenie mają tu inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*), czyli takie substancje, jak fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, fluwoksamina, citalopram i escitalopram. Warto wiedzieć, że ta grupa leków jest stosowana nie tylko w leczeniu

z

depresji, ale także większości rodzajów zaburzeń lękowych (nerwic), zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych, stresie pourazowym (PTSD), zaburzeniach adaptacyjnych, zaburzeniach odżywiania, jak anoreksja i bulimia, napięciu przedmiesiączkowym (PMDD), zespole jelita drażliwego i wielu innych wskazaniach.

Naukowe Towarzystwo Psychoterapii Psychodynamicznej (NTPP) przeprowadziło w 2015 roku serię badań adresowanych do psychoterapeutów pracujących w Warszawie, zadając pytanie o częstość połączenia dwóch metod leczenia: psychoterapii i farmakoterapii (Murawiec, Sosnowska, Król-Kuczkowska, Moraczewska, 2015; Murawiec i in., 2015; Forum Przeciw Depresji, 2016). W pierwszym badaniu, obejmującym 36 psychoterapeutów, u których w terapii pozostawało 281 pacjentów, aż 55% spośród tych pacjentów przyjmowało jednocześnie leki w trakcie psychoterapii. Stwierdzono, że większa liczba pacjentów będących w terapii poznawczo-behawioralnej (CBT) przyjmuje leki (68%) niż w terapiach o modalności psychoanalitycznej i psychodynamicznej (47%). To wstępne badanie przeprowadzono w ośrodku o medycznym charakterze, w którym pracuje przybliżona liczba lekarzy psychiatrów i psychoterapeutów. W kolejnym badaniu zadano to samo pytanie za pomocą kwestionariusza dla psychoterapeutów dostępnego on-line. Tym razem zaadresowano go do poradni i gabinetów o ściśle psychoterapeutycznym profilu i pracujących w nurcie psychodynamicznym. Spośród 545 pacjentów leczonych psychoterapeutycznie przez 63 psychoterapeutów o orientacji psychodynamicznej i psychoanalitycznej 33% osób przyjmowało jednocześnie leki. Wynik ten był więc niższy od poprzedniego i pozwalał na ocenę, że mniej więcej od 1/3 do połowy pacjentów uczestniczących w psychoterapii przyjmuje jednocześnie leki psychiatryczne. W ostatnim badaniu, przeprowadzonym wśród uczestników konferencji „Psychiatrzy dla psychologów 2015”, organizowanej przez Centrum Terapii Dialog w Warszawie, uzyskano dane dotyczące 671 procesów psychoterapeutycznych, które w 45% przypadków były łączone z jednocześnie stosowaną farmakoterapią. Zgodnie z wcześniejszymi wynikami w przypadku psychoterapii poznawczo-behawioralnej odsetek łączonych był wyższy i wynosił 50%, natomiast w przypadku psychoterapii psychoanalitycznych i psychodynamicznych 41% pacjentów korzystało z psychoterapii łączonych z lekami. Podsumowując, można powiedzieć, że co najmniej 1/3 pacjentów uczestniczących w psychoterapii przyjmuje jednocześnie leki psychotropowe w jej trakcie, choć być może bliższe prawdy mogą być nawet wartości wyższe – 40–50%. Wyniki te wskazują na konieczność włączenia wiedzy kwestii działania leków stosowanych w psychiatrii do przygotowania profesjonalnego psychoterapeutów.

Leki przeciwdepresyjne jako „modulatory agresji”

W kontekście tematu Konferencji Trzech Sekcji: „Natura i kultura. Psycho-terapia wobec fenomenu agresji we współczesnym świecie” omówienia wymaga przede wszystkim kwestia wzajemnego związku trzech elementów:

- podniesionej wyżej kwestii częstości leczenia łączonego – jednoczesnego przyjmowania leków przez osoby w trakcie psychoterapii;
- agresji jako tematu przewodniego konferencji;
- wpływu najczęściej obecnie stosowanej równolegle z psychoterapią grupy leków, czyli substancji, które są klasyfikowane umownie jako leki przeciwdepresyjne. Jak wskazują niektórzy autorzy, ich działanie jednakże być może dotyczy przede wszystkim działania wobec agresji (Gottlieb 2002; Young, Moskowitz, Rot aan het, 2014). Temat łączy wszystkie wymienione wyżej elementy.

Autorem jednego z pierwszych wglądów w zakresie połączenia działania leków przeciwdepresyjnych z agresją dokonał Richard Gottlieb, analityk treningowy Berkshire Psychoanalytic Institute. Opublikował on w roku 2002 pracę dotyczącą psychoanalitycznej hipotezy wyjaśniającej działanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrótnego serotoniny (SSRI). Ta praca wzbudziła wiele kontrowersji i żywą dyskusję na podstawie spostrzeżenia, że leki z grupy SSRI podważają tradycyjne schematy diagnostyczne, będąc skuteczne zarówno w depresji, jak i w całym szeregu zaburzeń lękowych, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i tak dalej. Gottlieb wnioskuje, że skuteczność tych leków w różnych kategoriach diagnostycznych sugeruje istnienie ich wspólnych cech, które są dotychczas nierozpoznane. Jednak główna teza jego pracy brzmiała: „istotna korzyść tych leków wynika z ich zdolności do modyfikowania agresji”. Praca ta wzbudziła swego czasu żywą polemikę, której uczestnicy wspierali lub kwestionowali tę tezę.

Współcześnie w sposób jasny i klarowny kontynuują to zagadnienie Simon N. Young, Debbie S. Moskowitz i Marije aan het Rot (2014). Autorzy ci odnoszą się do leków nazywanych przeciwdepresyjnymi, a głównym tematem ich rozważań są leki z grupy SSRI (choć uważają oni, że leki o innych mechanizmach działania także wpływają na funkcję neuroprzekaźnika – serotoniny). Piszą oni: „Zwiększenie (poziomu) serotoniny zmniejsza zachowania konfliktowe (kłótnie), a nasila zachowania nastawione na osiągnięcie zgody u ludzi”. A więc sytuują działanie leków mających wpływ na aktywność serotoniny w obrębie tytułowego tematu konferencji – agresji. Piszą oni, że agresja jest jednym z najbardziej dramatycznych aspektów ludzkiego zachowania. Badania dotyczące roli serotoniny w regulowaniu agresji były

J;

78

Le

v,
L prze (?)
H jest

H 8

prorowadzone bardzo intensywnie w modelach zwierzęcych i doprowadziły do wniosku, że neuroprzebieżnik ten ma „ogólnie hamujący wpływ wobec agresji”. Zmniejszenie poziomu tryptofanu, który jest prekursorem syntezy serotoniny, prowadzi u zwierząt do zwiększenia nasilenia zachowań agresywnych. Natomiast interwencja odwrotna, zwiększenie jej poziomu – czy to przez podawanie tryptofanu czy leków z grupy SSRI – zwiększa zachowania prospołeczne zwierząt i wzajemną pielęgnację. Ich zdaniem sugeruje to, że aktywność serotoniny może zmieniać zachowania społeczne z agonistycznych (konfliktowych, agresywnych) na afiliacyjne. Analogiczne wyniki badań dotyczyły ludzi. Zmniejszenie dostępności tryptofanu, z którego syntetyzowana jest serotonina, powoduje wystąpienie reakcji agresywnych i zmniejszenie zachowań afiliacyjnych. Odwrotny efekt przynosi zwiększenie jego dostępności.

Young, Moskowitz i Rot aan het (2014) przywołują analizę dokonaną przez Serrettiego i współpracowników (2010), którzy przeanalizowali wyniki ponad 30 badań, w których porównywano efekt działania leków przeciwdepresyjnych i placebo u zdrowych ochotników. Serretti i współpracownicy konkludują, że ogólnie w ocenianych badaniach nie obserwowano wpływu podawania tych leków na nastrój. Obserwowano natomiast wpływ na zachowania społeczne, co stawało się zauważalne zwłaszcza przy dłuższym podawaniu leków. Autorzy szczegółowo omawiają wyniki poszczególnych badań, wskazując w podsumowaniu, że leki przeciwdepresyjne mogą być postrzegane jako zmieniające osoby leczone na osi zgodność–kłótność (a nie na osi nastroju), to znaczy, że mogą one zmniejszać zachowania agonistyczne (konfliktowe) i nasilać zachowania afiliacyjne (nastawione na zgodność) u zdrowych ochotników. Jeśli chodzi o osoby leczone z powodu depresji, to Young, Moskowitz i Rot aan het (2014) wskazują, że drażliwość występuje u około połowy osób depresyjnych, a około 1/3 tych osób doświadcza ataków złości. Ten wymiar drażliwości, złości i agresji jest jednak najczęściej pomijany w badaniach nad depresją. Nieliczne badania, jak np. Fava i współpracowników (1997), dotyczące wpływu leczenia na występowanie napadów złości, wskazują, że podawanie leków ma większy wpływ na redukcję występowania tych ataków niż podawanie placebo. Inne badania dotyczące wpływu leków SSRI na wymiar drażliwości dotyczyły kobiet z zespołem napięcia przedmiesiączkowego. Wyniki badań osób z depresją i innych grup klinicznych, którym podawano leki wpływające na serotoninę, wskazują, zdaniem autorów, że leki SSRI mogą zmniejszać agresję, złość i drażliwość (Young, Moskowitz, Rot aan het, 2014)

W tych przypadkach, w których osoby depresyjne mają tendencję do występowania drażliwości, złości i agresji, ma to wpływ na ich relacje

T,

Hodnotowano

nd

H ma pykiad

Lm

8

7y

z osobami bliskimi i dalszym otoczeniem społecznym. Young, Moskowitz i Rot aan het (2014) wskazują, że w trakcie interakcji z drugą osobą osoby wchodzące w relację odpowiadają na zachowania innych w sposób, który często jest komplementarny do zachowania rozmówcy. Innymi słowy, zachowania przyjazne, zgodne, afiliacyjne najczęściej wywołują także same zachowania osoby, z którą wchodzimy w interakcję. Odpowiedź drugiej jest w dużej mierze „rządzona” przez wysyłane przez nas sygnały i zachowania. O ile jednak zachowania na osi „dominacja–podległość” mają tendencje do wzajemności (jedna osoba dominuje, druga ulega) o tyle zachowania na osi zgodność–kłótność są komplementarne w tym sensie że „zgodność” wywołuje „zgodność” w zachowaniach rozmówcy, natomiast „konfliktowość” najczęściej prowokuje takie samo konfliktowe zachowanie osoby, z którą jesteśmy w interakcji. Co więcej, przekłada się to na nastrój, to znaczy osoby, które mają więcej zachowań przyjaznych odbierają więcej pozytywnych sygnałów społecznych, toteż ich nastrój utrzymuje się na lepszym poziomie. Opisany jest związek wielu elementów: komplementarności zachowań: „zgodnych” lub konfliktowych, nastroju oraz oceny relacji z innymi osobami. W tym kontekście przedstawiony jest proponowany przez tych autorów mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych. Autorzy zauważają bowiem, że interwencja, która zmniejsza zachowania konfliktowe (drażliwość, agresję), a zwiększa zachowania nacelowane na osiągnięcie porozumienia, prowadzi do poprawy nastroju.

Koncepcja działania leków przeciwdepresyjnych zarysowana przez tych autorów (Young, Moskowitz, Rot aan het, 2014) przedstawia się następująco:

- większość leków przeciwdepresyjnych nasila działanie serotoniny;
- serotonina zmienia zachowania w wymiarze pomiędzy drażliwością, złością, agresją a zachowaniami prospołecznymi: skłonnością do osiągnięcia porozumienia i zachowaniami afiliacyjnymi;
- pacjenci z depresją często doświadczają objawów drażliwości i niekiedy mają napady złości;
- inne osoby, z którymi osoby depresyjne wchodzi w interakcje, odpowiadają na drażliwość i złość komplementarnie, a więc także złością i agresją;
- większe nasilenie konfliktowości w relacjach jest związane z obniżeniem nastroju;
- podanie leków o działaniu serotoninowym zmniejsza zachowania konfliktowe;
- w odpowiedzi osoby leczone nie wchodzi w relacje cechujące się konfliktowością, złością i agresją;
- bardziej pozytywny przebieg interakcji z osobami bliskimi i otoczeniem społecznym przekłada się na poprawę w zakresie nastroju.

H ludzie

L 8
H teje

L (7y)

H Badacze

7y

Young, Moskowitz, Rot aan het (2014) Piszą:

Nasza hipoteza mówi, że zmiany w zachowaniach społecznych są drogą, poprzez którą leki przeciwdepresyjne poprawiają nastrój. Zmiana nastroju po każdej interakcji społecznej jest niewielka, ale po wielu interakcjach w czasie kolejnych dni i tygodni, zwłaszcza gdy dotyczy tej samej osoby, efekt powinien być znacznie większy. Ta idea jest zgodna z wiedzą na temat opóźnianego efektu działania leków przeciwdepresyjnych. Zwiększenie pozytywnego afektu związane z bardziej pozytywnymi interakcjami społecznymi i zmniejszenie negatywnego afektu związane z mniejszą ilością negatywnych interakcji społecznych mogą odgrywać rolę w poprawie nastroju u osób depresyjnych.

Dalsze wyniki badań sugerują, że nasilenie pozytywnych zachowań społecznych może mieć większe znaczenie niż samo zahamowanie negatywnych interakcji.

Psychofarmakologia swoistego leku

Takie ujęcie pozwala na pewien szczególny sposób myślenia na temat działania leków psychotropowych, który proponują David Yeomans, Joanna Moncrieff i Rhodri Huws (2016). Według zarysowanego wyżej sposobu myślenia, działanie leków z grupy SSRI nie jest rozważane w obrębie kategorii diagnostycznych (jak depresja, zaburzenia lękowe), lecz w kontekście ich wpływu na pewne zjawiska przekraczające granice poszczególnych diagnoz. Yeomans, Moncrieff i Huws (2016) proponują zmianę podejścia do leczenia farmakologicznego. Autorzy ci postulują odejście od myślenia o działaniu leków jako specyficznych wobec określonego zaburzenia (przypisanych do danej konkretnej diagnozy) na podejście oparte na „psychofarmakologii swoistego leku”. To tradycyjne podejście jest skoncentrowane na diagnozach psychiatrycznych, a leki są widziane jako związane z leczeniem określonego zaburzenia (na przykład „lek na depresję”, „lek na zaburzenia lękowe”). W podejściu proponowanym przez Yeomansa i współpracowników w centrum znajduje się lek, a dokładniej jego działanie wobec procesów psychicznych (lub szerzej psychofizjologicznych), takich jak na przykład agresja. W takim ujęciu możemy myśleć o działaniu leku w następującym kontekście: jak to działanie może być wykorzystane w prowadzeniu skutecznej psychofarmakologii osób doświadczających zakłócenia tych właśnie procesów, w które „trafia” działanie leku. Według tych autorów:

- podejście zgodne z założeniem o „swoistości leku” polega na dokonaniu oceny, czy wpływ leku na czynności psychiczne i zachowanie może się okazać użyteczny dla pacjenta (mając na uwadze określoną sytuację życiową chorego) (Yeomans, Moncrieff, Huws, 2016);

- według modelu „swoistości leku” pożądane efekty leczenia farmakologicznego są jedną z konsekwencji ogólnej zmiany stanu klinicznego wywołanej lekiem, a zatem należą one do tej samej kategorii pojęciowej co działania niepożądane (Yeomans, Moncrieff, Huws, 2016);
- leki psychotropowe są substancjami psychoaktywnymi, które wpływają na (charakterystykę kliniczną – przyp. red.) objawów za sprawą swoistego wpływu na zjawiska fizjologiczne warunkujące przebieg procesów umysłowych, jak również determinują rodzaj przeżyć emocjonalnych i wpływają na zachowania (także u osób zdrowych) (Yeomans i wsp., 2016);
- wielu psychiatrów kieruje się założeniami modelu „swoistości leku” (jednak nie mówiąc o tym wprost), zwłaszcza w przypadku farmakoterapii niezgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami czy charakterystyką produktu leczniczego. Dotyczy to często sytuacji, gdy leki stosuje się z powodu ich wpływu na emocje lub zachowanie (Yeomans, Moncrieff, Huws, 2016).

Model „psychofarmakologii swoistego leku” zakłada umieszczenie w centrum uwagi działania leku (a nie diagnozy, do której lek miałby być przypisany), dopasowanie tego działania do obserwowanych u pacjenta zmian (objawów psychopatologicznych, zakłóceń procesów psychofizjologicznych), dostrzeganie zarówno pożądanych, jak i „niepożądanych” działań leków jako jednej kategorii, którą można byłoby podsumować następująco: „tak po prostu działa ten lek”, i znajduje potwierdzenie w szerokim stosowaniu w psychiatrii leków poza wskazaniami, ponieważ lekarze, znając efekty działania danej substancji, stosują ją wszędzie tam, gdzie przypuszczają, iż może się ona okazać skuteczna.

Poznawcza hipoteza działania leków przeciwdepresyjnych

Prezentowane w niniejszym opracowaniu wyniki badań wykraczają poza klasyczny układ, w jakim rozważana jest farmakoterapia w leczeniu depresji, to znaczy kontekst działania leku wobec objawów zespołu psychopatologicznego i wywoływanych przez lek działań niepożądanych. Wymaga więc podkreślenia, że sposób myślenia o działaniu leków jest w tych badaniach odmienny od klasycznego. Jak wspomniano, prezentowane wyniki badań dotyczą leków przeciwdepresyjnych o określonym działaniu, a więc selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Próbują one odpowiedzieć na pytanie: w jakim mechanizmie leki przeciwdepresyjne wywierają swój efekt? Być może po części poprzez zmianę automatycznego sposobu przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym.

H, Moncrieff,
Huws

Lm'
7e
E18 18

z

Catherine J. Harmer (Harmer i in., 2003, Harmer, Goodwin, Cowen, 2009) formułuje następującą hipotezę mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych: ta grupa leków zmienia automatyczny sposób, w jaki są przetwarzane informacje o znaczeniu emocjonalnym. Ta zmiana pośrednio może prowadzić do następującej z odroczeniem czasowym poprawy w zakresie nastroju. Ten kognitywny neuropsychologiczny model działania leków przeciwdepresyjnych opiera się na założeniu, że efekty działania tej grupy leków dotyczą automatycznego sposobu przetwarzania informacji przez mózg/umysł. Zdaniem Harmer (2010) leki przeciwdepresyjne działają już w ciągu godzin po ich podaniu. To działanie polega na usuwaniu zakłócenia przetwarzania informacji emocjonalnych charakterystycznych dla depresji. Zmieniają automatyczny sposób odbioru bodźców społecznych (mimiki twarzy innych osób), poprawiają wartość emocjonalną skojarzeń dotyczących własnej osoby, sprawiają, że treści pamięci emocjonalnej mają bardziej pozytywne. Skoro w depresji te elementy są zakłócone w kierunku przetwarzania w negatywny sposób, to pod wpływem leku zakłócenie to ulega odwróceniu. Te zmiany w przetwarzaniu informacji mogą prowadzić następnie do modyfikacji zachowań: poprawy funkcjonowania społecznego, większej liczby satysfakcjonujących interakcji z innymi ludźmi, wzrostu asertywności, uzyskiwania większej liczby wzmocnień społecznych. Odroczonym w czasie skutkiem tych zmian może być poprawa nastroju.

W zaprezentowanym ujęciu działanie leków przeciwdepresyjnych wykazuje wiele zbieżności z poznawczymi teoriami depresji. Zdaniem Harmer i współpracowników (Harmer i in., 2003, Harmer, Goodwin, Cowen, 2009), te automatyczne, a więc pozostające poza świadomą kontrolą procesy przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym podlegają modyfikacji przy podawaniu leków przeciwdepresyjnych, co dopiero pośrednio może mieć wpływ na nastrój. Wraz z upływem czasu, od rozpoczęcia leczenia przeciwdepresyjnego, zmiany te osiągają poziom dostrzegalny subiektywnie, w postaci na przykład obserwowanej poprawy nastroju. W ten sposób działanie leków ujmowane jest jako proces co najmniej dwufazowy. Pierwsza faza dokonuje się na podłożu bezpośredniego efektu działania leku, druga wymaga zdobycia pewnej liczby pozytywnych doświadczeń i wzmocnień w interakcjach społecznych i pozytywnej interpretacji odnoszonych do siebie i do swoich zachowań.

Działanie terapii poznawczej wpływałoby na procesy przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym „od drugiej strony” (*up-down*), poprzez efekty dotyczące świadomej oceny sygnałów i doświadczeń, a dopiero następnie zmieniałoby automatyczne wzorce przetwarzania informacji. Działanie leków podąża drogą od automatycznych procesów mózgowych ku świadomości, natomiast działanie terapii poznawczych – drogą od świadomości ku modyfikacji automatycznych procesów przetwarzania informacji.

r cedy

7j

LQ

Lj

Ls

N

28

Jednym z wniosków, które formułuje autorka na podstawie tego ujęcia, jest spojrzenie na problem osób nieodpowiadających na dany sposób leczenia. W przypadku leków powstaje bowiem pytanie, na ile zmiany w przetwarzaniu informacji mogą przełożyć się na poprawę nastroju osoby leczonej. Brak reakcji na leczenie mógłby wynikać więc z takich czynników, jak niekorzystne warunki środowiskowe lub utrzymujące się długotrwanie negatywne nastawienia. Są to czynniki, które mogą „przeciwdziałać” osiągnięciu powodzenia leczenia farmakologicznego. W takich przypadkach zmiany w automatycznym przetwarzaniu informacji emocjonalnych byłyby niewystarczające, aby osiągnąć efekt ustąpienia depresji.

Wyniki tych badań były weryfikowane przy pomocy narzędzi współczesnego neuroobrazowania. Zastosowanie techniki funkcjonalnego MRI wskazywało, że leki przeciwdepresyjne modyfikują funkcje tych obwodów neuronalnych, które są odpowiedzialne za przetwarzanie informacji o znaczeniu emocjonalnym. Ray Norbury i współpracownicy (Norbury i in., 2008; Norbury i in., 2009) badali przy pomocy funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) efekt podawania citalopramu w okresie 7–10 dni w badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupie zdrowych ochotników. Stwierdzili, że podanie citalopramu modyfikuje odpowiedź jądra migdałowatego na bodźce o wartości emocjonalnej, a efekt ten jest szybki i bezpośredni. W innym badaniu Norbury i współpracownicy analizowali z zastosowaniem fMRI neurobiologiczne systemy czynnościowe mózgu włączone w opisywane procesy. Stwierdzili, że podanie leku zmienia przetwarzanie informacji emocjonalnych (zadanie polegało na kategoryzacji i rozpoznawaniu odnoszonych do siebie pozytywnych i negatywnych cech osobowości). Czynność kilku obszarów mózgu, takich jak przyśrodkowy płat czołowy, zakręt obręczy oraz przedklinek, ulegała modyfikacji w trakcie tego badania. Dane te wskazują na neurobiologiczne substraty procesów opisywanych wyżej na poziomie poznawczym lub na poziomie cech osobowości.

Przełożenie wyników badań na praktyczne aspekty relacji

Bez trudności można przyjąć założenie, że zmiana dotycząca wymiaru agresywności–zgodności i przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym będzie miała swoje konsekwencje dla codziennego życia i zachowań osób przyjmujących leki z grupy SSRI. Co ciekawe, konsekwencje te mogą być zróżnicowane, jeśli chodzi o zachowania wobec osób zamieszkujących wspólnie i postaw w sferze aktywności zawodowej. Wskazują na to wyniki

H2a 7g

H3

H4 użyciu

H2

↓

y

badania Wai S. Tse i Alyson J. Bond (2002). Autorzy ci wyszli od omawianej już tu wielokrotnie odwrotnej zależności pomiędzy aktywnością serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym a drażliwością i agresją. Przeprowadzone przez nich badanie oparte było na założeniu mówiącym, że podawanie leków serotonenergicznych będzie zmniejszało agresję, a także nasilało zachowania skierowane na uzyskanie współpracy i afiliacyjne oraz może mieć wpływ na status społeczny.

Badanie dotyczyło zachowań społecznych zdrowych ochotników w relacji do osób im nieznanych i w relacji do współlokatorów. W badaniu uczestniczyło 10 par współlokatorów tej samej płci (sześć par składających się z mężczyzn i cztery pary kobiet). W każdej z par w ciągu dwóch tygodni jedna z osób otrzymywała 20 mg citalopramu, natomiast druga osoba z pary nie otrzymywała leku. Do badania zaangażowano także dwie kobiety i dwóch mężczyzn, którzy po przeszkoleniu wcielili się w rolę nienarzucających się, ale kontaktowych obcych.

W rezultacie badano dwa typy interakcji społecznych. Po pierwsze, zachowania podczas codziennych interakcji, które były oceniane przez współlokatora, i po drugie, zachowania wobec osoby nieznanej w warunkach kontrolowanego eksperymentu naukowego.

Stwierdzono, że citalopram wywiera swój wpływ w obu tych rodzajach interakcji u osób zdrowych. Po pierwsze, współlokatorzy odnotowali zmiany zachowań partnerów podczas podawania im citalopramu. Polegały one na zmniejszeniu się submisyjności (ustępliwości, podporządkowania), którym nie towarzyszyła zmiana, jeśli chodzi o dominację w relacji lub wrogość. Wzrost asertywności lub niezależności w relacji prowadził do większego poczucia wzajemnej równości. Zmiany w wymiarze dominacji pojawiły się w relacji z osobami obcymi (nieznanymi). Stwierdzono w tym paradygmacie badawczym, że osoby otrzymujące citalopram w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo wykazywały więcej zachowań polegających na kontroli wzrokowej, kiedy same mówiły, i przejawiały mniejsze zainteresowanie, kiedy mówił rozmówca. Taki wzorzec jest uważany za przejaw dominacji w kontakcie społecznym. Stwierdzono także zmiany zachowania w trakcie zadania testowego, polegającego na wspólnej grze, w której to osoba badana mogła przyznawać punkty graczom. Osoby przyjmujące citalopram przyznawały sobie mniej punktów niż te przyjmujące placebo. Może to wskazywać na zachowania afiliacyjne, na taką modyfikację zachowania po przyjmowaniu citalopramu, która promuje pewne formy społecznej przynależności, łączności, nawet kosztem pewnych niewielkich strat. W podsumowaniu autorzy zauważają, że leki SSRI są stosowane nie tylko w tych zaburzeniach, w których pewną rolę odgrywa agresja, ale także w takich jak zaburzenia lękowe. W takich sytuacjach ich efekt prospołeczny może mieć znaczenie. Toteż leki

7e

] 8

y

te mogą wywierać działanie wobec aspektów osobowości związanych z relacjami społecznymi obok swoich właściwości przeciwdepresyjnych. Zdaniem autorów badanie to pokazuje, iż wpływ na serotoninę wywierany przez lek z grupy SSRI obejmuje działanie na interakcje społeczne i cechy osobowości. Wykracza w ten sposób poza wpływ na wymiary wrogości i agresji. Nie może on być wiązany ze zmianami nastroju, na co wskazywały także inne badania na zdrowych ochotnikach, przytaczane powyżej.

Nie może dziwić, że Levy, Douglas i Kahane (2014) zadają pytanie, które wydaje się oczywiste w opisywanych tu kontekstach, a ma znaczenie, biorąc pod uwagę zagadnienie agresji. Pytają oni: czy jesteś moralnie modyfikowalny przy pomocy działania leków? Zwracają uwagę, między innymi w kontekście substancji z grupy SSRI, że osoby poddane działaniu leków dokonują odmiennych decyzji moralnych i podejmują inne działania, niż czyniłyby to, nie będąc leczonymi. Stanowi to ciekawy i wymagający zastanowienia aspekt działania tych powszechnie stosowanych leków.

H2a
7g

↓,
niepółpra-
cowniczy

↓ε

Podsumowanie

Przytoczone wyżej wyniki badań wskazują, jak złożone i wielowymiarowe są zmiany wywoływane przez podawanie leków SSRI i jak na jak wielu poziomach są one zlokalizowane – od modyfikowania złości, agresji, drażliwości, przez automatyczne przetwarzanie informacji przez mózg, po relacje społeczne i osobiste jednostki. Efekty te mają swoje znaczenie dla życia pacjentów, nie tylko w kontekście ustępowania objawów epizodu depresji, ale także długoterminowo, w najbardziej intymnych i osobistych jego aspektach, w tym także w trakcie psychoterapii prowadzonej równoległe z farmakoterapią. ↓ W podsumowaniu chciałbym się odwołać do wystąpienia zaprezentowanego przez Igora Branchiego w trakcie Kongresu ECNP w 2016 roku. Było ono zatytułowane: „Wynik leczenia SSRI jest kierowany przez jakość środowiska życia” (2016). Ten aspekt ma szczególne znaczenie w kontekście prowadzenia farmakoterapii w trakcie psychoterapii. W skrócie – Branchi zaproponował następującą koncepcję:

↓
js

π

m(+)

- zmiany dotyczące poziomu serotoniny mają znaczenie w kontekście zjawiska plastyczności genetycznej;
- ten rodzaj plastyczności polega na tym, że istnieją osoby, które w gorszych warunkach środowiskowych funkcjonują gorzej niż inne (czyli gorzej niż osoby bardziej odporne na złe warunki), natomiast w lepszych warunkach lepiej niż osoby bez plastyczności (które funkcjonują w tych warunkach względnie podobnie jak w niekorzystnych);

8

- interwencja wobec serotoniny otwiera możliwość zmiany psychicznej;
- jakość środowiska, w którym żyje dana osoba, ma znaczenie dla kierunku tej zmiany;
- osoby z plastycznością genetyczną, które będąc leczone lekami SSRI, napotkają korzystne warunki, uzyskają większą pozytywną zmianę, niż gdyby nie podawano im tych leków. Możliwość pozytywnej zmiany staje się większa w trakcie interwencji wobec aktywności serotoniny;
- efekt leków SSRI zależy od jakości środowiska; SSRI indukują możliwość zmiany; środowisko życia wyznacza jej kierunek.

Bibliografia

- Branchi I. (2016), *SSRI treatment outcome is driven by the quality of living environment*, 29th ECNP Congress, Vienna 17–20.10.2016.
- Fava M., Nierenberg A.A., Quitkon F.M. i wsp. (1997), *A preliminary study on the efficacy of sertraline and imipramine on anger attacks in atypical depression and dysthymia*, „Psychopharmacology Bulletin”, 33, s. 101–103.
- Forum Przeciw Depresji (2016), <http://forumprzeciwd depresji.pl/index.php/2132/laczenie-psychoterapii-i-farmakoterapii-u-tej-samej-osoby-jest-w-polsce-czestaj-praktyka.html> (dostęp: 1.11.2016).
- Gottlieb R.M. (2002), *A psychoanalytic hypothesis concerning therapeutic action of SSRI Medications*, „Journal of American Psychoanalytic Association”, 50, s. 969–971.
- Harmer C.J., Bhagwagar Z., Perrett D.I., Völlm B.A., Cowen P.J., Goodwin G.M. (2003), *Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers*, „Neuropsychopharmacology”, 28, s. 148–152.
- Harmer C.J. (2010), *Antidepressant drug action: A neuropsychological perspective*, „Depression and Anxiety”, 27, s. 231–233.
- Harmer C.J., Goodwin G.M., Cowen P.J. (2009), *Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action*, „British Journal of Psychiatry”, 195, s. 102–108.
- Levy N., Douglas T., Kahane G. i in. (2014), *Are you morally modified?: A moral effects of widely used pharmaceuticals*, „Philosophy Psychiatry & Psychology”, 21, s. 111–125.
- Murawiec S., Jabłoński M., Sosnowska K., Datka W., Król-Kuczkowska A., Moraczewska A., (2015), *Nastawienia psychoterapeutek do leczenia farmakologicznego w trakcie prowadzenia psychoterapii – badanie pilotażowe w wielkomięjskim ośrodku psychiatryczno-psychoterapeutycznym*, „Psychiatria”, 12, s. 150–159.
- Murawiec S., Sosnowska K., Król-Kuczkowska A., Moraczewska R. (2015), *Attitudes of psychotherapists in medically-oriented and psychotherapeutically-oriented center towards pharmacotherapy in the course of psychotherapy*, „European Neuropsychopharmacology”, 25, suppl. 2, abstracts 28th ECNP Congress: S364.
- Norbury R., Taylor M.J., Selvaraj S., Murphy S.E., Harmer C.J., Cowen P.J. (2009), *Short-term antidepressant treatment modulates amygdale response to happy faces*, „Psychopharmacol”, 206, 197–204.

- Norbury R., Mackay C.E., Cowen P.J., Goodwin G.M., Harmer C.J. (2008), *The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: An fMRI study*, „Molecular Psychiatry”, 13, s. 1011–1020.
- Serretti A., Calati R., Goracci A. i wsp. (2010), *Antidepressants in healthy subjects: What are the psychotropic/psychological effects?*, „European Neuropsychopharmacology”, 20, s. 433–453.
- Tse W.S., Bond A.J., (2002), *Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behavior*, „Psychopharmacology”, 161, s. 324–330.
- Yeomans D., Moncrieff J., Huws R. (2016), „*Psychofarmakologia swoistego leku*”: model farmakoterapii niezależnej od rozpoznania, „Medycyna Praktyczna Psychiatria”, 5, s. 7–18.
- Young S.N., Moskowitz D.S., Rot aan het M. (2014), *Possible role of more positive social behavior in the clinical effects of antidepressant drugs*, „Journal of Psychiatry & Neuroscience” 39, s. 60–65.

