

Związek między stosowaniem beta-blokerów a depresją — przegląd narracyjny

The association between beta-blocker use and depression — a narrative review

Kamila Tokarczyk¹, Karolina Sas¹, Magdalena Piegza^{1, 21}

¹Studenckie Koło Naukowe, Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

²Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Tarnowskie Góry

Summary

Depressive symptoms are increasingly observed in people with somatic diseases, while depression increases the likelihood of coronary heart disease and has a negative impact on its course. Due to the widespread use of beta-blockers in cardiovascular diseases and the increased likelihood of depressive symptoms in this group of patients, the impact of the use of beta-blockers on the frequency of induction or severity of depressive symptoms was analyzed. The focus was primarily on the central effect of beta blockers on mood, but the effect of their peripheral action was also taken into account. The issue was examined based on the most commonly used medications. More lipophilic substances penetrate the central nervous system to a greater extent than hydrophilic ones, usually leading to a higher incidence of depressive symptoms; however, this effect can vary depending on the study cited. It was noted that carvedilol, bisoprolol and propranolol did not induce depressive symptoms, unlike metoprolol, which in most studies showed a positive effect on the development or worsening of depressive symptoms. Based on the analysis of medical data, it was concluded that beta-blockers have no significant effect on the induction of depressive symptoms, or this effect is clinically insignificant, and selected groups of these drugs may prevent the induction of depression or reduce its symptoms. Moreover, a positive effect of beta-blockers on reducing the level of anxiety was noted, and it was emphasized that they may cause both fatigue and sleep disorders in patients using them.

Słowa kluczowe: beta-blokery, depresja, lęk

Key words: beta-blockers, depression, anxiety

Wstęp

Początki stosowania beta-adrenolityków przypadają na rok 1964, w którym to po raz pierwszy do leczenia hipertensji wprowadzono propranolol. W kolejnych latach wprowadzono należące do tej grupy leki o bardziej selektywnym działaniu na receptor beta [1]. Obecnie wspomniane produkty lecznicze są najczęściej stosowanymi lekami w terapii nadciśnienia tętniczego, ale również w niewydolności serca, chorobie wieńcowej oraz zaburzeniach rytmu serca [2]. W Polsce zatwierdzonych jest 11 beta-blokerów, spośród których najczęściej stosowane są bisoprolol, metoprolol oraz nebiwolol [3]. Z danych wynika, że w latach 2018–2020, beta-blokery stanowiły około 20–25% wszystkich przepisywanych leków przeciwnadciśnieniowych w Polsce [4].

Szacuje się, że w 2030 roku najczęściej diagnozowaną chorobą na świecie będzie depresja [5]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) informuje, że na zaburzenia depresyjne w 2023 roku cierpiało 280 mln osób na całym świecie, natomiast według raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce problem ten dotyczy około 1,2 mln pacjentów [6]. Depresja dotyka ludzi w każdym wieku. Wraz z wiekiem wzrasta częstość jej występowania. Po 50. roku życia dotyczy około 6% populacji [7].

Zwiększona częstość występowania zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów z nadciśnieniem jest dobrze udokumentowana w literaturze medycznej, a depresja stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej i pogarsza jej przebieg [8]. Przegląd systematyczny opracowany na podstawie analiz z udziałem osób chorych na chorobę niedokrwinną serca, przy uwzględnieniu osób po zawale mięśnia sercowego, wykazał, iż 15–20% badanych sygnalizowało podwyższony poziom depresji [9], a występowanie objawów depresyjnych w tej grupie pacjentów dwukrotnie zwiększało ryzyko ponownego wystąpienia zawału. Z kolei częstość występowania zaburzeń depresyjnych u osób po udarze kształtuje się na poziomie 20–80%, a ich rozwój przypada najczęściej na okres 3–6 miesięcy po stwierdzonym udarze mózgu [10]. Depresja zwiększa również trzykrotnie prawdopodobieństwo ponownego wystąpienia udaru, co zaobserwowano w badaniu prospektywnym, w którym przez okres 10 lat obserwowano chorych po udarze. U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi częstość występowania objawów depresyjnych wymagających leczenia jest większa niż w populacji ogólnej. Objawy te pogarszają przebieg choroby somatycznej i tym samym niekorzystnie wpływają na jej rokowanie [11]. W retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 6915 pacjentów objętych wielośrodkiem zintegrowanym systemem opieki zdrowotnej, u których w latach 2008–2014 zdiagnozowano zawał serca, u 1252 osób rozpoznano zaburzenia depresyjne. Podczas obserwacji wynoszącej średnio 2,6 roku stwierdzono, że u pacjentów z depresją nieleczonych beta-blokerem śmiertelność była wyższa niż u pacjentów bez objawów depresji. Jednak w przypadku stosowania beta-blokerów ryzyko zgonu ulegało istotnemu zmniejszeniu [12].

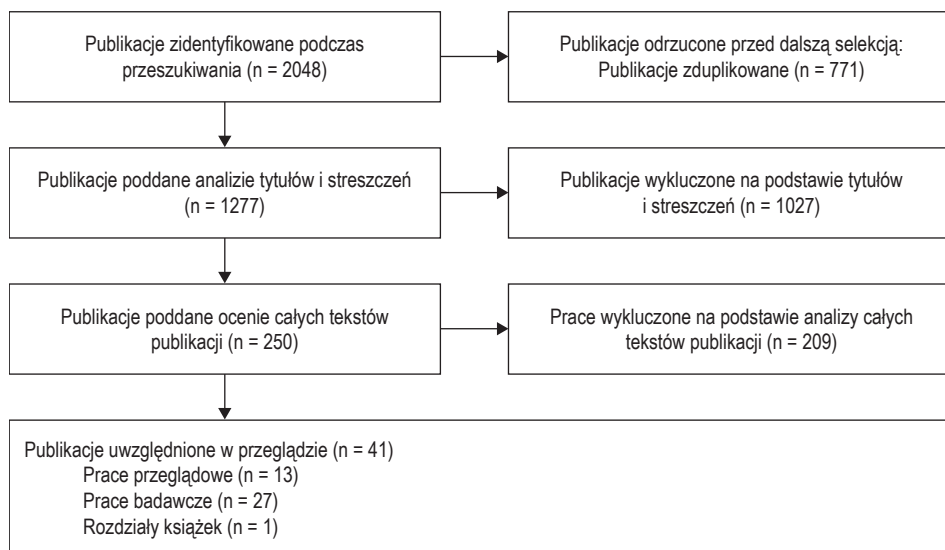
Beta-blokery, które są powszechnie stosowane w kardiologii, mają od dawna ugruntowaną pozycję w psychiatrii, szczególnie w redukowaniu objawów lęku oraz zmniejszaniu nasilenia niektórych objawów związanych z leczeniem psychiatrycznym. Autorki niniejszego opracowania podjęły próbę uporządkowania wiedzy na temat wpływu tych leków na stan emocjonalny chorych, mając na uwadze

często opisywany w literaturze negatywny lub niejasny wpływ beta-blokerów na nastrój i biorąc pod uwagę interdyscyplinarne stosowanie tych leków, zarówno w leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych jak i psychiatrycznych.

Cel i metoda

Celem niniejszego artykułu było zebranie oraz uporządkowanie wiedzy dotyczącej związku między stosowaniem beta-blokerów a rozwojem lub nasileniem objawów depresyjnych. Przeglądu publikacji dokonano w archiwum PubMed, National Institute of Mental Health oraz Google Scholar. W celu dokładnej analizy danych posłużono się frazami: „beta-blockers and depression”, „propranolol and depression”, „carvedilol and depression”, „metoprolol and depression”, „bisoprolol and depression”, „beta-blockers and central nervous system”. Opracowanie ma charakter przeglądu narracyjnego, który powstał od 5 listopada 2023 roku do 15 stycznia 2024 roku. Pod uwagę wzięto pełnotekstowe prace przeglądowe oraz badawcze w języku angielskim oraz polskim. Autorki pracy ostatecznie wybrały 41 pozycji (13 prac przeglądowych, 27 prac badawczych, 1 rozdział książki). Ponadto skorzystały z informacji podawanych na stronach NFZ i WHO, w celu przedstawienia możliwie obiektywnych danych statystycznych. Doбору prac dokonano zgodnie ze schematem PRISMA przedstawionym na rycinie 1 (Rycina 1).

Przy wyborze materiału do selekcji odrzucono pozycje, które nie dotyczyły bezpośrednio wpływu stosowania beta-blokerów na stan psychiczny. Ze względu na nowe doniesienia dotyczące opisywanego zagadnienia, analizy dokonano na podstawie danych z ostatnich 15 lat, natomiast publikacje z końca XX wieku, przytaczane w tym przeglądzie posłużyły jedynie autorkom za punkt odniesienia w kontekście zmieniającego się podejścia do roli beta-blokerów w psychiatrii. Badania wykonane pod koniec ubiegłego wieku stanowczo przemawiały za negatywnym wpływem wszystkich stosowanych beta-blokerów na stan psychiczny pacjenta oraz wskazywały na indukcję rozwoju depresji. Większość współczesnych informacji zaprzecza tej teorii, wskazując na brak lub niewielki negatywny wpływ wspomnianych leków na stan psychiczny pacjentów. Niektóre preparaty w sposób zauważalny oddziałują pozytywnie na stan psychiczny człowieka. W związku z tym, że ustalenie jednoznacznego stanowiska w zakresie wpływu beta-blokerów (rozpatrywanych jako grupa leków) na rozwój objawów depresyjnych wydaje się trudne, chociażby ze względu na różne właściwości farmakokinetyczne poszczególnych preparatów, zdaniem autorek niniejszego opracowania istnieje konieczność przeanalizowania rozważanego problemu w odniesieniu do każdego, powszechnie stosowanego leku z tej grupy z osobna.



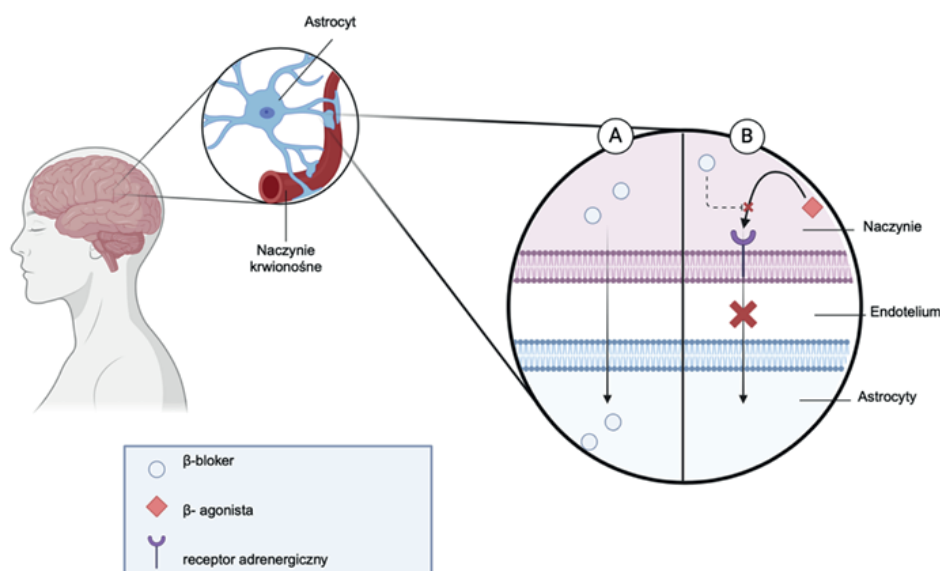
Rycina 1. Diagram przedstawiający selekcję publikacji naukowych, które zostały włączone do przeglądu narracyjnego

Obwodowy i ośrodkowy mechanizm działania beta-blokerów

Cojocariu [13] zaproponował klasyfikację beta-blokerów dotyczącą skłonności cząsteczek leku do rozpuszczania w tłuszczach (lipofilności) i wodzie (hydrofilności), co łączył ze skutkami neuropsychiatrycznymi. Do pierwszej podgrupy o wysokiej lipofilności zaliczył: propranolol, tymolol, pindolol i penbutolol. Oddzielną podgrupę o umiarkowanej lipofilności stanowią m.in. metoprolol, bisoprolol, nebiwolol i karwedilol, acebutolol, betaksolol. Ostatnia, trzecia podgrupa zawiera beta-blokery hydrofilowe lub te o niskiej lipofilności: labetalol, atenolol, esmolol, sotalol, karteolol, nadolol.

Zgodnie z innym schematem [14], beta-blokery zostały podzielone na trzy podgrupy, w zależności od wpływu na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na: kardioselektywność, charakter lipofilny leku oraz wewnętrzną aktywność sympatykomimetyczną. Substancje lipofilne przechodzą przez barierę krew–mózg z różną wydajnością, w zależności od wielkości leku. Im mniejsza jest cząsteczka lipofilna, tym wydajniej pokonuje tę barierę a transport odbywa się na drodze dyfuzji, natomiast w przypadku transcytozy, beta-bloker hamuje przyłączanie beta-agonisty do receptora adrenergicznego blokując jego transport do astrocytów [15] — patrz Rycina 2.

Leki beta-adrenolityczne, które mają własności lipofilne, łatwo przenikają do OUN powodując zmęczenie, ból głowy, bezsenność oraz spowolnienie. Mogą też powodować objawy parkinsonowskie oraz zwiększać liczbę upadków. Do tej grupy należą metoprolol oraz propranolol. Grupa leków hydrofilowych nie przenika lub przedostaje się w bardzo niewielkiej ilości przez barierę krew–mózg [16]. Działanie



Rycina 2. Transport beta-blokerów w OUN. A — dyfuzja wysoko lipidowych beta-blokerów, B — transcytoza za pośrednictwem receptorów beta-adrenergicznych (rycina stworzona z wykorzystaniem BioRender.com).

na ośrodkowy układ nerwowy może być w tym przypadku wywołane przez indukcję uwalniania cząsteczek sygnalizujących w podwzgórzu. Dowiedziono, że małe dawki hydrofilowego atenololu i nadololu są w stanie indukować uwalnianie NO, a duże dawki tych substancji powodują gwałtowny wzrost uwalniania H_2O_2 w podwzgórzu [17]. Kolejnym sposobem oddziaływania beta-adrenolityków na OUN jest mechanizm wazodylatacji. Takie działanie wykazują karwedilol i nebiwolol, które wpływają korzystnie na pracę mózgu przez poprawę jego ukrwienia [8].

Z kolei mechanizm obwodowy opiera się przede wszystkim na działaniu na serce w sposób inotropowy ujemny oraz zmniejszający częstość jego skurczów, powodując w ten sposób obniżenie rzutu serca. Dodatkowo wykazano, iż działanie antagonistyczne na receptor beta 1 w układzie renina-angiotensyna komórek przykłębuszkowych zmniejsza jego aktywność, tym samym obniżając ciśnienie tętnicze krwi. Mimo wspólnego, wyżej opisanego mechanizmu beta-blokerów, leki te wykazują różnice farmakodynamiczne polegające na zróżnicowanej selektywności wobec receptora adrenergicznego. Do pierwszej generacji należą nieselektywne beta-blokery w stosunku do receptora beta1 oraz beta 2, drugą generację tworzą preparaty wykazujące większą selektywność wobec receptora beta 1 w stosunku do beta 2, natomiast trzecia generacja to leki wykazujące właściwości wazodylatacyjne. Mechanizm wazodylatacyjny obejmuje hamujące działanie na receptor alfa 1 oraz aktywujące na receptor adrenergiczny beta 3, co w konsekwencji wzmacnia wytwarzanie tlenku azotu (II) [18].

Stosowanie beta-blokerów, a ryzyko wystąpienia depresji

Mimo powszechnie panującego przekonania, że beta-blokery przyczyniają się do występowania objawów depresyjnych, już w 1989 roku ukazała się praca, w której zalecano leczenie depresji i zespołu stresu pourazowego (PTSD) tymi lekami [19]. Późniejsza metaanaliza z 2002 roku, obejmująca 35 tys. osób oraz odnosząca się do badań publikowanych w latach 1966–2001 nie przedstawiała powiązania beta-blokerów ze znaczącym, bezwzględnym, rocznym wzrostem zgłaszanych objawów depresyjnych [20]. W ostatnich latach powstało również więcej artykułów wskazujących na brak powiązania pomiędzy stosowaniem beta-blokerów a występowaniem depresji [21] lub z powodu niedostatecznych danych, na brak jednoznacznego stanowiska dotyczącego tego zagadnienia [22]. Przedstawiane poniżej najnowsze doniesienia pozwolą, zdaniem autorek niniejszego opracowania, przybliżyć czytelnikowi aktualne stanowisko dotyczące związku tych często stosowanych w praktyce leków z indukowaniem bądź nasileniem występujących już wcześniej objawów depresyjnych.

Ringoir i wsp. [23] przebadali pacjentów z nadciśnieniem tętniczym objętych opieką podstawową, bez przebytego zawału mięśnia sercowego, leczonych lipofilowymi beta-blokerami oraz niepoddanych takiemu leczeniu. 46% osób nie przyjmujących beta-blokerów i 35% pacjentów stosujących te leki uzyskało wyniki w kwestionariuszu zdrowia pacjenta (PHQ-9) świadczące o braku objawów zaburzeń depresyjnych. Ponadto wykazano, że osoby stosujące lipofilne beta-blokery prezentowały zwiększone nasilenie objawów depresyjnych [23].

Badanie przeprowadzone wśród pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej, w którym oceniano zależność między terapią beta-blokerami, a zmniejszeniem nasilenia symptomów depresyjnych wykazało, iż ryzyko wystąpienia objawów depresyjnych 12 miesięcy po zabiegu było mniejsze w grupie stosującej beta-blokery i dodatkowo mniejsze dla pacjentów stosujących większe dawki leku. W analizach statystycznych nie został uwzględniony potencjalny wpływ rodzaju beta-adrenolityku (tj. hydrofilowego czy lipofilowego), ponieważ większość (89%) pacjentów stosowała lipofilowy beta-bloker. Na podstawie wartości procentowych wykazano, że osoby stosujące lipofilowe beta-blokery częściej doświadczały objawów depresyjnych w porównaniu z osobami stosującymi hydrofilne beta-blokery (odpowiednio 16,0% w porównaniu z 8,0% na początku badania i 10,3% w porównaniu z 4,0% po 12 miesiącach od zabiegu) [24]. Za takimi samymi wnioskami przemawiają też badania dotyczące chorych na cukrzycę, dializowanych, przyjmujących beta-blokery [25].

Badanie dotyczące 3470 pacjentów z ostrym zawałem serca, którzy w chwili przyjęcia do szpitala nie przyjmowali beta-blokerów, polegało na porównaniu nasilenia objawów depresyjnych w grupie, która rozpoczęła leczenie beta-adrenolitykiem (91,9%) z pacjentami, którzy nie otrzymali tego leczenia (8,1%) [26]. W tym celu wykorzystano skalę PHQ-8 (Personal Health Questionnaire Depression Scale), składającą się z 8 pytań, w której większa punktacja koreluje ze wzrostem nasilenia objawów depresyjnych [27]. Początkowo wyniki były wyższe u pacjentów nie przyjmujących beta-blokerów, natomiast powtórzone później badania wykazały spadek wyników średnio o 1,16 pkt — w grupie otrzymującej beta-bloker i 1,71 pkt w grupie bez beta-

-blokera [26]. Takie wyniki świadczą o nieznacznym wpływie terapii beta-blokerami na objawy depresyjne w grupie badanej. Należy jednak podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów przyjmowała hydrofilowy (zdaniem autorów) metoprolol, dlatego sami autorzy badania zwracają uwagę na to, że przy zastosowaniu lipofilowych beta-blokerów wyniki badań mogłyby się różnić.

Analiza jednoczynnikowa leczenia beta-blokerami pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem nie wykazała istotnego powiązania terapii z objawami lęku i depresji. W badaniu tym brało udział 429 pacjentów, którzy byli oceniani Szpitalną Skalą Lęku i Depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) i Kwestionariuszem Obaw Pacjenta (ang. Involvement Evaluation Questionnaire — IEQ), a 80% z nich zostało objętych terapią jednym z wymienionych beta-blokerów: bisoprololem, metoprololem, karwedilolem, sotalolem lub nebiwololem [28].

Stosowanie beta-blokerów a działania niepożądane

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie opisującej działania niepożądane podczas terapii beta-adrenolitykami stwierdzono, że, mimo iż depresja była najczęściej zgłaszanym psychiatrycznym zdarzeniem niepożądanym, nie występowała ona częściej w grupie otrzymującej lek niż w grupie przyjmującej placebo (iloraz szans (OR) wynosił 1,02). Ponadto stosowanie beta-blokerów nie było powiązane z odstawieniem leku z powodu depresji (OR 0,97), przy czym w 79% ocenianych badań ryzyko stroniczości uznano za wysokie [29]. W klinicznych badaniach kontrolnych z 2022 roku odnotowano jedynie wzrost wystąpienia objawów depresyjnych w przypadku krótkotrwałego stosowania dowolnego beta-blokeru. Długotrwałe stosowanie leku nie wiązało się z ryzykiem depresji w porównaniu z sytuacją, w której nigdy nie stosowano tych leków [30].

W przeprowadzonym przez T.G. Rimera randomizowanym badaniu przy użyciu podwójnej ślepej próby dotyczącym działań niepożądanych beta-blokerów, najczęściej zgłaszane oraz będące głównym powodem przerwania badania było zmęczenie. Autorzy badania uznali zaburzenia snu za objawy, które mogą występować częściej podczas stosowania beta-blokerów, natomiast nastrój depresyjny odnotowywano niezależnie od stosowanych leków, co sugeruje brak wpływu beta-blokerów na częstość występowania depresji. Dodatkowo, w powyższym badaniu beta-adrenolityki zostały uznane za czynnik zmniejszający częstość występowania lęku u pacjentów. Otrzymane wyniki zostały przedstawione w Tabeli 1 [29].

Metaanaliza dokonana przez Andrate i wsp. obejmowała badania odnośnie do przyjmujących beta-blokery zarówno ze wskazań kardiologicznych, najczęściej nadciśnienia tętniczego (197 badań), zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca i dławicy piersiowej, jak i wskazań innych niż sercowo-naczyniowe, do których najczęściej należała migrena. Na podstawie danych ustalono zwiększone ryzyko występowania niezwyklej snów w grupie przyjmującej beta-blokery w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, co w połączeniu ze zgłaszanym zmęczeniem może być błędnie interpretowane jako objawy przynależne zespołowi depresyjnemu, tworząc nieprawidłowy związek przyjmowania beta-blokerów z ryzykiem wystąpienia depresji

[31]. Innym wyjaśnieniem owej korelacji jest fakt, iż beta-blokery są powszechnie stosowane przez pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, a u takich osób występuje podwyższone ryzyko wystąpienia depresji [8, 32].

Tabela 1. Częstość występowania objawów depresyjnych i innych psychiatrycznych symptomów podczas terapii beta-blokerami w podwójnie ślepej próbie randomizowanego kontrolnego badania klinicznego.

Opracowanie własne na podstawie streszczenia graficznego pozycji [29].

Możliwe rzadsze	Brak wpływu	Możliwie częstsze	Prawdopodobnie częstsze
Uczucie lęku	Nastroj depresyjny	Bezsenna	Zmęczenie
	Senność	Marzenia sennie	
	Utrata apetytu	Zaburzenia snu	
	Upośledzenie pamięci		
	Utrata libido		
	Drażliwość		

W kolejnym badaniu oceniającym wpływ 4 klas leków przeciwnadciśnieniowych (w tym beta-blokerów) na współczynnik ryzyka wystąpienia depresji, wykazano, że pacjenci korzystający z leczenia badanymi preparatami mieli wyższe współczynniki w stosunku do chorych nie stosujących wspomnianych leków. Uwidacznia to zwiększone ryzyko wystąpienia depresji w całej grupie badanych, czyli chorujących na nadciśnienie tętnicze, inne choroby sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe. Mimo to spośród 41 badanych leków wyróżniono 15 substancji powiązanych ze zmniejszoną częstością występowania objawów depresji. Do tej grupy zaliczono 4 leki z grupy beta-blokerów: propranolol, atenolol, bisoprolol i karwedilol [33]. Z kolei metaanaliza dotycząca pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego antagonistami kanałów wapniowych, antagonistami angiotensyny, beta-blokerami i lekami moczopędnymi wykazała istotny wpływ na ryzyko wystąpienia depresji jedynie pierwszej z wymienionych grup leków. Pozostałe grupy, w tym beta-blokery, wykazały nieznaczny związek z częstością występowania zaburzeń depresyjnych. Jedynie porównanie pacjentów stosujących beta-blokery z pacjentami przyjmującymi leki moczopędne wskazało na zwiększone ryzyko depresji w tej pierwszej grupie (OR 1,53) [34].

Propranolol jako lek zabezpieczający przed indukcją depresji

Dotychczasowe dane dotyczące związku propranololu z objawami depresji wskazywały na indukcję oraz pogłębianie objawów depresyjnych u osób stosujących ten lek [35]. Doniesienia z ostatniej dekady sugerują jednak, że stosowanie propranololu wiąże się z niewielkim ryzykiem depresji, a w niektórych przypadkach może jej zapobiegać, wskazując dodatkowo na jego działanie przeciwlękowe i wspomagające w leczeniu zespołu stresu pourazowego (PTSD). Inne publikacje podkreślają z kolei plejotropowość działania leku [36].

W badaniu tym sprawdzano, czy doraźne leczenie propranololem zapobiega występowaniu zespołu stresu pourazowego (PTSD), lęku i depresji u dzieci hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii pediatrycznej z powodu dużych oparzeń. Badacze postawili hipotezę, że częstość występowania zespołu stresu pourazowego, lęku i depresji będzie znacznie mniejsza w grupach przyjmujących propranolol niż w grupach nieprzyjmujących propranololu. W badaniu udział wzięły 202 osoby, z czego 89 przyjmowały propranolol, a 113 znajdowało się w grupie kontrolnej. Średnia powierzchnia ciała, która uległa poparzeniu wynosiła ok. 56,4%, a dawka przyjmowanego propranololu stanowiła $3,64 \pm 3,19$ mg/kg m.c. na dobę, natomiast średnia długość leczenia mieściła się w granicach $26,5 \pm 19,8$ dnia. Badanie wykonano 7 lat po incydencie poparzenia. W grupie badanych przyjmujących propranolol, częstość rozpowszechnienia zespołu stresu pourazowego wynosiła 3,5%, natomiast w grupie kontrolnej – 7,2%. Zaobserwowano, że dzieci z zespołem stresu pourazowego były bardziej narażone na zapadalność na depresję, w porównaniu z dziećmi poparzonymi, które nie wykazywały cech PTSD [37].

W 2022 roku wykonano badanie kliniczno-kontrolne z udziałem 237 410 pacjentów, z czego połowa zgłaszała występowanie incydentów depresji w przeszłości, natomiast pozostała część stanowiła grupę kontrolną. Pacjenci w ciągu roku poprzedzającego badanie nie zgłaszali objawów lęku, poczucia stresu czy obniżenia samopoczucia. Wśród pacjentów stosujących propranolol krótkoterminowo zauważono zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju zespołu depresyjnego, jednak j tylko w grupie osób z problemami psychiatrycznymi, w której iloraz szans ryzyka wystąpienia depresji (aOR) stanowił 6,33. Jednocześnie zaobserwowano, że ryzyko zachorowania na zaburzenia depresyjne u osób stosujących lek ze względu na choroby sercowo-naczyniowe było nieznacznie zwiększone (aOR – 1,44). Autorzy wyraźnie podkreślili, że znaczny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia depresji obejmował pacjentów mających objawy neuropsychiatryczne w przeszłości, i na tej podstawie nie można wnioskować o wyraźnym związku przyczynowo-skutkowym między stosowaniem beta-blokerów a depresją [30].

Kolejny projekt badawczy dotyczył 312 chorych w wieku od 22 do 59 lat z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym przyjmujących propranolol w dawce od 80 do 400 mg/dobę przez okres jednego roku. Nie zaobserwowano predyspozycji do rozwoju objawów depresji u tych osób. Oceny parametrów depresji dokonano na podstawie kwestionariuszy na początku terapii oraz po roku od jej rozpoczęcia. W grupie 75 osób leczonych beta-blokerami, w tym połowie leczonej propranololem, zauważono natomiast poprawę jakości życia oraz lepszą wydajność pracy, odnotowano jednak dysfunkcję seksualną. W powyższej analizie nie stwierdzono negatywnego wpływu propranololu na funkcjonowanie emocjonalne i poznawcze u osób z nadciśnieniem tętniczym [38].

W przeglądzie publikacji przeprowadzonym w Rumunii zaobserwowano związek między stosowaniem propranololu, a depresją u osób w podeszłym wieku. Zauważono, że u osób leczonych beta-blokerem, częstość stosowania leków przeciwdepresyjnych jest dużo większa w porównaniu do pacjentów nie stosujących propranololu. Prawdopodobna przyczyna bezsenności u tych pacjentów jest spowodowana hamującym wpływem beta-blokerów na paradoksalną fazę snu (REM). Z kolei badanie na 312

pacjentach po roku stosowania propranololu nie wykazało zwiększonego ryzyka wystąpienia depresji. W innych publikacjach zaobserwowano, że istnieją czynniki predykcyjne wystąpienia depresji, a w szczególności: płeć żeńska, objawy lęku oraz stosowanie nieselektywnych beta-blokerów. Zauważono, że na efekt niepożądany beta-blokerów wpływ ma nie tylko rodzaj stosowanego preparatu, ale także dawkowanie, które powinno być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta [13].

Ciekawe informacje zawarte są w opublikowanym 12 lat temu artykule odnoszącym się do cyklu publikacji na temat wzajemnych zależności między stosowaniem beta-blokerów i występowaniem depresji. W większości z przeanalizowanych 22 badań, na których opiera się ta metaanaliza powtarzał się specyficzny wzorzec publikacji. Po każdym badaniu, które przedstawiło istotne statystycznie wyniki, następowało kilka innych, które obalały poprzednie ustalenia. Dotyczyło to badań przekrojowych, badań podłużnych i metaanaliz, a także innych, odnoszących się bezpośrednio do działania beta-blokerów jako grupy leków, samego propranololu oraz nieselektywnych beta-blokerów na częstość występowania objawów depresyjnych [39].

Należy wspomnieć, iż badacze dużo uwagi poświęcają wpływie tej grupy leków na funkcjonowanie gryzoni. Szczególne miejsce wśród tych preparatów zajmuje właśnie propranolol, któremu poświęcone jest badanie przeprowadzone przez Zaidi i wsp. [36]. Podczas badania na szczurach, w którym przez 36 dni zwierzęta dostawały 50 mg/kg/dobę propranololu, przeprowadzono testy zachowań pod kątem występowania lęku, objawów złego samopoczucia, zdolności uczenia się, w tym zapamiętywania, a także interakcji społecznych. Szczury nie przyjmujące propranololu wykazywały stany lękowe oraz obniżony nastrój, natomiast osobniki przyjmujące ten beta-bloker nie wykazywały tych cech. Zaobserwowano znacząco niższą skuteczność propranololu wśród osobników z cechami stresu pourazowego, dlatego badacze rekomendowali działanie prewencyjne, polegające na podaniu propranololu przed wydarzeniami, które mogą mieć negatywne konsekwencje na stan psychiczny szczurów [36].

Pozostałe beta-blokery i ich wpływ na objawy depresyjne

W niniejszej części pracy autorki dokonały przeglądu badań naukowych, w których podawano metoprolol, bisoprolol oraz karwedilol. Wyżej wymienione leki wraz z propranololem i nebiwolem są najczęściej stosowanymi substancjami w praktyce lekarskiej, dlatego też poniższe podrozdziały zostały poświęcone tym preparatom.

1. Metoprolol

Chińscy badacze oceniali wpływ metoprololu na występowanie objawów depresji w grupie kobiet i mężczyzn (154 pacjentów) z przewlekłą niewydolnością serca w III i IV klasie skali NYHA (New York Heart Association) [40]. Zastosowano tabletki o powolnym uwalnianiu metoprololu w dawce 23,74 mg lub 47,5 mg co 7 dni. Oceny dokonano w skali HADS co 3 miesiące od początku leczenia przez okres jednego roku. Co ciekawe, w przypadku mężczyzn stwierdzono wyższe wyniki w skali HADS w porównaniu z kobietami dla podskali depresji w pierwszym pomiarze. Już po 3 miesiącach

zaobserwowano nasilenie objawów depresyjnych, natomiast uczucie lęku zmniejszyło się niezależnie od płci. Stwierdzono wzrost wartości w skali HADS z czasem w porównaniu do średnich wartości wyjściowych w kontekście występowania objawów depresji z $9,32 \pm 2,95$ do $10,27 \pm 2,82$ u mężczyzn i z $7,87 \pm 2,15$ do $8,83 \pm 2,67$ u kobiet. W tym samym badaniu wpływ metoprololu na objawy depresji był istotnie wyższy u mężczyzn po 3 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową ($62,58 \pm 8,92$ do $60,19 \pm 6,50$). Z powyższych danych można wyciągnąć wniosek, iż metoprolol wpływa pozytywnie na indukcję depresji, lecz w różnym zakresie w zależności od płci. Zaobserwowano bowiem, że pod względem psychologicznym mężczyźni i kobiety odmiennie reagują na ten lek [40]. Z kolei wyniki wcześniej opublikowanego badania wskazywały, że leczenie metoprololem istotnie pogłębia objawy depresji i wypalenia zawodowego, jednak redukuje natężenie lęku niezależne od obniżenia wartości tętna u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z klinicznie zdiagnozowanymi zaburzeniami nastroju [41]. W przedstawionych powyżej chińskich badaniach zauważono, że metoprolol zwiększa częstość występowania depresji, ponieważ nasila objawy depresyjne niezależnie od płci, natomiast obniża poziom lęku, co powinno mieć istotne implikacje kliniczne przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu tego leku u osób z istniejącą już depresją lub predysponowanych do jej wystąpienia.

2. Bisoprolol

W oddziale neurologii Narodowego Szpitala Uniwersyteckiego w Seulu przeprowadzono badania u 59 pacjentów z tachykardią ortostatyczną, których zakwalifikowano odpowiednio do grupy przyjmującej bisoprolol lub propranolol [42]. Pacjenci nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych. W badaniach kontrolnych wykonanych po jednym i trzech miesiącach wykazano mniejsze natężenie objawów depresyjnych mierzonych w skali Becka w obu badanych grupach oraz brak istotnych różnic pomiędzy tymi grupami w natężeniu objawów depresyjnych. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w zmniejszonej częstości występowania depresji w zależności od stosowania propranololu oraz bisoprololu [42].

W kolejnej analizie przeprowadzonej u pacjentów z niewydolnością serca zbadano wpływ bisoprololu i karwedilolu na nasilenie objawów depresji u tych osób. W grupie badanej udział wzięły osoby powyżej 65 roku życia. 292 osoby przyjmowały bisoprolol, a 297 karwedilol. Zaobserwowano znaczną redukcję ciężkości objawów depresyjnych po zastosowaniu tych preparatów u wszystkich starszych pacjentów biorących udział w projekcie [43]. Powyższa analiza wskazuje na obniżenie częstości występowania depresji podczas stosowania bisoprololu i karwedilolu.

W literaturze obecnych jest niewiele prac odnoszących się do wpływu bisoprololu na indukcję depresji, natomiast wszystkie powyższe publikacje jednoznacznie potwierdzają korzystny wpływ stosowania leku na zmniejszoną częstość występowania epizodów depresyjnych.

3. Karwedilol

Jednym z ważniejszych badań dotyczących wpływu karwedilolu na zaburzenia depresyjne było badanie na myszach, w którym oceniono wpływ tego leku na ryzyko rozwoju depresji. Zwierzęta poddano przewlekłemu, nieprzewidywalnemu czynnikowi stresowemu przez 21 dni. Między 15 a 22 dniem eksperymentu podawano doustnie 5 lub 10 mg/kg m.c. karwedilolu. W 22. dniu oceniano zachowanie myszy, zwracając szczególną uwagę na zdolności lokomocyjne, zachowania depresyjne, a także interakcje społeczne oraz na pamięć roboczą. Poziom nasilenia objawów depresyjnych u myszy jest badany testem zawieszenia za ogon, w którym mierzony jest czas ich bezruchu. Obserwuje się korelację między wydłużeniem czasu bezruchu zawieszonego osobnika, a zaawansowanym poziomem depresji. Wypreparowano korę przedczołową oraz hipokamp myszy w celu oceny czynnika oksydacyjnego i neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego [44]. Przed podaniem leku zaobserwowano zmniejszenie liczby czynności higienicznych oraz ich opóźnienie. Zauważalne były deficyty pamięci oraz zachowań społecznych, które ustąpiły po podaniu leku. Przewlekły stres wpłynął na zmniejszenie stężenia glutationu w hipokampie, natomiast podanie karwedilolu spowodowało wzrost glutationu. Zauważono również podobną zależność dotyczącą neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego oraz czynnika oksydacyjnego. Na tej podstawie stwierdzono działanie przeciwdepresyjne oraz przeciwutleniające karwedilolu u myszy [45].

W poniższym badaniu karwedilol stosowany u pacjentów z rumieniem w przebiegu trądzika różowatego, poprzez znaczną redukcję poziomu lęku i objawów depresyjnych przyczynił się do złagodzenia objawów skórnych, szczególnie u osób do 30 roku życia. W badaniu wzięło udział 156 pacjentów, przyjmujących 5 mg leku przez 10 tygodni, a oceny parametrów depresji i lęku dokonano za pomocą skali samooceny PSA (Patient Self-Assessment) oraz kwestionariusza lęku uogólnionego GAD-7 [46].

Podsumowanie

Największa grupa chorych przyjmujących beta-blokery to pacjenci leczeni z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W tej grupie występuje większe rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych niż w populacji ogólnej. Przytaczane powyżej wyniki badań na temat wpływu tych leków na objawy depresyjne często nie były jednoznaczne, różniły się w zależności od grupy badanej oraz właściwości farmakokinetycznych użytego w badaniu leku z grupy beta-adrenolityków. Te należące do grupy o wysokiej lipofilności, z wyjątkiem propranololu wykazywały większy wpływ na prawdopodobieństwo występowania depresji w większości przedstawionych badań.

Leki takie jak bisoprolol i karwedilol nie wykazywały negatywnego wpływu na nastrój. Ponadto badania dotyczące bisoprololu niejednoznacznie wskazywały na jego efekt zmniejszający natężenie objawów depresyjnych. Z kolei metoprolol, mimo swojego hydrofilowego charakteru, uznawany jest, w większości badań z ostatnich lat, za lek mogący wywoływać objawy depresji.

Zaburzenia depresyjne diagnozuje się poprzez badanie kliniczne, a skale psychopatologiczne stanowią uzupełnienie badania lekarskiego, dlatego niezwykle trudna jest

ocena objawów depresji w sposób obiektywny na podstawie tylko tych skal. Ponadto dodatkową trudność w porównywaniu badań stanowi mnogość dostępnych skal wykonywanych w pracach naukowych, które czasami znacząco różnią się między sobą, uniemożliwiając rzetelne prowadzenie analiz danych pochodzących z różnych źródeł.

Na podstawie całości omawianej powyżej literatury należy przyjąć, i autorki niniejszego opracowania skłaniają się ku takiemu stanowisku, że beta-blokery w większości nie mają wpływu na indukowanie objawów depresyjnych lub ten wpływ jest nieistotny z punktu widzenia klinicznego. Redukują natomiast poziom lęku, akatyzyę oraz drżenie, mogą jednak powodować u pacjentów zmęczenie a także przyczyniać się do występowania u nich zaburzeń snu.

Piśmiennictwo

1. Prichard BN, Gillam PM. *Use of propranolol in treatment of hypertension*. Br. Med. J. 1964; 2(5411): 725–727.
2. Dézsi CA, Szentes V. *The real role of β -blockers in daily cardiovascular therapy*. Am. J. Cardiovasc. Drugs 2017; 17(5): 361–373.
3. <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienrowa/leczenie/62378,beta-blokery>
4. Główny Urząd Statystyczny (GUS) – raporty dotyczące zdrowia publicznego i stosowania leków w Polsce, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/sprzedaz-lekow-na-recepte-w-2022-roku,29,1.html>
5. <https://www.gov.pl/web/wsse-krakow/swiatowy-dzien-walki-z-depresja-2021>
6. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-oddzialow/depresja-wiecej-niz-smutek-sroda-z-profilaktyka-w-ow-nfz,590.html>
7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
8. Pivato CA, Chandiramani R, Petrovic M. *Depression and ischemic heart disease*. Int. J. Cardiol. 2022; 364: 9–15.
9. Barańska I, Wróbel A. *The relationship between the occurrence of coronary heart disease and depression — a literature review*. Med. Og. Nauk Zdr. 2018; 24(1): 59–64. DOI: 10.26444/monz/86586.
10. Wysokiński A. *Post-stroke depression*. Psychiatr, Psychol, Klin. 2016; 16(3): 171–175. DOI:10.15557/PiPK.2016.0024
11. Collazos-Perdomo D, Ramirez-Ramos CF, Torres de Galvis MY, Correas-Orozco L, Ramirez-Mendez D, Castilla Agudelo GA. *Association between major depression and arterial hypertension in a Colombian population*. Hipertens. Riesgo. Vasc. 2020; 37(4): 162–168.
12. Kim C, Duan L, Phan DQ, Lee MS. *Frequency of utilization of beta blockers in patients with heart failure and depression and their effect on mortality*. Am. J. Cardiol. 2019; 124(5): 746–750.
13. Cojocariu SA, Maștaleru A, Sascău RA, Stătescu C, Mîtu F, Leon-Constantin MM. *Neuropsychiatric consequences of lipophilic beta-blockers*. Medicina (Kaunas). 2021; 57(2): 155.
14. Filipiak KJ, Sokółski M. *Leki beta-adrenolityczne – klasyfikacja i wskazania terapeutyczne*. Choroby Serca i Naczyn 2017; 14(5): 291–293.
15. Bradley K, Lawther SK, Hari K. *Blood–brain barrier*. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 2011; 11(4): 128–132.

16. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H i wsp. *Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers*. Eur. Heart J. 2004; 25(15): 1341–1362.
17. Laurens C, Abot A, Delarue A, Knauf C. *Central effects of beta-blockers may be due to nitric oxide and hydrogen peroxide release independently of their ability to cross the blood-brain barrier*. Front Neurosci. 2019; (13): 33.
18. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. *Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability*. Curr. Hypertens. Rev. 2019; 15(1): 22–31.
19. Turner P. *Therapeutic uses of beta-adrenoceptor blocking drugs in the central nervous system in man*. Postgrad. Med. J. 1989; 65(759): 1–6.
20. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. *Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction*. JAMA 2002; 288(3): 351–357.
21. Tao SH, Ren XQ, Zhang LJ, Liu MY. *Association between common cardiovascular drugs and depression*. Chin. Med. J. (Engl). 2021; 134(22): 2656–2665.
22. Molero Y, Kaddoura S, Kuja-Halkola R, Larsson H, Lichtenstein P, D’Onofrio BM i wsp. *Associations between β -blockers and psychiatric and behavioural outcomes: A population-based cohort study of 1,4 million individuals in Sweden*. PLoS Med. 2023; 20(1): e1004164.
23. Ringoir L, Pedersen SS, Widdershoven JW. *Beta-blockers and depression in elderly hypertension patients in primary care*. Fam. Med. 2014; 46(6): 447–453.
24. Battes LC, Pedersen SS, Oemrawsingh RM, van Geuns, RJ, Al Amri I, Regar E i wsp. *Beta blocker therapy is associated with reduced depressive symptoms 12 months post percutaneous coronary intervention*. J. Affect. Disord. 2012; 136(3): 751–757.
25. Lengton RW, Schouten R, Nadort E, van Rossum EF, Dekker FW, Siegert CE i wsp. *Association between lipophilic beta-blockers and depression in diabetic patients on chronic dialysis*. Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. DOI: 10.1177/11795514221119446.
26. Ranchord AM, Spertus JA, Buchanan DM, Gosch KL, Chan PS. *Initiation of β -blocker therapy and depression after acute myocardial infarction*. Am. Heart J. 2016; (174): 37–42.
27. Gómez-Gómez I, Benítez I, Bellón J. *Utility of PHQ-2, PHQ-8 and PHQ-9 for detecting major depression in primary health care: a validation study in Spain*. Psychol. Med. 2023; 53(12): 5625–5635.
28. Hoogwegt MT, Kupper N, Theuns DAMJ, Jordaens L, Pedersen SS. *Beta-blocker therapy is not associated with symptoms of depression and anxiety in patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator*. Europace 2012; 14(1): 74–80.
29. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, Schäfer MS, Mangelsen E, Fürtig A i wsp. *Do β -blockers cause depression? Systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during β -blocker therapy* Hypertension 2021; 77(5): 1539–1548. [published correction appears in Hypertension. 2022 Mar;79(3):e72]
30. Bornand D, Reinau D, Jick SS, Meier CR. *B-blockers and the risk of depression: A matched case-control study*. Drug Saf. 2022; 45(2):181–189.
31. Andrade C. *β -blockers and the risk of new-onset depression: meta-analysis reassures, but the jury is still out*. J. Clin. Psychiatry 2021; 82(3): 21f14095.
32. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S i wsp. *Association between depressive symptoms and incident cardiovascular diseases*. JAMA. 2020; 324(23): 2396–2405.
33. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. *Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study*. Hypertension 2020; 76(4): 1263–1279.

34. Li Y, Fan Y, Sun Y, Alolga RN, Xiao P, Ma G. *Antihypertensive drug use and the risk of depression: a systematic review and network meta-analysis*. Front Pharmacol. 2021; 12: 777987.
35. Patten SB. *Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials*. Can. J. Psychiatry 1990; 35(3): 257–259.
36. Zaidi S, Atrooz F, Valdez DI. *Protective effect of propranolol and nadolol on social defeat-induced behavioral impairments in rats*. Neurosci. Lett. 2020; 725: 134892.
37. Rosenberg L, Rosenberg M, Sharp S, Thomas CR, Humphries HF, Holzer CE i wsp. *Does acute propranolol treatment prevent posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression in children with burns?* J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2018; 28(2): 117–123.
38. Pérez-Stable EJ, Halliday R, Gardiner PS, Baron RB, Hauck WW, Acree M i wsp. *The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension*. Am. J. Med. 2000; 108(5): 359–365.
39. Luijendijk HJ, Koolman X. *The incentive to publish negative studies: how beta-blockers and depression got stuck in the publication cycle*. J. Clin. Epidemiol. 2012; 65(5): 488–492.
40. Wu L, Zhang Q, Shu Q, Zhang R, Meng Y. *Sex-dependent changes in physical, mental, and quality of life outcomes in metoprolol-treated Chinese chronic heart failure patients*. Medicine (Baltimore) 2019; 98(50): e18331.
41. Liu X, Lou X, Cheng X, Meng Y. *Impact of metoprolol treatment on mental status of chronic heart failure patients with neuropsychiatric disorders*. Drug Des. Devel. Ther. 2017; 11: 305–312.
42. Moon J, Kim DY, Lee WJ, Lee HS, Lim JA, Kim TJ i wsp. *Efficacy of propranolol, bisoprolol, and pyridostigmine for postural tachycardia syndrome: a randomized clinical trial*. Neurotherapeutics 2018; 15(3): 785–795.
43. Scherer M, Düngen HD, Inkrot S, Tahirović E, Lashki DJ, Apostolović S i wsp. *Determinants of change in quality of life in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly (CIBIS-ELD)*. Eur. J. Intern. Med. 2013; 24(4): 333–338.
44. Beheydt LL, Schrijvers D, Docx L, Bouckaert F, Hulstijn W, Sabbe B. *Cognitive and psychomotor effects of three months of escitalopram treatment in elderly patients with major depressive disorder*. J. Affect Disord. 2015; (188): 47–52.
45. de Sousa CNS, Medeiros IDS, Vasconcelos GS, de Aquino GA, Cysne Filho FMS, de Almeida Cysne JC i wsp. *Involvement of oxidative pathways and BDNF in the antidepressant effect of carvedilol in a depression model induced by chronic unpredictable stress*. Psychopharmacology (Berl) 2022; 239(1): 297–311.
46. Li J, Tang JY, Fu J, Zhang MW, Wan M, Chen DW i wsp. *Carvedilol ameliorates persistent erythema of erythematotelangiectatic rosacea by regulating the status of anxiety/depression*. J. Dermatol. 2022; 49(11): 1139–1147.

Adres: Kamila Tokarczyk

Studenckie Koło Naukowe, Oddział Kliniczny Psychiatrii Katedry Psychiatrii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

e-mail: kamilatokarczyk@o2.pl

Otrzymano: 13.03.2024

Zrecenzowano: 8.07.2024

Otrzymano po poprawie: 26.07.2024

Przyjęto do druku: 28.08.2024