

Stanisław Pużyński

Miejsce selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT) w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresyjnych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Ponad 10-letnie badania i obserwacje kliniczne dowodzą, że SI-5HT wykazują działanie terapeutyczne w zaburzeniach depresyjnych o różnych przyczynach oraz są szczególnie przydatne w praktyce ambulatoryjnej. W porównaniu z klasycznymi TLPD są lekami na ogół lepiej tolerowanymi i w pewnym zakresie bezpieczniejszymi. Do innych wskazań klinicznych, w których przydatność SI-5HT jest dobrze udokumentowana, zaliczyć należy zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. Wartość terapeutyczna omawianej tu grupy leków w innych zaburzeniach jest prawdopodobna, lecz nie w pełni udokumentowana.

SI-5HT są heterogenną grupą leków psychotropowych, których wspólną cechą jest hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny. Niejednorodność ta dotyczy: specyficznych mechanizmów działania, w tym wpływu na poszczególne struktury o.u.n., farmakokinetyki, profilu działania psychotropowego, objawów niepożądanych, interakcji z innymi lekami. Okoliczności te powinny być uwzględniane przy wyborze określonego SI-5HT u poszczególnych chorych.

SI-5HT wymagają dalszych badań zarówno podstawowych, jak też klinicznych. Dotyczy to w szczególności: porównania poszczególnych SI-5HT między sobą w zakresie profilu działania psychotropowego w depresjach, skuteczności w zaburzeniach depresyjnych o dużym nasileniu (melancholiczne, psychotyczne) w różnych subpopulacjach (młodzież, osoby w wieku podeszłym), w profilaktyce zaburzeń depresyjnych nawracających, skuteczności w innych ustalonych lub potencjalnych wskazaniach.

Dalszych badań wymaga bezpieczeństwo długoterminowych kuracji (zwłaszcza wpływu na układ pozapiramidowy, narząd krążenia), bezpieczeństwo łączenia z innymi lekami.

Głównym celem poszukiwania nowych leków (w tym przeciwdepresyjnych) jest uzyskanie środków farmaceutycznych lepszych od już stosowanych, w szczególności: bardziej skutecznych od dostępnych, szybciej działających, wykazujących szerszy indeks terapeutyczny (mniejsze ryzyko zatrucia przy przedawkowaniu), lepiej tolerowanych, o wąskim zakresie przeciwwskazań, wykazujących mniej interakcji z innymi lekami. SI-5HT spełniają jedynie część takich wymogów, mianowicie w porównaniu z TLPD wykazują szerszy indeks terapeutyczny, są lepiej tolerowane, bezpieczniejsze w stosowaniu, zakres przeciwwskazań jest wąski. SI-5HT nie są skuteczniejsze od TLPD (zdaniem części klinicystów ich siła działania przeciwdepresyjnego jest mniejsza niż leków klasycznych), nie działają szybciej od leków już używanych, coraz większym problemem mogą stać się interakcje SI-5HT z innymi lekami. Mimo tych ograniczeń – należy uznać, że wprowadzenie SI-5HT do lecznictwa psychiatrycznego wiąże się z postępowaniem terapii zaburzeń depresyjnych i prawdopodobnie obsesyjno-kompulsyjnych.

Summary

More than ten years of research and clinical observations have shown that the SI-5HTs have a therapeutic effect on different depressive disorders and that they are particularly useful in out-patient practice. In comparison with classic antidepressants (tricyclics), they are usually

tolerated better and, to a certain extent, safer. The SI-5HTs are also recommended in obsessive-compulsive disorders where their positive effects have been well-documented. This group of drugs may also have therapeutic value in other disorders but this has not yet been fully confirmed.

The SI-5HTs are a heterogeneous group of psychotropic substances which share a common factor, i.e., they inhibit serotonin uptake. They are heterogeneous with respect to their specific mechanisms, including their effects on different CNS structures, their pharmacokinetics, their psychotropic action profile, adverse side-effects, and interactions with other drugs. These factors must be taken into consideration when we select SI-5HT for a given patient.

The SI-5HTs need further studies, both in basic research and clinical investigations. Further studies should involve, in particular: comparison of the different SI-5HTs with each other with respect to their psychotropic action profiles in the depressions and their effectiveness in the treatment of severe depressive states (melancholic, psychotic) in different sub-populations (adolescents, the elderly), in the prevention of recurrent depressive disorders and in other well-defined or potential indications.

The safety of long-term treatments using the SI-5HTs (particularly their effects on the extrapyramidal and cardiovascular systems) and of their combination with other drugs must also be determined.

The main reason why new drugs (including antidepressants) are continually being developed is the need to find better medications than those currently in use in terms of their effectiveness, speed of action, breadth of therapeutic index (lower risk of toxicity in case of overdose), better tolerance, narrow range of counter-indications and fewer interactions with other drugs. The SI-5HTs only partly answer these demands, i.e., they have a broader therapeutic index, are tolerated better, safer to use and have fewer counter-indications than classic antidepressants. But on the other hand the SI-5HTs are not more effective than the TADs (some clinicians even think they are less powerful than the tricyclics), they do not act more quickly and their interactions with other drugs will probably cause more and more problems. Despite these shortcomings, implementation of the SI-5HTs to clinical psychiatry must be viewed as a sign of progress in the treatment of the depressions and probably obsessive-compulsive disorders as well.

1. Wstęp

Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SI-5HT, SSRI) są stosunkowo nową grupą leków psychotropowych stosowanych w leczeniu depresji. Pierwszy zarejestrowany przedstawiciel (fluoksetyna – Prozac) obchodził niedawno dziesięciolecie. Wprowadzenie SI-5HT do leczenia zaburzeń depresyjnych jest rozpatrywane, zapewne słusznie, jako postęp terapeutyczny, dotyczy to w szczególności pomocy chorym w warunkach ambulatoryjnych.

Ze względu na podstawowy mechanizm działania związany z hamowaniem wychwytywania zwrotnego (*reuptake*) serotoniny, SI-5HT są często traktowane, zwłaszcza przez klinicystów, jako jednorodna grupa leków przeciwdepresyjnych, podobnie jak to było przed laty z lekami trójpierścieniowymi. Dopiero wieloletnie badania farmakologiczne i doświadczenie kliniczne wykazały, że mamy do czynienia z grupą różnych leków, o różnorodnych cechach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i co za tym idzie – o różnorodnych właściwościach psychotropowych i różnych wskazaniach do stosowania (prace przeglądowe: DeVane 1995, Goodnick i Goldstein 1998, Goldstein i Goodnick 1998, Hyttel 1994, Kostowski, 1997, Leonard 1993, 1995, 1996, Preskorn 1996, Richelson 1994, Stal 1998, van den Berg 1995).

Ponad dziesięcioletnie doświadczenia ze stosowaniem SI-5HT wzbogacone badaniami podstawowymi wyraźnie wskazują, że w odniesieniu do tej nowej grupy leków należy uwzględnić szereg cech wspólnych (tabela 1), ale również tych, które istotnie różnią poszczególne preparaty (tabela 2). Dotyczy to zarówno ich struktury chemicznej, siły działania na neuroprzekaznictwo sero-

Tabela 1. Cechy wspólne selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny

- Hamowanie wychwytu zwrotnego (*reuptake*) 5HT
- Wpływ terapeutyczny występuje przy zahamowaniu 75% wychwytu 5HT
- Brak zależności efektu i dawki: skuteczność *fixed dose* (oprócz fluoksaminy), mała wartość monitorowania poziomu we krwi
- Szeroki indeks terapeutyczny, małe ryzyko ciężkich zatruć przy przedawkowaniu
- Znikome działanie cholinolityczne, p/histaminowe
- Znikomy wpływ na „pompę sodową”
- Mały wpływ na narząd krążenia
- Mały potencjał drgawkorodny
- Mniejsze (niż przy TLPD) ryzyko D → M
- Na ogół dobra tolerancja, *compliance*
- Działanie przeciwdepresyjne
- Działanie „antyoobsesyjne”

Tabela 2. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny – różnice

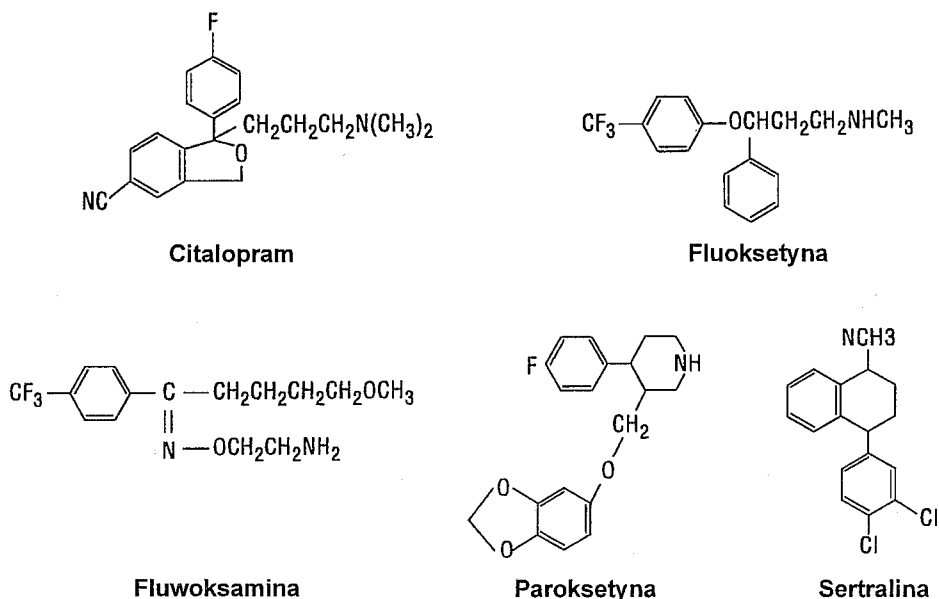
- Budowa chemiczna: jedno-, dwu-, trzy-, czteropierścieniowa
- Enantiomery:
citalopram, fluoksetyna – formy racemiczne (R, S)
paroksetyna i sertralina – R i S, w produkcie handlowym – S
fluoksamina – C-symetryczny, jedna postać
- Selektywność działania na wychwyt zwrotny 5HT/NA:
citalopr. > sertr. > paroks. > fluoks. > fluoks.
- Metabolizm: przy udziale różnych izoenzymów cytochromu P450
- Aktywne metabolity:
tak: citalopram, fluoksetyna, sertralina
nie: fluoksamina, paroksetyna
- Farmakokinetyka:
liniowa: citalopram, sertralina
nieliniowa: fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna
- Okres biologicznego półtrwania:
krótki (ok. 24 h): citalopram, fluoksamina, paroksetyna, sertralina
długi: fluoksetyna, (+norfluoksetyna)
- Wiązanie z białkami:
>95%: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina; 77%: fluoksamina; 50% citalopram
Działanie inhibicyjne na aktywność różnych izoenzymów cytochromu P450, róż-
ne interakcje
- Objawy niepożądane – pewne różnice (?)
- Profil działania psychotropowego w depresjach – zróżnicowany

toninowe, farmakokinytyki, profilu działania psychotropowego, objawów niepożądanych, jak również interakcji z innymi lekami (podstawowe opracowania przeglądowe: Gunasekara i wsp. 1998, Foster i Goe 1997, Stokes i Holz, 1997).

Celem tego opracowania jest zwięzły przegląd wymienionych wyżej zagadnień.

2. Budowa chemiczna SI-5HT

Jak wynika z ryciny 1 – citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna oraz sertralina są związkami o różnorodnej budowie chemicznej, żaden z nich nie należy do leków przeciwdepresyjnych o budowie trójpierścieniowej (TLPD).



Ryc. 1. Struktura chemiczna selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny

W produktach handlowych citalopram i fluoksetyna występują w formach racemicznych (R i S), paroksetyna i sertralina w formie S, fluwoksamina zaś, ze względu na asymetryczny – C, występuje w jednej postaci.

3. Wpływ SI-5HT na wychwyt doneuronalny serotoniny i inne mechanizmy działania

W tabeli 3 zestawiono dane dotyczące stopnia (siły) hamowania wychwytywania zwrotnego serotoniny w stosunku do noradrenaliny ze szczeliny synaptycznej do wnętrza neuronu. Wynika z niej, że najbardziej selektywnym

inhibitorem tego procesu jest citalopram, najmniej zaś – fluoksetyna. Informacje na ten temat są niekiedy wykorzystywane do celów promocyjnych, należy jednak pamiętać, że brak jest wiarygodnych danych o liniowej zależności pomiędzy siłą hamowania wychwytywania zwrotnego poszczególnych przedstawicieli grupy SI-5HT a określoną cechą wpływu psychotropowego, np. siłą lub szybkością działania przeciwdepresyjnego albo też „antyobsesyjnego”. Szereg danych wskazuje, że do uzyskania efektu leczniczego w depresji wystarcza 75–80% zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny (Preskorn 1996). Wszyscy przedstawiciele omawianej tu grupy leków w proponowanych dawkach terapeutycznych zapewniają taki stopień hamowania wychwyty serotoniny.

Tabela 3. Wpływ selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny i wybranych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych na wychwyty monoamin – H³ (mózg szczura, *in vitro*) (za Leonardem, 1996 – wg Hyttela, 1994)

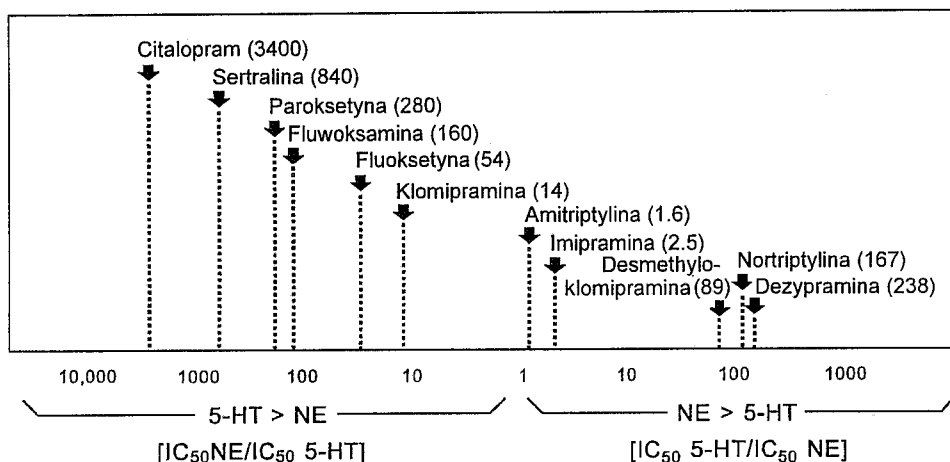
	5-HT	NA	DA	Na/5-HT	DA/5-HT
Paroksetyna	0,29	81	5 100	280	17 590
Citalopram	1,80	61 000	40 000	3 400	22 222
Sertralina	0,19	160	48	840	253
Fluwoksamina	3,8	620	42 000	160	11 053
Fluoksetyna	6,8	370	5 000	54	735
Klomipramina	1,5	21	4 300	14	28 667
Imipramina	35,0	14	17 000	0,4	486
Dezypiramina	200,0	0,83	9 100	0,004	$0,2 \times 10^{-4}$

Dane wyrażono w wartościach IC₅₀ (nM)

Biorąc pod uwagę zróżnicowany wpływ SI-5HT na neuroprzebieżność, w tym serotonergiczną w o.u.n., a również złożone powiązania neuronów serotoninowych z innymi systemami neuroprzebieżnikowymi (por. praca przeglądowa Murphy i wsp. 1998 oraz Stahla 1998), trudno jest uznać omawianą grupę leków za homogeną.

Garattini i wsp. (1998), podobnie jak inni autorzy, zwracają uwagę na istotne różnice w zakresie cech farmakologicznych SI-5HT, m.in. miejsca działania w o.u.n., na co wskazują badania wykonane u zwierząt doświadczalnych. Sertralina zwiększa pozakomórkową zawartość serotoniny w międzymózgowiu, citalopram – w części brzusznej hipokampa i nie powoduje zmian w korze czołowej, fluoksetyna zwiększa pozakomórkową zawartość serotoniny w hipokampie i striatum, podczas gdy imipramina wywołuje zmiany jedynie w striatum, klomipramina zaś w jądrach szwu i korze.

Typową dla TLPD „down-regulację” receptora beta-noradrenergicznego wywołuje sertralina, nie powoduje fluoksetyna i fluwoksamina, natomiast paroksetyna nie zmniejsza liczby receptorów noradrenergicznych β_1 ani też β_2 , lub wzrostu C-AMP indukowanego przez agonistów receptorów β (cyt. za Garattinim i wsp., 1998). Sertralina, oprócz wpływu na układ serotoninowy, wykazuje działanie dopaminergiczne, cechy tej nie posiadają pozostałe SI-5HT



Ryc. 2. Selektywność działania leków przeciwdepresyjnych (SI-5HT i TLPD) na wychwyt doneuronalny serotoniny (5HT) i noradrenaliny (NE) wg Hyttel (1993), cyt. za Preskornem (1996)

(Borsini 1995), przy czym fluoksetyna hamuje syntezę dopaminy. Paroksetyna i sertralina wywiera słaby wpływ na receptor cholinergiczny muskarynowy (Hyttel, 1993).

Autorzy podstawowych prac przeglądowych i koncepcyjnych (a jednocześnie aktywni psychofarmakolodzy), są zgodni, że SI-5HT są grupą leków psychotropowych o różnych właściwościach farmakologicznych, które łączy cecha wspólna w postaci hamowania zwrotnego wchłaniania serotoniny ze szczeliny synaptycznej do wnętrza neuronu (por. Hyttel 1994, Goodnick i Goldstein 1998, Leonard 1993, 1995, 1996, Owens i Nemeroff, 1998, Richelson 1994, Stahl 1998) (ryc. 2).

Stahl w ostatnio publikowanych pracach (1998), których wartość heurystyczna jest godna uwagi, zwraca uwagę, że zjawisko hamowania zwrotnego wychwytu serotoniny jest jedynie pierwszym etapem działania leków zaliczanych do grupy SI-5HT. Biorąc pod uwagę wspomniane już powiązania układu serotonergicznego – zjawisko to inicjuje cykl zmian w innych układach neuroprzekaźnikowych i strukturach o.u.n., w których neurony serotoninowe nie występują. Następstwa tych oddziaływań są rozliczne i ważne w skutkach, mogą wiązać się z właściwym efektem terapeutycznym (działanie przeciwdepresyjne lub „antyobsesyjne”), ale również z pojawianiem się objawów niepożądanych oraz interakcji. Stahl oprócz hamowania zwrotnego serotoniny, wyodrębnia aż 10 innych udowodnionych lub prawdopodobnych kierunków działania SI-5HT:

1. wpływ na wychwyt noradrenaliny,
2. wpływ na wychwyt dopaminy,
3. wpływ na receptory serotoniny 2C,
4. wpływ na receptory muskarynowe,
5. wpływ na receptory sigma,

6. oddziaływanie na syntetazę tlenu azotu (głównie paroksetyny),
7. wpływ na cytochrom P450 2D6,
8. wpływ na cytochrom P450 3A4,
9. wpływ na cytochrom P450 1A2,
10. wpływ na cytochrom P450 2C19.

W świetle powyższego zestawienia zrozumiały jest tytuł jednej z prac Stahla (1998): „Inhibitory wychwytu serotoniny nie tak bardzo selektywne” – z czym należy zgodzić się. Badania zwierząt doświadczalnych wskazują, że SI-5HT nie wpływają „depresyjnie” na wyniki testów kognitywnych (tzw. *behavioural toxicity*), w przeciwieństwie do TLPD, które takie działanie wywierają (Sherwood, 1995).

4. Metabolizm i farmakokinetyka

Podstawowe cechy farmakokinetyczne SI-5HT zamieszczono w tabeli 4.

Jak wynika z tabeli 4 wszystkie leki należące do grupy SI-5HT są metabolizowane przy udziale izoenzymów grupy cytochromu P450. Fluwoksamina i paroksetyna podlegają przemianom do substancji nieczynnych biologicznie, pozostałe do metabolitów o różnej aktywności biologicznej (norfluoksetyna, desmetylosertralina, desmetylocitalopram), niektóre z nich również hamują wychwyty doneuronalny serotoniny, chociaż to działanie jest słabsze niż substancji macierzystych.

Wszystkie SI-5HT wchłaniają się łatwo z przewodu pokarmowego i szybko osiągają maksymalny poziom we krwi. Różnice dotyczą natomiast stopnia wiązania z białkami, który wynosi dla fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny powyżej 95%, około 77% dla fluwoksaminy oraz 50% dla citalopramu.

Okres biologicznego półtrwania citalopramu, fluwoksaminy i paroksetyny jest zbliżony i mieści się w przedziale 24–48 h, dla sertraliny wynosi 24 h, natomiast dla jej czynnego metabolitu do 109 h, najdłuższy jest przy fluoksetynie (do 140 h), zaś dla jej czynnego metabolitu do 216 h (zdaniem części autorów jest nawet dłuższy).

Okres biologicznego półtrwania ma istotne znaczenie praktyczne; długi okres zapewnia z jednej strony stabilny poziom fluoksetyny we krwi, nawet w przypadku pominięcia dawki, umożliwia stosowanie preparatu jeden raz dziennie, zmniejsza ryzyko objawów odstawiennych w przypadku nagłego przerwania leczenia, z drugiej jednak strony może ograniczać możliwość szybkiego zastosowania leków wchodzących w interakcje ze stosowanym preparatem. W przypadku inhibitorów MAO niezbędna przerwa po zakończeniu stosowania fluoksetyny powinna wynosić nie mniej niż 2 tygodnie.

Farmakokinetyka citalopramu i sertraliny jest liniowa, pozostałych trzech SI-5HT – nieliniowa (De Vane, 1998, Preskorn, 1996).

Szczególną cechą SI-5HT jest brak zależności pomiędzy efektem przeciwdepresyjnym i dawką (nie dotyczy to fluwoksaminy). W odniesieniu do większości leczonych zalecana jest ta sama dawka danego preparatu, bez potrzeby

Tabela 4. Dawkowanie i wybrane cechy farmakokinetyczne selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (częściowo za: Goodnick i Goldstein, 1998 oraz Greenblatt i wsp., 1998)

	Citalopram	Fluoksetyna	Fluwoksamina	Paroksetyna	Sertralina
Dawkowanie: okno terapeutyczne dawka maksymalna	20 mg 60 mg	20 mg 80 mg	100-300 mg 300 mg	20-50 mg 50 mg	50-200 mg 200 mg
Okres biologicznego półtrwania	ok. 33 h (wydłużony w wieku podeszłym)	Fluoksetyna 5 dni Norfluoksetyna 15 dni (wydłużony w wieku podeszłym)	ok. 16 h	ok. 21 h (wydłużony w wieku podeszłym)	ok. 26 h
Metabolity aktywne biologicznie	Desmetylocitalopram (+)	Norfluoksetyna (++++)	-	-	Desmetylosertralina (+)
Okres do osiągnięcia <i>steady-state</i>	7-14 dni	6-8 tygodni przy dawce 20 mg	7 dni	7 dni	7 dni
Proporcjonalna (liniowa) zależność dawki i poziomu we krwi	tak	nie	nie	nie	tak
Różnice w farmakokinetyce w wieku średnim i podeszłym	tak	tak	nie	nie	nie
Wiązanie z białkami	50%	95%	77%	95%	97%

x) zwiększenie poziomu substratów danego izoenzymu: (+) 10%, (++) 10-50%, (+++) 50-200%, (++++) > 200%

jej zwiększania (*fixed dose*), dla fluoksetyny, paroksetyny i citalopramu wynosi 20 mg. Ta szczególna cecha wynika głównie z faktu, że jak już wspomniano, do uzyskania efektu przeciwdepresyjnego wystarcza 75–80% zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, które zapewnia ustalona doświadczalnie oraz zalecana dawka i dalsze jej zwiększanie u większości leczonych zwykle okazuje się niecelowe. Z tych samych przyczyn nie znajduje zastosowania monitorowanie poziomu SI-5HT we krwi w celu optymalizacji wyników terapii. Zasady te nie dotyczą objawów niepożądanych, których częstość i nasilenie wzrasta w miarę zwiększania dawek (Preskorn, 1996, 1998).

5. Wskazania do stosowania SI-5HT

Terapia depresji

Podstawowym wskazaniem klinicznym do stosowania SI-5HT są zaburzenia depresyjne. Wpływ przeciwdepresyjny wszystkich pięciu inhibitorów nie budzi na ogół wątpliwości, został wykazany w licznych kontrolowanych badaniach klinicznych, w których leki te porównywano ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi (imipramina, klomipramina) lub placebo (por. prace przeglądowe Boyer i Feighner, 1996, Goodnick i Goldstein, 1998). Należy jednocześnie podkreślić, że większość takich badań przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych, dotyczyły więc mniej nasilonych stanów depresyjnych. Liczne badania porejestacyjne dowodzą, że skuteczność SI-5HT i TLPD w leczeniu depresji w warunkach ambulatoryjnych jest zbliżona. Jak wynika z metaanalizy wyników kontrolowanych badań porównawczych SI-5HT i TLPD w dużym materiale chorych z zaburzeniami depresyjnymi – wskaźnik popraw uzyskanych w toku 6–8-tygodniowych kuracji jest podobny (Anderson i Tomenson, 1994, 1995). Należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczy to również odsetka chorych, u których przedwcześnie przerwano leczenie (tzw. *drop-out*) z powodu objawów niepożądanych lub nieskuteczności terapii (30,8% przy SI-5HT oraz 34,4% przy TLPD). Garattini i wsp. (1998) zwracają uwagę, że wyniki tej metaanalizy nie potwierdzają przewagi SI-5HT nad TLPD i bardziej miarodajna byłaby podobna ocena dłuższej trwającej kuracji, obejmująca również fazę leczenia utrwalającego poprawę (4–6 miesięcy).

Wątpliwości i spory wzbudza problem skuteczności i co za tym idzie, przydatności w depresjach ciężkich, zwłaszcza typu melancholicznego, z objawami psychotycznymi, pobudzeniem psychoruchowym, tendencjami samobójczymi. Wśród licznych klinicystów przeważa opinia, że SI-5HT w takich stanach ustępują lekom klasycznym, zwłaszcza TLPD i są przydatne głównie w łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach depresyjnych, zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych. Również część badań klinicznych wspiera to stanowisko, których autorzy dowodzą, że SI-5HT ustępują TLPD w ciężkich zespołach depresyjnych. Są to m.in. prace: Duńskiego Zespołu Badań Leków Przeciwdepresyjnych, który porównywał klomipraminę i citalopram (1986), klomipra-

minę i paroksetynę (1990), Roose i wsp. (1994), którzy porównywali nortryptylinę i fluoksetynę u hospitalizowanych chorych depresyjnych w wieku podeszłym, badania porównawcze paroksetyny i amitryptyliny Mollera i wsp. (1993) oraz Laursena i wsp. (1995). Pogląd ten wspierają również wyniki starannie wykonanych metaanaliz poprawnych metodologicznie badań, które opracowali Anderson i Thomeson (1994) oraz Anderson (1998). Z analiz tych wynika, w leczeniu depresji w warunkach szpitalnych istotnie lepsze wyniki przynoszą TLPD niż SI-5HT (w analizie uwzględniono citalopram, fluoksetynę, fluwoksaminę oraz paroksetynę). Dotyczy to w szczególności tych leków trójpierścieniowych, które wykazują tzw. *dual action*, tzn. wpływ zarówno na przekąźnictwo serotonergiczne, jak też noradrenergiczne (amitryptylina, klomipramina). Tolerancja TLPD okazała się nieco gorsza, nie różniła się jednak istotnie statystycznie od SI-5HT. Wyniki stosowania imipraminy i maprotyliny były porównywalne z SI-5HT. Również konkluzje metaanaliz, opracowane przez inne zespoły autorów (Steffens i wsp. 1997), wskazują na przewagę TLPD nad SI-5HT w leczeniu ciężkich zespołów depresyjnych.

Problem przydatności SI-5HT w leczeniu ciężkich stanów depresyjnych typu melancholicznego trudno jest jednak uznać za rozstrzygnięty, opublikowano bowiem szereg prac, których autorzy uzyskali dobre wyniki (por. Amsterdam 1998, Schatzberg 1996/97). Dalszych badań wymaga ocena porównawcza przydatności poszczególnych przedstawicieli omawianej grupy leków w depresjach o dużym nasileniu.

W europejskich standardach terapii chorób afektywnych (Goodwin i wsp. 1997, Kasper i wsp. 1997) SI-5HT są zalecane jako leki pierwszego rzutu w terapii mniej nasilonych zespołów depresyjnych, w depresjach ciężkich są preferowane leki klasyczne. Podobne stanowisko zajęli autorzy standardów polskich (Pużyński i wsp. 1998).

Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że profil działania psychotropowego poszczególnych przedstawicieli omawianej grupy leków w zaburzeniach depresyjnych wykazuje pewne różnice, dotyczy to zwłaszcza wpływu przeciwłękowego i sedatywnego. Fluwoksamina i – w świetle części badań (m.in. wykonanych w Polsce, por. Pużyński i wsp., 1998) – paroksetyna u części leczonych wykazują działanie przeciwłękowe i sedatywne, natomiast fluoksetyna u niektórych chorych z depresją może nasilać lub wyzwać lęk i niepokój, zwłaszcza w pierwszej fazie leczenia. Niektórzy autorzy zjawisko to wiążą z pojawieniem się akatyzi.

Szybkość działania leczniczego wszystkich pięciu SI-5HT nie wykazuje istotnych różnic – pierwsze przejawy poprawy stanu klinicznego pojawiają się po upływie co najmniej 2 tygodni. Do oceny skuteczności terapeutycznej niezbędna jest 5–6-tygodniowa kuracja, u części chorych nawet dłuższa (do 8 tygodni).

Tak jak przy stosowaniu innych leków przeciwdepresyjnych, po uzyskaniu poprawy celowe jest kontynuowanie leczenia przez okres 4–6 miesięcy w celu jej „utrwalenia”, a ściślej – zapobieżenia nawrotowi objawów tego samego epizodu depresyjnego; zasada ta nie dotyczy zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (por. praca przeglądowa Sechtera i Lane 1997).

Dotychczas nie wyodrębniono czynników umożliwiających wczesne prognozowanie efektów terapii (tzw. czynników predykcyjnych), w szczególności określenie charakterystyki chorych reagujących na omawianą grupę leków oraz osób, u których SI-5HT są mało skuteczne lub zawodzą. Na podsumowanie wyników dotychczas przeprowadzonych badań jest przedwczesne, bowiem dostarczają informacji niepewnych, niekiedy sprzecznych. Dotyczy to również cech biochemicznych chorych reagujących na SI-5HT lub na TLPD (Schatzberg 1998).

SI-5HT znajdują zastosowanie w terapii różnorodnych stanów depresyjnych (por. Boyer i Feighner, 1996, Goodnick i Goldstein 1998), w tym zaburzeń depresyjnych nawracających (choroba afektywna jednobiegunowa), depresjach występujących w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (wykazują przewagę nad TLPD ze względu na istotnie mniejsze ryzyko zmiany fazy), w zaburzeniach dystymicznych (por. Dunner 1996, 1998, Invernizzi i wsp. 1997), w stanach depresyjnych występujących w przebiegu schorzeń somatycznych, uszkodzeń organicznych o.u.n., w przebiegu uzależnień.

SI-5HT są niekiedy stosowane w leczeniu depresji występujących w przebiegu zaburzeń schizofrenicznych, zwykle w połączeniu z neuroleptykami (przy stosowaniu samych SI-5HT – znaczne ryzyko zaostrzenia objawów psychotycznych). Doświadczenia kliniczne w tym zakresie nie są duże, publikacje nieliczne, ich autorzy donoszą o wynikach zachęcających, ale również obserwowano pogorszenia stanu klinicznego. Odrębnym problemem są interakcje SI-5HT oraz niektórych neuroleptyków, które należy brać pod uwagę (por. rozdz. 9. Interakcje oraz Pużyński, 1998).

SI-5HT uchodzą za szczególnie przydatne w leczeniu zaburzeń depresyjnych wieku podeszłego ze względu na szeroki indeks terapeutyczny, małą toksyczność, znikomy wpływ na narząd krążenia, brak działania cholinolitycznego (Montgomery 1998, Small, 1998). Jednak, jak zwracają uwagę Garattini i wsp. (1998), liczba badań kontrolowanych u osób w wieku podeszłym jest zbyt mała, aby można w sposób odpowiedzialny rekomendować tę grupę leków, jako zupełnie bezpieczny sposób terapii we wspomnianym okresie życia, Wskazują na to m.in. badania Liu i wsp. (1998), którzy nie stwierdzili istotnych różnic w częstości złamań układu kostnego, związanych z urazami, u chorych w wieku podeszłym leczonych SI-5HT oraz TLPD. Należy zachować dużą ostrożność u chorych z zaburzeniami pozapiramidowymi (m.in. z parkinsonizmem), nawet o nasileniu poronnym. SI-5HT mogą nasilać te zaburzenia i niewykluczone, że mogą je wyzwaląć (Gerber i Lynd, 1998). Dotyczy to w szczególności osób w wieku podeszłym (Gormley i wsp., 1997).

SI-5HT znajdują zastosowanie w przypadku nieskuteczności TLPD. Według Preskorna (1996) u chorych z udokumentowaną lekoopornością na TLPD, stosując SI-5HT można uzyskać poprawę stanu klinicznego u 45% osób, w sytuacji odwrotnej, tzn. gdy zawiodły SI-5HT, zastosowanie TLPD przynosi poprawę u 62% leczonych.

SI-5HT są coraz częściej stosowane w zaburzeniach psychicznych u dzieci i młodzieży (zaburzenia depresyjne, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne) (Emslie

i wsp., 1998). Należy jednak stwierdzić, że bezpieczeństwo stosowania tej grupy leków w młodszych grupach wiekowych nie zostało dostatecznie sprawdzone, co wskazuje na potrzebę zachowania w tym zakresie należytej ostrożności.

Profilaktyka zaburzeń depresyjnych nawracających

Zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych jednobiegunowych (wg DSM-IV: nawracające zaburzenia depresyjne) jest drugim pod względem ważności wskazaniem do stosowania SI-5HT. Szereg badań klinicznych wskazuje (przegląd piśmiennictwa – Maixner i Greden, 1998, Sechter i Lane, 1997), że SI-5HT można traktować, jako alternatywną w stosunku do TLPD metodę profilaktyki tej grupy zaburzeń. Brak jest wiarygodnych danych, by przyjąć, że którykolwiek z przedstawicieli SI-5HT wykazuje istotną przewagę nad pozostałymi w zakresie skuteczności profilaktycznej (choć najwięcej badań wykonano z zastosowaniem sertraliny). Odrębnym problemem jest tolerancja i objawy uboczne, które różnicują poszczególne preparaty (por. rozdz. 6. Tolerancja, objawy niepożądane).

Inne wskazania

Spośród innych wskazań do stosowania SI-5HT należy wymienić **zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (nerwica natręctw)** oraz bulimię. Przydatność omawianej tu grupy leków w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych należy uznać za dość dobrze udokumentowaną (Cartwright i Hollander, 1998, Stein i Hollander 1996). U części leczonych zachodzi jednak potrzeba stosowania dawek wyższych, niż przy terapii depresji (fluoksetyna do 60 mg, paroksetyna do 60 mg, fluwoksamina 300 mg, citalopram 60 mg). Efekty stosowania SI-5HT są porównywane przez niektórych autorów do wyników leczenia klomipraminą (Zohar i wsp., 1997), inni jednak sądzą, że lek ten pozostaje wciąż „niedoścignionym złotym standardem” w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Brak jest dostatecznej liczby badań porównawczych poszczególnych leków zaliczanych do grupy SI-5HT, które umożliwiałyby bliższą charakterystykę ich wartości terapeutycznej.

W niektórych krajach SI-5HT, zwłaszcza fluoksetyna, są również zarejestrowane do leczenia zaburzeń jedzenia, głównie bulimii (Boyer i Feighner, 1996, Cerulli i wsp. 1998, Lennkh i wsp., 1997). Liczba badań kontrolowanych jest jednak niewystarczająca do definitywnej oceny przydatności tej grupy leków w terapii zaburzeń łaknienia, które są niehomogenną grupą zaburzeń (por. Mayer i Walsh, 1998). Trudno jest również o analizę porównawczą efektywności pięciu preparatów, dotyczy to podejmowanych prób stosowania SI-5HT w jadłowstręcie psychicznym (Mayer i Walsh, 1998).

Dalszych badań wymaga przydatność SI-5HT w terapii zaburzeń lękowych, zwłaszcza lęku napadowego. Zdaniem niektórych autorów już dotychczasowe doświadczenia kliniczne uprawniają do traktowania tych leków jako równorzędnych z innymi współczesnymi metodami terapeutycznymi (TLPD, leki benzodiazepinowe) (Ballenger, 1996, 1999, Goddard i Charney, 1998, Boerner i Moller, 1997, Kent i wsp., 1998, Lepine i wsp., 1997).

Podjęmowane są próby stosowania różnych przedstawicieli SI-5HT w innych zaburzeniach, takich jak: fobia społeczna (por. Stravynski i Greenberg, 1998), zachowania impulsywne, trichotillomania, zespół napięcia przedmiesiączkowego, zaburzenia hipochondryczne, zespoły depersonalizacyjne, zespoły bólowe, przedwczesny wytrysk. Zachęcające wyniki uzyskane przez niektórych autorów wymagają potwierdzenia w większych grupach leczonych (Stein i Hollander, 1996, Boyer i Feighner, 1996).

Dalszych badań wymaga przydatność terapeutyczna SI-5HT w uzależnieniach od alkoholu. Sugestie, że leki te (m.in. fluwoksamina, paroksetyna) mają redukować głód alkoholu (*alcohol craving*) i ułatwiać zachowanie abstynencji wymagają dalszych badań i jak dotychczas SI-5HT nie znalazły szerszego zastosowania w leczeniu odwykowym (nie dotyczy to, oczywiście, leczenia zaburzeń depresyjnych u osób uzależnionych, w których są stosowane) (prace przeglądowe: Habrat 1996, Kostowski 1997, Soyka, 1997).

Reasumując, można stwierdzić, że współczesny stan wiedzy klinicznej o selektywnych inhibitorach wychwytu serotoniny uprawnia do zaliczenia następujących zaburzeń i sytuacji, jako wskazań do stosowania SI-5HT:

Zaburzenia depresyjne

- depresja o umiarkowanym nasileniu (wpływ terapeutyczny udowodniony \approx TLPD),
- przeciwwskazania do stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, w tym TLPD,
- nieskuteczność innych leków przeciwdepresyjnych (lekooporność),
- dystymia,
- profilaktyka depresji nawracającej,
- przydatność SI-5HT w depresjach psychotycznych, typu melancholiznego jest sporna i wymaga dalszych badań.

Inne zaburzenia

- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (skuteczność zbliżona do klomipraminy),
- zaburzenia jedzenia (bulimia),
- dalszych badań wymaga przydatność SI-5HT w terapii zaburzeń lękowych, zwłaszcza lęku występującego napadowo (lęk paniczny).

6. Tolerancja, objawy niepożądane

W porównaniu z TLPD selektywne inhibitory są lekami lepiej tolerowanymi i zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych zapewniają lepszy komfort leczenia oraz lepszą współpracę pacjentów z lekarzem (*compliance*), co nie oznacza, że są wolne od działań niepożądanych (por. tabela 5).

Objawy niepożądane występują u około 40% leczonych, ich częstość oraz nasilenie są zależne od indywidualnej wrażliwości na lek oraz od dawki. Są one przeszkodą w kontynuowaniu terapii u około 10% leczonych (w czasie kontrolo-

Tabela 5. Objawy niepożądane i powikłania w czasie stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny

Objawy występujące często lub stosunkowo często	Objawy pojawiające się sporadycznie
Nudności, wymioty	Zespół serotoninowy
Utrata łaknienia	Bradykardia
Ubytek masy ciała	Parkinsonizm
Biegunka	Dyskinezy, hiperkinezy
Dyskomfort w jamie brzusznej	Bruksizm
Bóle głowy	Napady drgawkowe
Zaburzenia snu	Krwawienia, sińce
Lęk, niepokój	Leukopenia
Akatyzja	Trombocytopenia
Zaburzenia ostrości widzenia	Hiponatremia
Osłabienie ejakulacji, orgazmu	Zespół zaburzeń wydzielania ADH
Objawy odstawienne	Wypadanie włosów
	Zmiany skórne
	Objawy psychotyczne
	Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną

wanych badań klinicznych odsetek ten sięgał 30%). Najczęściej występujące objawy wiążą się z obwodowym i ośrodkowym działaniem serotoninergicznym, co odbija się głównie na funkcjach przewodu pokarmowego w postaci: pogorszenia lub utraty łaknienia, dyskomfortu w j. brzusznej, nudności (rzadziej wymiotów), biegunki. Spośród innych objawów należy wymienić upośledzenie snu w postaci nadmiernej senności lub bezsenności, niekiedy nadmierną sedację, bóle głowy, pojawienie się lub narastanie lęku, niepokoju, akatyzję.

U części leczonych problemem staje się osłabienie potencji seksualnej (m.in. osłabienie libido, zaburzenia ejakulacji). Wydłużenie okresu ejakulacji częściej wywołuje fluoksetyna i paroksetyna, co może być przydatne w terapii wytrysku przedwczesnego. Szereg przesłanek wskazuje, że zaburzenia funkcji seksualnych występują wielokrotnie częściej przy stosowaniu SI-5HT, niż przy klasycznych lekach przeciwdepresyjnych (oprócz klomipraminy). Porównanie częstości pojawiania się problemów seksualnych przy poszczególnych preparatach jest trudne, bowiem publikowane wyniki są ściśle zależne od metody uzyskiwania informacji. Chorzy rzadko spontanicznie zgłaszają problem, zwłaszcza gdy znajdują się w stanie depresyjnym. Przy zadawaniu ukierunkowanych pytań – wskaźnik rozpowszechnienia występowania zaburzeń seksualnych wydatnie zwiększa się i może sięgać 60% (prace przeglądowe Koszewskiej, 1998, Lane 1995).

SI-5HT są niekiedy promowane jako leki zupełnie wolne od działania kardiotoksycznego i ujemnego wpływu na układ krążenia i co za tym idzie – istotnie bezpieczniejsze od TLPD. Nie kwestionując takiego stanowiska, trzeba jednocześnie stwierdzić, że dotyczy to osób nie wykazujących zaburzeń funkcji tego układu. Liczba badań dotyczących stosowania SI-5HT u chorych ze schorzeniami narządu krążenia, zwłaszcza poważniejszymi, jest wciąż zbyt mała (por. Glassman, 1993, 1998), aby rekomendować tę grupę leków jako

zupełnie bezpieczną. Należy uwzględnić, że w czasie stosowania SI-5HT może występować umiarkowana bradykardia, która zwykle nie pociąga za sobą następstw klinicznych, jednak w niektórych sytuacjach, m.in. w wieku podeszłym, może wiązać się z ryzykiem omdlenia (Boyer i Feighner, 1996, Feder, 1991, Buff i wsp., 1991, Glasman, 1993, 1998, Glassman i Shapiro, 1998, Goldstein i Goodnick, 1998, Settle, 1998).

Dane z piśmiennictwa wskazują, że niektóre SI-5HT (opisy dotyczą fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny) mogą powodować zmiany w układzie hemostatycznym w postaci wydłużenia czasu krwawienia i w związku z tym tendencję do krwawień, pojawiania się podskórnych wynaczynień (sińców) (Boyer i Feighner, 1996).

U chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi może dochodzić do zmiany fazy depresyjnej w maniakałną, jednak taka zmiana fazy występuje istotnie rzadziej przy stosowaniu SI-5HT (u 1–2% leczonych) w porównaniu z TLPD (u co najmniej kilkunastu procent z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych).

Nagle przerwanie stosowania SI-5HT może spowodować pojawienie się swoistych objawów odstawiennych, określanych nazwą zespołu abstynencyjnego, w postaci zawrotów głowy, osłabienia (astenia), nudności, biegunek, bólów głowy, lęku i niepokoju, obniżenia nastroju, bezsenności, zaburzeń koncentracji, drżenia mięśniowego, parestezji, objawów grypopodobnych, może pojawiać się płacz, któremu nie towarzyszy depresja (Academic Highlights, 1998, Coupland i wsp., 1996, Haddad, 1997, Schatzberg i wsp., 1997, Therrien i Markowitz, 1997).

Najpoważniejszym, na szczęście rzadko występującym, powikłaniem jest tzw. zespół serotoninowy, którego obraz kliniczny w pewnym zakresie przypomina złośliwy zespół neuroleptyczny (Sternbach, 1991, Lane i Baldwin, 1997, Lejoyeux i wsp. 1994). Ryzyko pojawienia się zespołu wzrasta przy łączeniu SI-5HT z innymi lekami działającymi serotoninergetycznie (m.in. inhibitory MAO, tryptofan, klomipramina, węglan litu, opisano to powikłanie również przy łącznym stosowaniu fluoksetyny i wenlafaksyny). Do przejawów klinicznych zespołu serotoninowego należą: zaburzenia świadomości, niepokój, mioklonie, drżenie mięśniowe, wzmożenie odruchów ścięgowych i okostnowych, zaburzenia koordynacji ruchów, dreszcze, zlewne poty, hipertermia, niekiedy drgawki.

Do rzadko występujących powikłań należą zaburzenia pozapiramidowe, zwłaszcza zespoły parkinsonowskie, ale również zaburzenia dystoniczne, dyskinesyczne (Caley 1997, Gerber i Lynd 1998, Leonhard i Faherty 1996). Ryzyko pojawienia się takich zaburzeń jest większe u osób z organicznymi uszkodzeniami o.u.n., a również w wieku podeszłym (Gormley i wsp., 1997).

Przy stosowaniu SI-5HT należy liczyć się również z możliwością pojawienia się akatyzzji, zwłaszcza na początku terapii. Pierwsze opisy tego zaburzenia dotyczyły fluoksetyny (Lipiński i wsp., 1989, Tate 1989). Coraz większe doświadczenie z tą grupą leków wskazuje, że akatyzzja może pojawić się przy stosowaniu wszystkich SI-5HT (por. praca przegl. Gill i wsp. 1997), chociaż występuje prawdopodobnie najczęściej przy leczeniu fluoksetyną. Sporadycz-

nie akatyzyja może osiągać tak duże nasilenie, że jest źródłem myśli lub prób samobójczych.

Do stosunkowo rzadkich (lecz częściej obserwowanych niż przy TLPD) powikłań, należy hiponatremia (Boyer i Feighner 1996) i zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH, wazopresyna) (Liu i wsp., 1996, Settle, 1998, Spigset i wsp. 1995). Zaburzenie to, jeżeli występuje w formie poronnej, jest zwykle niezauważane lub lekceważone przez lekarzy leczących.

Również rzadko występują napady drgawkowe (nieporównywalnie rzadziej niż przy TLPD i innych lekach przeciwdepresyjnych), tym nie mniej możliwość takiego powikłania należy brać pod uwagę przy stosowaniu SI-5HT. Ryzyko drgawek wzrasta znacznie po przedawkowaniu SI-5HT, zwłaszcza po przyjęciu dużej dawki (por. rozdz. 8. Zatrucia).

Rzadko występującym powikłaniem jest opisany przez Hoehn-Saric i wsp. (1991) zespół apatyczno-letargiczny, z dużym obniżeniem napędu psychoruchowego, sennością, który w formie poronnej nie należy prawdopodobnie do rzadkości.

Jednym ze wskaźników bezpieczeństwa i efektywności leczenia chorych z depresją jest ryzyko samobójstwa. Analizy przeprowadzone w dużych grupach chorych leczonych TLPD i SI-5HT wskazują, że ryzyko to nie różni się istotnie (por. przegląd piśmiennictwa Garattini i wsp. 1998), co nie uwalnia od obowiązku zachowania należytej ostrożności i wnikliwej obserwacji chorych w toku leczenia. Na potrzebę takiej ostrożności wskazują opisy kazuistyczne, z których wynika, że w toku stosowania niektórych SI-5HT (m.in. fluoksetyny) mogą pojawić się intensywne myśli i tendencje samobójcze (Teicher i wsp. 1990).

Szereg przesłanek wskazuje, że rodzaj i częstość występowania objawów niepożądanych i powikłań wykazuje pewne różnice w odniesieniu do poszczególnych SI-5HT, zbyt mało jest jednak poprawnych metodologicznie badań porównawczych. Przytaczane w piśmiennictwie dane pochodzą głównie z prac, których cele i metodologia różnią się istotnie. Problem ten zasługuje na wnikliwą, krytyczną analizę (cele i zakres tej pracy uniemożliwia wykonanie tego zadania) oraz na ukierunkowane dalsze badania z zastosowaniem jednolitej metodologii oraz uwzględnienia charakterystyki klinicznej osób leczonych. Szereg przesłanek wskazuje, że tolerancja SI-5HT może różnić się w zależności od długości stosowania, kategorii diagnostycznych (np. chorzy z rozpoznaniem depresji, z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi), płci, wieku (dzieci, młodzież, osoby w wieku podeszłym). Dlatego też należy traktować jedynie jako orientacyjne i z należyłą ostrożnością porównawcze zestawienie objawów niepożądanych występujących przy stosowaniu czterech SI-5HT (fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny i sertraliny), które przytaczam *in extenso* w tabelach 6 i 7.

Brak jest jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, które jest tytułem niektórych publikacji „czy chorzy nie tolerujący jednego SI-5HT, również nie tolerują innych?”. Autorzy nielicznych prac na ten temat (Brown i Harrison 1992, 1995, Zarate i wsp., 1996) sugerują, że w takich sytuacjach należy podejmować próbę zmiany leku – u części leczonych tolerancja innego SI-5HT okazuje się lepsza.

Tabela 6. Objawy niepożądane w zależności od rodzaju SI-5HT (wg DeVane, 1995)

Nudności	cecha wspólna wszystkich SI-5HT, częstość i nasilenie zależne od dawki
Biegunka	sertralina > inne SI-5HT
Wysychanie j. ustnej	paroksetyna i sertralina > fluoksetyna i fluwoksamina
Jadłowstręt	fluoksetyna > inne SI-5HT
Bóle głowy	cecha wspólna wszystkich SI-5HT, najczęściej przy fluoksetynie
Senność	paroksetyna i fluwoksamina > sertralina i fluoksetyna
Lęk, nerwowość	fluoksetyna > inne SI-5HT
Zaburzenia pozapiramidowe	występują rzadko, najwięcej opisów dotyczy fluoksetyny, prawdopodobnie najrzadziej przy fluwoksaminie
Zaburzenia seksualne	występują przy wszystkich SI-5HT, sertralina > fluwoksamina

Uwaga: przy porównaniach nie uwzględniono citalopramu

Tabela 7. Zaburzenia pozapiramidowe występujące w czasie stosowania czterech selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (wg De Vane, 1995)

Fluoksetyna	akatyzyja, ostre reakcje dystoniczne, zaburzenia dyskinetyczne po odstawieniu leku, bruksizm, parkinsonizm, jąkanie
Fluwoksamina	dyskinezy, reakcje dystoniczne, zaburzenia dyskinetyczne po odstawieniu leku
Paroksetyna	akatyzyja, dystonia, zaburzenia dyskinetyczne po odstawieniu leku, Parkinsonizm
Sertralina	dystonia, jąkanie, akatyzyja, bruksizm

Uwaga: przy porównaniach nie uwzględniono citalopramu

7. Przeciwwskazania

W porównaniu z innymi lekami stosowanymi w terapii zaburzeń depresyjnych, zwłaszcza TLPD, zakres przeciwwskazań do stosowania SI-5HT jest wąski i obejmuje: okres karmienia piersią, parkinsonizm, padaczkę, niewydolność wątroby i nerek, nadwrażliwość na dany lek. Należy zachować dużą ostrożność w stosowaniu SI-5HT u chorych przyjmujących leki wchodzące w istotne interakcje (por. 9. Interakcje) (por. też Llewellyn i Stowe, 1998, Pużyński, 1998).

Przy obecnym stanie wiedzy okres ciąży jest wciąż uznawany za względne przeciwwskazanie do stosowania SI-5HT (por. Cohen i Rosenbaum, 1998). Brak jest co prawda wiarygodnych danych, że poszczególni przedstawiciele tej grupy leków wywierają szkodliwy wpływ na rozwój płodu (w odniesieniu do fluoksetyny są dane, że ryzyko takie nie odbiega od występującego w populacji ogólnej (por. Koren i wsp., 1998), tym nie mniej stosunkowo krótki okres doświadczeń klinicznych z SI-5HT nakazuje zachowanie należytej ostrożności. Na takim stanowisku stoją też producenci i komisje rejestrujące leki (por. Physician Desk Reference, 1997).

8. Zatrucia

Ze względu na szeroki indeks terapeutyczny SI-5HT uchodzą za leki bezpieczne w przypadku przedawkowania. Z opinią tą należy w pełni zgodzić się, jednak jedynie w odniesieniu do zatruc pojedynczym lekiem. Spożycie kilkunastu lub nawet kilkudziesięciu dawek dobowych rzadko jest przyczyną ciężkiego zatrucia, zwłaszcza zgonu. Jak wynika z analizy przyczyn zatruc w Stanach Zjednoczonych w latach 1985–1997, opracowanej przez Barbey i Roose (1998), w tym okresie zgłoszono do FDA (Food and Drug Administration), AAPCC (American Association of Poison Control Centers) i do firm farmaceutycznych (lub opisano w literaturze) łącznie 58 zgonów, których domniemaną przyczyną było zatrucie pojedynczym SI-5HT (fluoksetyną, fluwoksamina, paroksetyną, sertralina). Zatrucie SI-5HT jako przyczynę zgonu zweryfikowano w 6 przypadkach. W porównaniu ze zgonami związanymi z zatruciami za pomocą TLPD jest to liczba kilkadziesiąt razy mniejsza. Z danych z piśmiennictwa oraz analizy przypadków zatruc opracowanych przez Barbey i Roose (1998) wynika, że przyjęcie do 30 dziennych dawek SI-5HT (niezależnie od rodzaju preparatu) rzadko prowadzi do poważniejszego zatrucia, przy ilości nie przekraczającej 75 dawek występuje senność, drżenie mięśniowe, nudności, wymioty, dawki większe wiążą się z zatruciem poważnym (drgawki, zmiany w elektrokardiogramie, zaburzenia świadomości). Pomoc zatrutym polega na podtrzymywaniu podstawowych funkcji życiowych.

Obraz kliniczny zatruc poszczególnymi lekami z grupy SI-5HT wykazuje szereg cech wspólnych, występują też pewne różnice (por. tabela 8).

Podane wyżej informacje dotyczą sytuacji, w której chory przyjął jeden określony lek, należy jednak pamiętać, że częściej mamy do czynienia z zatruciami mieszanymi – ze względu na interakcje SI-5HT mogą one stanowić poważne zagrożenie dla życia (por. też. rozdz. 9. Interakcje).

Tabela 8. Objawy kliniczne zatruc SI-5HT (na podstawie pracy Barbey i Roose, 1998)

<p>Citalopram nudności, senność, poty, tachykardia</p> <p>Fluoksetyna nudności, wymioty, pobudzenie psychoruchowe, hipomania, niepokój, napady drgawkowe</p> <p>Fluwoksamina senność, drżenie mięśniowe, nudności, wymioty, bóle brzucha, umiarkowana bradykardia, rozszerzenie źrenic, suchość błon śluzowych jamy ustnej, tachykardia zatokowa, zatrzymanie moczu</p>	<p>Paroksetyna nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, tachykardia zatokowa, poty, rozszerzenie źrenic</p> <p>Sertralina senność, nudności, wymioty, tachykardia, zmiany ekg</p>
--	---

9. Interakcje

Wszystkie zarejestrowane SI-5HT są metabolizowane przez izoenzymy grupy cytochromu P450, niektóre są inhibitorami tych izoenzymów. Cechy te determinują liczne i wciąż nie w pełni poznane interakcje z licznymi innymi lekami psychotropowymi oraz stosowanymi w innych działach medycyny, na co dobitnie wskazują, lawinowo pojawiające się w ostatnich latach opisy różnorodnych interakcji oraz liczne opracowania przeglądowe (Bauman 1998, DeVane i wsp. 1997, Ereshefsky i wsp., 1995, Greenblat i wsp. 1998, Nemeroff i wsp. 1996, Preskorn 1996, 1998, Rosenbaum, 1995, Shen 1997, van Harten, 1993). W tabelach 9 i 10 oraz w załączniku (tabele 12–14) podano podstawowe

Tabela 9. Mechanizmy i następstwa interakcji selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny z innymi lekami

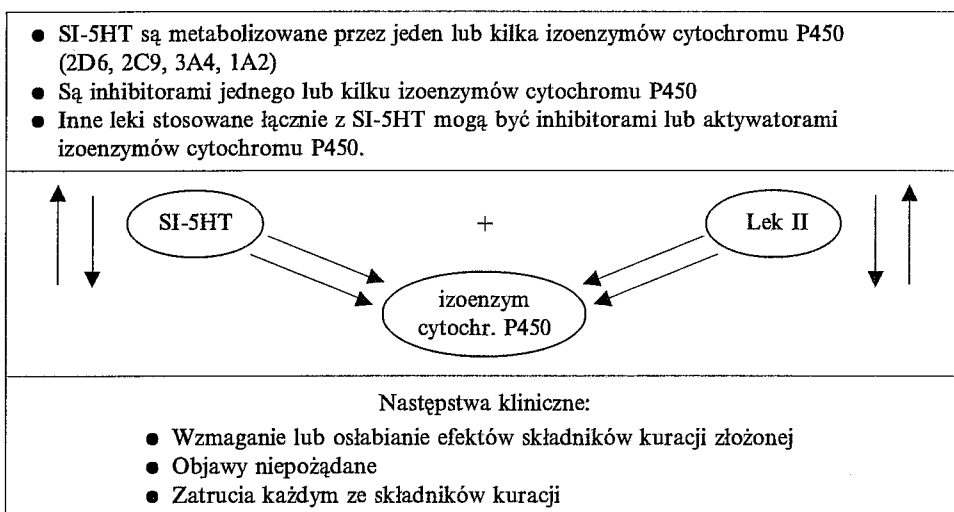


Tabela 10. Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny i izoenzymy cytochromu P450

SI-5HT (metabolit)	Izoenzymy uczestniczące w biotransformacji leku	Wpływ inhibicyjny na izoenzymy P450				
		1A2	2C9	2C19	2D6	3A
Citalopram (Desmetylocit.)	2C19, 3A4, (2D6)	+	-	-	-	-
Fluoksetyna (Norfluokset.)	2C9, (3A4, 2D6)	+	++	++	+++	++
Fluwoksamina	1A2, 2D6	+++	++	+++	+	++
Paroksetyna	2D6	+	+	+	+++	+
Sertralina (Desmetylsertr.)	2C9, 3A4	+	+	++	+	+

Opracowano na podstawie publikacji: Preskorn (1996, 1998), Lane i wsp. (1998), Greenblat i wsp. (1998).

Tabela 11. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (opracowano na podstawie pracy Preskorna, 1998, zmodyfikowane)

SI-5HT	Dawka SI-5HT, liczba dni stosowania	TLPD dawka jednorazowa	Pole pod krzywą (PPK): $\frac{\text{PPK 2} - \text{PPK 1}}{\text{PPK 1}}$	Autor
Citalopram	40 mg/dz. 10 dni	Dezypramina	↑ 47%	Gram i wsp. (1993)
Fluoksetyna	60 mg/dz. 8 dni	Imipramina	Imi. ↑ 235% Dezypr. ↑ 430%	Bergstrom i wsp. (1992)
Fluwoksamina	100 mg/dz. 10 dni	Imipramina	↑ 263%	Spina i wsp. (1993)
Paroksetyna	30 mg/dz. 4 dni	Imipramina	Imi. ↑ 74% Dezypr. ↑ 327% razem ↑ 223%	Albers i wsp. (1993)
Sertralina	150 mg/dz. 8 dni	Dezypramina	↑ 54%	Kurtz i wsp. (1997)

PPK 1: TLPD bez SI-5HT

PPK 2: TLPD + SI-5HT

dane ilustrujące potencjalną możliwość interakcji SI-5HT z innymi lekami, zwłaszcza psychotropowymi. Wyniki badań zamieszczonych w tabeli 11 są ilustracją interakcji omawianej grupy leków z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (imipramina, dezypramina).

Problem interakcji leków psychotropowych, w szczególności SI-5HT, jest często niedoceniany, lekceważony lub zupełnie pomijany w toku terapii. Interakcje leków mogą być z powodzeniem wykorzystywane do poprawienia efektów terapii, mogą być jednak przyczyną osłabienia wyników leczenia, a również źródłem objawów niepożądanych, niekiedy groźnych powikłań, które zaskakują nie tylko pacjenta, lecz także lekarza leczącego (Jefferson, 1998).

Cele i rozmiar tego opracowania pozwalają jedynie na sygnalizowanie problemu, zainteresowanych czytelników odsyłam do opracowań szczegółowych w piśmiennictwie zagranicznym (por. wyżej) oraz polskim (Beręsewicz, 1999, Koszewska, 1999., Pużyński, 1999, Świącicki, 1999).

10. Wzmaganie (potencjalizacja) efektu terapeutycznego SI-5HT

Tak jak wszystkie pozostałe leki przeciwdepresyjne – SI-5HT przynoszą u części leczonych jedynie częściową poprawę lub są nieskuteczne. W piśmiennictwie pojawiły się liczne propozycje technik wzmaganie (*augmentation*) działania terapeutycznego, przy czym większość nawiązuje do metod, które już były podejmowane z różnym skutkiem przy stosowaniu TLPD (por. Pużyński, 1996). Są to m.in.: dołączenie do SI-5HT węglanu litu, trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego, pindololu, amfetaminy, pemoliny, hormonów tarczycy (przeogl. pism.: Boyer i Feighner, 1996, Nelson, 1998, prace badawcze:

Artigas i wsp. 1994, Bordet i wsp., 1998, Mundo i wsp., 1998, Oliver i Burrows, 1998, Zanardi i wsp., 1997). Żaden z tych sposobów nie został dostatecznie sprawdzony pod względem skuteczności (wydaje się, że najlepsze wyniki uzyskano przy łączeniu paroksetyny z pindololem) oraz bezpieczeństwa, w szczególności ryzyka niekorzystnych interakcji (p. też rozdz. 9. Interakcje oraz Pużyński, 1998) i nie może być rekomendowany do stosowania w codziennej praktyce klinicznej. Dalszych badań wymaga przydatność do tego celu fototerapii lub wymuszonej bezsenności (*sleep deprivation*).

11. Prowadzenie pojazdów mechanicznych

SI-5HT uchodzą za środki, które w sposób istotny nie zaburzają zdolności prowadzenia pojazdów, obsługi maszyn. Opinia ta ma jednak wartość względną, należy bowiem uwzględnić indywidualną reakcję chorych na stosowany lek (por. rozdz. 6. Tolerancja, objawy niepożądane) oraz wpływ innych jednocześnie stosowanych leków (możliwość interakcji). Nie ulega wątpliwości, że wstępna faza leczenia powinna wiązać się z zachowaniem szczególnej ostrożności przy podjęciu decyzji o prowadzeniu samochodu (dotyczy to wszystkich preparatów).

12. Problemy farmakoekonomii

Wszystkie SI-5HT są lekami istotnie droższymi od TLPD. Zdaniem części analityków z zakresu farmakoekonomii koszty stosowania SI-5HT ulegają radykalnemu obniżeniu i są porównywalne z TLPD, gdy uwzględni się lepszą tolerancję, lepszą jakość życia, zdolność do wykonywania pracy zawodowej (Crott i Gillis, 1998, Sclar i wsp., 1998 oraz inni autorzy).

Problem ten należy traktować jako otwarty, zasługujący na dalsze analizy uwzględniające również skuteczność w sensie ścisłym obu grup leków, w tym również w bardziej nasilonych stanach depresyjnych (Stewart, 1998, Song i wsp., 1993, Woods i Baker, 1997, Hylan i wsp., 1998). Na potrzebę dalszych badań zwracają uwagę Garattini i wsp. (1998.), powołują się przy tym na przytaczane już wyniki metaanalizy rezultatów stosowania SI-5HT i TLPD (Anderson i Tomenson, 1994, 1995), które wskazują, że odsetek przerwanych kuracji w pierwszych 6–8 tygodniach stosowania obu grup leków jest zbliżony.

13. Podsumowanie

Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny są nową grupą leków psychotropowych, opracowaną przez psychofarmakologów na podstawie przesłanek teoretycznych oraz doświadczeń psychiatrów związanych z wieloletnim sto-

sowaniem TLPD w terapii depresji. Za prekursora SI-5HT należy uznać kłomipraminę. Ponad 10-letnie badania i obserwacje kliniczne dowodzą, że SI-5HT wykazują działanie terapeutyczne w zaburzeniach depresyjnych o różnych przyczynach oraz są szczególnie przydatne w praktyce ambulatoryjnej. W porównaniu z klasycznymi TLPD są lekami na ogół lepiej tolerowanymi i w pewnym zakresie bezpieczniejszymi. Do innych wskazań klinicznych, w których przydatność SI-5HT jest dobrze udokumentowana, należy zaliczyć zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. Wartość terapeutyczna omawianej tu grupy leków w innych zaburzeniach jest prawdopodobna, lecz nie w pełni udokumentowana.

SI-5HT są heterogenną grupą leków psychotropowych, których wspólną cechą jest hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny. Niejednorodność ta dotyczy: specyficznych mechanizmów działania, w tym wpływu na poszczególne struktury o.u.n., farmakokinetyki, profilu działania psychotropowego, objawów niepożądanych, interakcji z innymi lekami. Okoliczności te powinny być uwzględniane przy wyborze określonego SI-5HT u poszczególnych chorych.

SI-5HT wymagają dalszych badań zarówno podstawowych, jak też klinicznych. Dotyczy to w szczególności:

- porównania poszczególnych SI-5HT między sobą w zakresie:
 - profilu działania psychotropowego w depresjach,
 - skuteczności w zaburzeniach depresyjnych o dużym nasileniu (melancholiczne, psychotyczne) w różnych subpopulacjach (młodzież, osoby w wieku podeszłym), w profilaktyce zaburzeń depresyjnych nawracających,
 - skuteczności w innych ustalonych lub potencjalnych wskazaniach,
- oceny bezpieczeństwa długoterminowych kuracji (zwłaszcza wpływu na układ pozapiramidowy oraz narząd krążenia),
- oceny bezpieczeństwa łączenia z innymi lekami,
- wielostronnej oceny aspektów farmakoeconomicznych,
- oceny mechanizmów działania.

Głównym celem poszukiwania nowych leków (w tym przeciwdepresyjnych) jest uzyskanie środków farmaceutycznych lepszych od już stosowanych, w szczególności:

- bardziej skutecznych od dostępnych,
- szybciej działających,
- wykazujących szerszy indeks terapeutyczny (mniejsze ryzyko zatrucia przy przedawkowaniu),
- lepiej tolerowanych,
- o wąskim zakresie przeciwwskazań,
- wykazujących mniej interakcji z innymi lekami.

Jak wynika z tego zestawienia SI-5HT spełniają jedynie część takich wymogów, mianowicie w porównaniu z TLPD wykazują szerszy indeks terapeutyczny, są lepiej tolerowane, bezpieczniejsze w stosowaniu, zakres przeciwwskazań

jest wąski. SI-5HT nie są skuteczniejsze od TLPD (zdaniem części klinicystów ich siła działania przeciwdepresyjnego jest mniejsza niż leków klasycznych), nie działają szybciej od leków już używanych, coraz większym problemem mogą stać się interakcje SI-5HT z innymi lekami. Mimo tych ograniczeń – należy uznać, że wprowadzenie SI-5HT do leczenia psychiatrycznego wiąże się z postępowaniem terapii zaburzeń depresyjnych i obsesyjno-kompulsyjnych.

Piśmiennictwo

1. Academic Highlights: Discontinuation of antidepressant therapy, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 541–546.
2. Amsterdam J.D.: Selective serotonin reuptake inhibitors efficacy in severe and melancholic depression, *J. Psychopharmacol.*, 1998, vol. 12, Suppl. II, S99–S111.
3. Anderson J.M., B.M. Tomenson: The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a metaanalysis of studies against tricyclic antidepressants, *J. Psychopharmacology*, 1994, 8, 238–249.
4. Anderson J.M., B.M. Tomenson: Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants, *Brit. Med. J.*, 1995, 310, 1433–1438.
5. Anderson J.M.: SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability, *Depression a. Anxiety*, 1998, 7, suppl. 1, 11–17.
6. Artigas F., V. Perez, E. Alvarez: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 248–251.
7. Ballenger J.C.: Selective serotonin re-uptake inhibitors in panic disorder, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 155–178.
8. Ballenger J.C.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in panic disorder, w: D.J. Nutt, J.C. Ballenger, J.P. Lepine (red.): *Panic Disorder: Clinical, Diagnosis, Management and Mechanisms*, Martin Dunitz, London, 1999, str. 159–178.
9. Barbey J.T., S.P. Roose: SSRI safety in overdose, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl., 42–48.
10. Baumann P.: Care of depression in the elderly: comparative pharmacokinetics of SSRIs, *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, suppl. 5, S35–S43.
11. Bazire S.: *Psychotropic Drug Directory*, 1999, Quay Books, 1999.
12. Beręsewicz M., I. Koszewska, Ł. Świącicki, A. Kalinowski, S. Pużyński: Analiza częstości i przyczyn przerywania kuracji fluoksetyną i fluwoksaminą w grupie chorych leczonych w warunkach szpitalnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1997/1, 57–70.
13. Beręsewicz M., I. Koszewska, Ł. Świącicki, S. Pużyński, A. Kalinowski, D. Rosłonec: Ocena skuteczności leczenia fluoksetyną i fluwoksaminą w grupie 146 chorych leczonych w warunkach szpitalnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1997/1, 50–56.
14. Beręsewicz M.: Interakcje soli litu, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* (skierowane do druku).
15. Bhatara V.S., R.D. Magnus, K.L. Paul, S. H. Preskorn: Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine, *Ann. Pharmacotherapy*, 1998, 12, 432–436.
16. Boerner R.J.: The value of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of panic disorder with and without agoraphobia, *Internat. J. Psychiatry a. Clin. Practice*, 1997, 1, 59–67.
17. Bordet R., P. Thomas, B. Dupuis: Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial, *Am. J. Psychiatry*, 1998, 155, 1346–1351.
18. Borsini F.: Role of the serotonergic system in the forced swimming test, *Neuroscience Behaviour Reviews*, 1995, 19, 377–395.

19. Boyer W.F., J.P. Feighner: Efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in acute depression, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 109–121.
20. Boyer W.F., J.P. Peighner: Other uses of the selective serotonin re-uptake inhibitors in psychiatry, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 267–280.
21. Boyer W.F., J.P. Feigner: Safety and tolerability of selective serotonin re-uptake inhibitors, J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 291–314.
22. Boyer W.F., J.P. Feighner: Practical use of the selective serotonin re-uptake inhibitors, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 315–326.
23. Brown W.A., W. Harrison: Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? *Psychopharmacol. Bull*, 1992, 28, 253–253.
24. Brown W.A., W. Harrison: Are patients who intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, 30–34.
25. Buff D.D., R. Brenner, S.S. Kirtane i wsp.: Dysrhythmia associated with fluoxetine treatment in an elderly patient with cardiac disease, *J. Clin Psychiatry*, 1991, 52, 174–176.
26. Caley Ch.F.: Extrapyramidal reaction and the selective serotonin-reuptake inhibitors, *Ann. Pharmacotherapy*, 1997, 11, 1481–1489.
27. Cartwright Ch., E. Hollander: SSRIs in the treatment of obsessive-compulsive disorder, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 105–113.
28. Cerulli J., B.M. Lomaestro, M. Malone: Update on the pharmacotherapy of obesity, *Ann. Pharmacotherapy*, 1998, 32, 88–102.
29. Cohen L.S., J.F. Rosenbaum: Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risk, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 2, 18–28.
30. Coupland N.J., C.J. Bell, J.P. Potokar: Serotonin reuptake inhibitors withdrawal, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1996, 16, 356–362.
31. Crott R., P. Gillis: Economic comparisons of the pharmacotherapy of depression: an overview; *Acta Psychiatr., Scand*, 1998, 97, 241–252.
32. Danish University Antidepressant Group: Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology*, 1986, 90, 131–138.
33. Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study, *J. Affect. Disorders*, 1990, 18, 280–299.
34. De Vane C.L.: Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, S185–S193.
35. De Vane C.L., E.G. Spratt, F.R. Sallee: Psychoactive drug – drug interactions in children, adolescents, and adults, *Essent. Psychopharmacol*, 1997, 2, 33–50.
36. De Vane C.L.: Translational pharmacokinetics: current issues with newer antidepressants, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 64–70.
37. Dunner D.L.: Efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in the treatment of dystymia, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 223–232.
38. Dunner D.L.: Treatment of dystymic disorder, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 54–58.
39. Emslie G.J., W.A. Weinberg, T.L. Mayes: Treatment of children with antidepressants: focus on selective serotonin reuptake inhibitors, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 13–17.
40. Ereshefsky L., C. Riesenman, Y.W.F. Lam: Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system, *Clin., Pharmacokinet.*, 1995, 29, suppl. 1, 10–19.
41. Feder R.: Bradykardia and syncope induced by fluoxetine (letter with reply), *J.Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 139.

42. Foster R.H., K.L. Goa: Paroxetine, a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of panic disorder, *CNS Drugs*, 1997, 8, 163–188.
43. Garattini S., C. Barbui, B. Saraceno: Antidepressant agents: from tricyclics to serotonin uptake inhibitors, *Psychol. Med.*, 1998, 28, 1169–1178.
44. Gerber P.E., L.D. Lynd: Selective serotonin – reuptake inhibitors – induced movement disorders, *Ann. Pharmacotherapy*, 1998, 12, 692–698.
45. Gill H.S., C.L. De Vane, C. Risch: Extrapyramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1997, 17, 377–389.
46. Glassman A.H.: Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, suppl. 2, 16–22.
47. Glassman A.H., P.A. Shapiro: Depression and the course of coronary artery disease, *Amer. J. Psychiatry*, 1998, 155, 4–11.
48. Glassman A.H.: Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated, *Internat. Clin. Psychopharmacology*, 1998, 13, suppl. 5, S25–S30.
49. Goddard A.W., D.S. Charney: SSRIs in the treatment of panic disorders, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 114–120.
50. Goldstein B.J., P.J. Goodnick: Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics, *J. Psychopharmacology*, 1998, 12, suppl. B, S55–S87.
51. Goodnick P.J., B.J. Goldstein: Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I. Basic pharmacology. *J. Psychopharmacol.*, 1998, 12, suppl. B., S5–S20.
52. Goodnick P.J., B.J. Goldstein: selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – II. Efficacy and quality of life, *J. Psychopharmacology*, 1998, 12, suppl. B., S21–S54.
53. Goodwin G.M. (rapporteur), group: Bourgeois M.L., L. Conti, P. Fischer, M. Gatspar, J.M. Griffiths, C. H(schl), T. Kapitany, U.F. Malt, G. Muscettola, G.N. Papadimitriou, W.Z. Potter, S. Pużyński, J.A. Swinkels, C.A. Zarate: Treatment of bipolar depressive mood disorders: algorithms for pharmacotherapy, *Internat. J. Psychiatry in. Clin. Practice*, 1997, 1, S9–S12.
54. Gormley N., L. Watters, B.A. Lawlor: Extrapyramidal side-effects in elderly patients exposed to selective serotonin reuptake inhibitors, *Human Psychopharmacol*, 1997, 12, 139–143.
55. Greenblat D.J., L.L. von Moltke, J.S. Harmatz, R.J. Shader: Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450, *C. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 15, 19–27.
56. Gunasekara N.S., S. Noble, P. Benfield: Paroxetine an update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders, *Drugs*, 1998, 55, 85–120.
57. Habrat B.: Strategie i leki stosowane w farmakologicznym zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszania ilości wypijanego alkoholu, *Alkoholizm i Narkomania*, 1996, 22, 147–159.
58. Haddad P.: Newer antidepressants and the discontinuation syndrome, *J.Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 17–21.
59. Hoehn-Saric R., G.J. Harris, G.D. Pearlson i wsp.: A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive-compulsive patient, *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 131–133.
60. Hoehn-Saric R., J.R. Lipsey, D.R. McLeod: Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine, *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991, 52, 131–133.
61. Hoehn-Saric R., J.R. Lipsey, D.R. McLeod: Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine, *J. Clin. Psychopharmacol*, 1990, 10, 343–345.
62. Hylan T.R., D.P. Buesching, G.D. Tollefson: Health economic evaluation of antidepressants: a review, *Depression a. Anxiety*, 1998, 7, 53–64.
63. Hyttel J.: Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *Internat. Clin. Psychopharmacol*, 1994, 9, suppl. 19–26.
64. Hyttel J.: Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *Nordisk J. Psychiatry*, 1993, 47, suppl. 30, 5–12.
65. Invernizzi G., M.C. Mauri, L. Wintraub: Antidepressant efficacy in the treatment of dystymia, *Europ. Neuropsychopharmacol*, 1997, 7, S329–S336.

66. Jefferson J.W.: Drug interaction – friend or foe? *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 37–47.
67. Kasper S., A. Heiden: Do SSRIs differ in their antidepressant efficacy, *Human Psychopharmacology*, 1995, 10, S163–S172.
68. Kasper S. (Rapporteur), group: P. Bech, F. de Jonghe, M.P. de Sousa, T. Dinan, J.D. Guelfi, T. Higuchi, J.K. Larsen, J.P. Lecrubier, B. Lerer, A. Neumeister, G. Papadimitriou, E.S. Paykel, W. Pödlinger, J. Svestka, H. Watter: Treatment of unipolar major depression: algorithms for pharmacotherapy, *Internat. J. Psychiatry in Clin. Practice*, 1997, 1, S5–S7.
69. Kent J.M., J.D. Coplan, J.M. Gorman: Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety, *Biol. Psychiatry*, 1998, 44, 812–824.
70. Koren G., I. Nulman, A. Addis: Outcome of children exposed in utero to fluoxetine: a critical review, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1., 27–31.
71. Kostowski W.: Rola serotoniny w patomechanizmie chorób psychicznych oraz w działaniu leków psychotropowych, *Farmakoter. w Psychiatrii i Neurol.*, 1997/1, 8–23.
72. Kostowski W.: Postępy farmakoterapii uzależnienia od alkoholu etylowego, *Alkoholizm i Narkomania*, 1997, 29, 549–564.
73. Koszewska I.: Interakcje karbamazepiny, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii (skierowane do druku)*.
74. Koszewska I.: Leki przeciwdepresyjne II generacji – interakcje, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii (skierowane do druku)*.
75. Koszewska I.: Wpływ leków przeciwdepresyjnych II generacji na funkcje seksualne, *Wiadomości Psychiatryczne (skierowane do druku)*.
76. Lane R., D. Baldwin, S. Preskorn.: The SSRIs: advantages, disadvantages and differences, *J. Psychopharmacol.*, 1995, 9, suppl. 2, 163–178.
77. Lane R., D. Baldwin: Selective serotonin reuptake inhibitors induced serotonin syndrome: review, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1997, 17, 208–231.
78. Lane R.M.: A critical review of selective serotonin reuptake inhibitors-related sexual dysfunction, incidence possible aetiology and implications for management, *J. Psychopharmacol.*, 1997, 11, 72–82.
79. Laursen L.A., P.L. Mikkelsen, S. Rasmussen, P. Honore: Paroxetine in the treatment of depression – a randomized comparison with amitriptyline, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1995, 71, 249–255.
80. Lejoyeux M., J. Ades, F. Rouillon: Serotonin syndrome, incidence, symptoms and treatment, *CNS Drugs*, 1994, 2, 132–143.
81. Lennkh C., M. de Zwaan, S. Kasper: New aspects of diagnosis and pharmacotherapy of eating disorders, *Internat. J. Psychiatry in Clin. Practice*, 1997, 1, 21–35.
82. Leonard B.E.: The comparative pharmacology of new antidepressants, *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, suppl. 8, 3–15.
83. Leonard B.E.: SSRI Differentiation: pharmacology and pharmacokinetics, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, S149–S158.
84. Leonard B.E.: The comparative pharmacological properties of selective serotonin re-uptake inhibitors in animals, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 35–62.
85. Leonard B.E., C. Faherty: SSRIs and movement disorders: is serotonin the culprit? *Human Psychopharmacology*, 1996, 11, S75–S82.
86. Lepine J.P. (rapporteur), group: Aschauer H., W.A. van den Broek, E. Ceskova, M.L. Figueira, P. Gathmann, J. Massana, A. Palha, A. Pelissolo, A. Puech, B. Saletu, S.D. Schindler, O. Vinar, H.G.M. Westenberg: Treatment of panic disorder: algorithms for pharmacotherapy, *Internat. J. Psychiatry a. Clin. Practice*, 1997, 1, S13–S15.
87. Lipiński J.F., G. Mallya, P. Zimmerman, H.G. Pope: Fluoxetine induced akathisia: clinical and theoretical implications, *J. Clin. Psychiatry*, 1989, 50, 339–342.

88. Liu B.A., N. Mittmann, S.R. Knowler i wsp.: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous report, *Canad. Med. Assoc. J.*, 1996, 155, 519–527.
89. Liu B., G. Anderson, N. Mittmann, T. To, T. Axcell, N. Shear: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people, *The Lancet*, 1998, 351, May 2, 1303–1307.
90. Llewellyn A., Z.N. Stowe: Psychiatric medications in lactation, *J.Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 2, 41–52.
91. Maixner S.M., J.F. Greden: Extended antidepressant maintenance and discontinuation syndrome, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 43–53.
92. Mayer L.E., B.T. Walsh: The use of selective serotonin reuptake inhibitors in eating disorders, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 15, 28–34.
93. Moller H.J., H. Berzewski, F. Eckman i wsp.: Double-blind multicenter study of paroxetine and amitriptyline in depressed inpatients, *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 75–78.
94. Montgomery S.A.: Efficacy and safety of the selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in elderly patients, *Internat. Clin. Psychopharmacology*, 1998, vol. 13, suppl. 5, S49–S54.
95. Montgomery S.A.: Efficacy and safety of the selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in elderly patients, *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, suppl. 5, S49–S54.
96. Mundo E., E. Guglielmo, L. Bellodi: Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo controlled study, *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13, 219–224.
97. Murphy D.L., A.M. Andrews, Ch.H. Wichems, Q. Li, M. Tohda, B. Greenberg: Brain serotonin neurotransmission: an overview and update with emphasis on serotonin system heterogeneity multiple receptors, interactions with other neurotransmitter systems, and consequent implications for understanding the actions of serotonergic drugs, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 15, 4–12.
98. Nelson J.C.: Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 5, 65–68.
99. Nemeroff Ch. B., L. De Vane, B.D. Pollock: Newer antidepressants and the cytochrome P450 system, *Amer. J. Psychiatry*, 1996, 153, 311–320.
100. Oliver J.S., G.D. Burrows: Elevated plasma paroxetine concentrations in a patient treated with a combination of paroxetine and pindolol, *J. Psychiatry in. Clin. Practice*, 1998, 2, 225–227.
101. Owens M.J., Ch.B. Nemeroff: The serotonin transporter and depression, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 5–12.
102. Perry P.J.: Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclics versus selective reuptake inhibitor antidepressants, *J. Affect. Disorders*, 1996, 39, 1–6.
103. Physician Desk Reference, 1997, Medical Economics Company, Montrale, 1997.
104. Preskorn S.H.: *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, First Edition, Professional Communications, Inc., 1996.
105. Preskorn S.H.: Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes, *J. Psychopharmacology*, 1998, 12, Suppl. B, S89–S97.
106. Pużyński S.: Leczenie skojarzone depresji i chorób afektywnych, *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 1996, 5, supl. 1(3), 85–92.
107. Pużyński S., J. Rybakowski, J. Kocur, Z. Rydzyński, M. Beręsewicz, E. Bogdanowicz, S. Duszyk, W. Gruszczyński, A. Kalinowski, I. Koszewska, E. Pilaczyńska, Ł. Święcicki: Ocena kliniczna fluoksetyny (wyniki badań wieloośrodkowych), *Psychiatria Polska*, 1994, 5, 593–600.

108. Pużyński S., J. Rybakowski, P. Gałuszko, M. Beręsewicz, E. Bogdanowicz, D. Rosłonec, M. Chłopocka-Woźniak, J. Jakitowicz, J. Jaracz, A. Kalinowski, I. Koszewska, J. Landowski, Z. Nowicki, E. Pilaczyńska, Ł. Świącicki, E. Żelechowska-Ruda: Sertralina w leczeniu depresji. Wyniki badań wieloośrodkowych w Polsce, *Farmakoter. w Psychiatr. i Neurolog.*, 1995/4, 3–30.
109. Pużyński S., J. Landowski, J. Rybakowski, M. Beręsewicz, M. Chłopocka-Woźniak, J. Jakitowicz, J. Jaracz, A. Kalinowski, I. Koszewska, E. Lamparska, D. Rosłonec, Ł. Świącicki, L. Trojanowski: Paroksetyna w leczeniu dużej depresji – wyniki badań wieloośrodkowych w Polsce, *Farmakoter. w Psychiatrii i Neurologii*, 1993, 3, 63–81.
110. Pużyński S., A. Kalinowski, A. Kiejna, I. Koszewska, J. Landowski, M. Masiak, J. Rybakowski, M. Rzewuska, J. Wciórka: Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1998, 2, 15–27.
111. Pużyński S., P. Gałuszko, J. Landowski, J. Rybakowski, Z. Rydzyński, W. Strzyżewski, M. Beręsewicz, E. Bogdanowicz, A. Czerwiński, M. Chłopocka-Woźniak, S. Duszyk, J. Formanowicz, W. Gruszczyński, J. Jakitowicz, J. Jaracz, A. Kalinowski, I. Koszewska, E. Lamparska, E. Pilaczyńska, E. Rajewska, D. Rosłonec, Ł. Świącicki, L. Trojanowski, H. Wichowicz, E. Żelechowska-Ruda: Wyniki badań wieloośrodkowych czterech selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny w Polsce, *Lęk i Depresja* (1998, w druku).
112. Pużyński S.: Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* (skierowane do druku).
113. Richelson E.: The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds, *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, suppl. 9A, 34–41.
114. Roose S.P., A.H. Glassman, E. Attia, S. Woodring: Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia, *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 1735–1739.
115. Rosenbaum J.F.: Managing selective serotonin reuptake inhibitor-drug interactions in clinical practice, *Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 29, suppl. 1, 53–59.
116. Schatzberg A.F.: Treatment of severe depression with the selective serotonin reuptake inhibitors, *Depression a. Anxiety*, 1996/1997, 4, 182–189.
117. Schatzberg A.F., P. Haddad, E.M. Kaplan, M. Lejoyeux, J.R. Rosenbaum, A.H. Young, J. Zajecka: Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome, *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, suppl. 7, 23–27.
118. Schatzberg A.F., P. Hadad, E.M. Kaplan, M. Lejoyeux, J.F. Rosenbaum, A.H. Young, J. Zajecka: Serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome: a hypothetical definition, *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 5–10.
119. Schatzberg A.F.: Noradrenergic versus serotonergic antidepressants predictors of treatment response, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 14, 15–18.
120. Sclar D.A., T.L. Skaer, L.M. Robinson, J.K. Stowers: Economic appraisal of antidepressant pharmacotherapy: critical review of the literature and future directions, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 121–127.
121. Sechter D., R.M. Lane: Continuation therapy with selective serotonin re-uptake inhibitors, *J. Serotonin Res.*, 1997, 1–47.
122. Settle E.C.: Antidepressant drugs: disturbing and potentially dangerous adverse effects, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59., suppl. 16, 25–30.
123. Shen W.W.: The metabolism of psychoactive drugs: a review of enzymatic biotransformation and inhibition, *Biol. Psychiatry*, 1997, 41, 814–826.
124. Sherwood N.: Comparative behavioural toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 19, S159–S162.
125. Small G.W.: Treatment of geriatric depression, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 32–42.
126. Song F., N. Freemantle, T.A. Sheldon, A. House, P. Watson, A. Long, J. Mason: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability, *Brit. Medical J.*, 1993, 306, 683–687.
127. Soyka M.: Relapse prevention in alcoholism, *CNS Drugs*, 1997, 7, 313–317.

128. Spigset O., K. Hedenmalm: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs, *Drug Saf.*, 1995, 12, 209–225.
129. Spigset O., T. Mjorndal: The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentration relation platelet 5-HT_{2A} receptor status, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17, 292–297.
130. Stahl S.M.: Basic psychopharmacology of antidepressants, part. I: Antidepressants have seven distinct mechanism of action, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 4, 5–14.
131. Stahl S.M.: Not so selective serotonin reuptake inhibitors *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 343–344.
132. Steffens D.C., K.R.R. Krishan, M.J. Helms: Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis, *Depression a. Anxiety*, 1997, 6, 10–18.
133. Stein D.J., E. Hollander: Serotonin specific reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder a. related disorders, w: J.P. Feighner i W.F. Boyer (red.): *Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors Advances in Basic Research and Clinical Practice*, second ed., John Wiley a. Sons Ltd., 1996, str. 135–153.
134. Sternbach H.: The serotonin syndrome, *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 705–713.
135. Stewart A.: Cost-effectiveness of SSRIs: a European perspective, *J. Ment. Health Policy a. Economics*, 1998, 1, 41–49.
136. Stokes P.E., A. Holtz: Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues, *Clinical Therapeutics*, 1997, 19, 1–86.
137. Stravynski A., D. Greenberg: The treatment of social phobia: a critical assessment, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1998, 98, 171–181.
138. Święcicki Ł.: Interakcje kwasu walproinowego i jego pochodnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* (skierowane do druku).
139. Święcicki Ł.: Interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* (skierowane do druku).
140. Tate J.L.: Extrapyramidal symptoms in a patient taking haloperidol and fluoxetine, *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 399–400.
141. Teicher M.H., C. Gold, J.O. Cole: Emergency of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment, *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 147, 207–210.
142. Therrien F., J.S. Markowitz: Selective serotonin reuptake inhibitors and withdrawal symptoms: a review of the literature, *Human Psychopharmacol*, 1997, 12, 309–323.
143. Van Den Berg S.J.: Comparing SSRIs: from chemistry to clinical choice, *Human Psychopharmacology*, 1995, 10, S199–S209.
144. Van Harten J.: Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 24, 203–220.
145. Wilde M.J., G.L. Plosker, P. Benfield: Fluvoxamine. An updated review of its pharmacology, and therapeutic use in depressive illness, *Drugs*, 1993, 46, 895–924.
146. Woods S.W., C.B. Baker: Cost-effectiveness of newer antidepressants, *Current Opinion in Psychiatry*, 1997, 10, 95–101.
147. Zajecka J., K.A. Tracy, S. Mitchell: Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review, *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 291–297.
148. Zanardi R., F. Artigas, L. Franchini i wsp.: How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17, 446–450.
149. Zarate C.A., J.C. Kando, M. Tohen, M.K. Weiss, J.O. Cole: Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline, *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 67–71.
150. Zohar J. (rapporteur), group: J.L. Ayuso-Gutierrez, H.D'Haenen, A. Honig, J. Jancu, K. Jobson, S. Kasper: Treatment of obsessive compulsive disorder: algorithms for pharmacotherapy, *Internat. Psychiatry in Clinical Practice*, 1997, 1, S17–S23.

ZAŁĄCZNIK

Tabela 12. Substraty, induktory oraz inhibitory izoenzymów CYP 1A2, CYP 2C oraz CYP 2C9/10/19 (za Bazire, 1999)

Substraty	Induktory	Inhibitory
CYP 1A2 Kofeina Klozapina (w dużym stopniu) Fluwoksamina (częściowo) Haloperidol (częściowo) Mirtazapina (częściowo) Olanzapina (częściowo) Ondansetron Propranolol? Takryna Tamoksyfen Teofilina TLPD-trzeciorzędowe (np. amitryptylina, klomipramina, imipramina) Werapamil Warfaryna Zotepina	Kapusta Kofeina Pokarmy pieczone na węglu drzewnym Palenie tytoniu Omeprazol Rifampicyna	Cymetydyna Cyprofloksacyna Erytromycyna Fluorochinolony (np. cyprofluo i norfluoksacin) (silny) Fluwoksamina (potencjalny, pozostałe SI-5HT bardzo słabe) Sok grapefruitowy Mirtazapina (bardzo słaby) Moklobemid Nefazodon (bardzo słaby) Sertralina (słaby)
CYP 2C Amitryptylina Klomipramina Diazepam Imipramina Moklobemid Omeprazol NSAIDs (niektóre) Fenytoina Tolbutamid Warfaryna		Fluoksetyna Fluwoksamina Sertralina
CYP 2C9/10/19 Barbiturany (19) Bupropion (8/9) Citalopram (19) Diazepam (19) Fluoksetyna (9) Losartan (9) Mefenytoina (19) Moklobemid (19) NSAIDs (8/9) Omeprazol (19) Fenytoina (8/9) Propranolol (19) (częściowo) TLPD – trzeciorzędowe (amitryptylina, klomipramina, imipramina) (19)	Rifampicyna	Karbamazepina (9) Flukonazol Fluoksetyna ?(9) (słaby?) Fluoksetyna (19) (średni) Fluwoksamina (9/19) Ketokonazol (słaby) Omeprazol Sertralina (9) (średni) Topiramamat Wenlafaksyna (słaby)

Substraty: leki metabolizowane przez enzym.

Induktory: leki obniżające poziom substratu.

Inhibitory: leki zwiększające poziom substratu.

Tabela 13. Substraty, induktory oraz inhibitory izoenzymu CYP2D6 (za Bazire, 1999)

Substraty	Induktory	Inhibitory
Amfetaminy		Chlorochinony
Leki antyarytmiczne, typ 1C (encainid, flecainid i in.)		Chlorpromazyna
Beta-blokery (zwłaszcza lipofilne)		Cymetydyna
Chlorfenamina		Citalopram (bardzo słaby)
Chlorpromazyna		Dekstrometorfan
Citalopram (słaby)		Dekstropropoksyfen
Klozapina (częściowo)		Diltiazem (słaby)
Kodeina		Difenhydramina
Dezypramina (słaby)		Fenfluramina
Dekstrometorfan		Flecainid
Encainid		Fluoksetyna (silny)
Fenotiazyny		Flufenazyna
Flecainid		Fluwoksamina (bardzo słaby)
Fluoksetyna (częściowo)		Haloperidol
Flufenazyna		Metadon
Fluwoksamina (bardzo słaby)		Metoklopramid
Haloperidol		Metoprolol
m-CPP		Meksyletyna
Metoprolol		Mirtazapina (bardzo słaby)
Mirtazapina (słaby)		Moclobemid
Morfiny pochodne		Nefazodon (bardzo słaby)
Nefazodon		Nikardypina
Nikotyna (częściowo)		Norfluoksetyna (silny)
Olanzapina (częściowo)		Paroksetyna (silny, zależny od dawek)
Paroksetyna		Perfenazyna
Perfenazyna		Pindolol
Propranolol		Primaquin
Risperidon		Propafenon
Sertindol (częściowo)		Propranolol
Tiorydazyna		Chinidyna (silny)
Tramadol		Chinina
Trazodon		Sertralina (słaby, zależny od dawki średni ≥ 150 mg/d)
TLPD, dwurzędowe i trzeciorzędowe (np. nortryptylina, imipramina, maprotylina, amitryptylina) (słaby), dezypramina (słaby), klomipramina (słaby)		Tiorydazyna
Wenlafaksyna (częściowo)		Timolol
		TLPD (wszystkie, silne)
		Trifluoperidol
		Wenlafaksyna (bardzo słaby)
		Yohimbina

Tabela 14. Substraty, induktory oraz inhibitory izoenzymu CYP 3A4 (za Bazire, 1999)

Substraty	Induktory	Inhibitory
Amiodaron	Barbiturany (wszystkie)	Acetazolamid
Leki p/histaminowe (np. astemizol)	Kortisol	Cymetydyna (średni)
Astemizol	Karbamazepina	Citalopram (słaby)
Benzodiazepiny (np. alprazolam, klonazepam, diazepam, midazolam, triazolam, lecz nie lorazepam)	Fenytoina	Danazol
Blokery kanału wapniowego	Deksametazon	Diltiazem (słaby)
Karbamazepina	Prednizon	Flukonazol (silny)
Cisaprid	Rifampicyna	Fluoksetyna (słaby)
Citalopram (główny)		Fluwoksamina (średni)
Klozapina (częściowo)		Sok grapefruitowy (słaby)
Kodeina		Indinawir (średni)
Kortisol		Itrakonazol (silny)
Cyklosporyna		Ketokonazol (silny)
Dapson		Klotrimazol
Deksametazon		Makrolidy (niektóre, np. erytromycyna) (silny)
Dekstrometorfan		Mirtazapina (b. słaby)
Diltiazem		Nefazodon (silny)
Disopyramid		Norfluoksetyna (średni)
Estradiol		Paroksetyna (słaby)
Etosuksymid		Ritonawir (średni)
Etinyloestradiol		Sertindol (słaby)
Fluoksetyna		Sertralina (średni)
Glyburide		Trazodon
Indinawir		TLPD (średni)
Itraconazol		Troleandomycyna (silny)
Ketoconazol		Wenlafaksyna (słaby)
Lidokaina (lignokaina)		Werapamil (słaby)
Loratadyna		
Lowastatyna		
Makrolidy (np. erytromycyna i klarytromycyna)		
Mirtazapina (częściowo)		
Nefazodon		
Nifedipina		
Omeprazol		
Progesteron		
Quetiapina		
Chinidyna		
Reboksetyna		
Ritonawir		
Saquinawir		
Sertindol (częściowo)		
Sertralina		
Steroidy (np. deksametazon)		
Tamoksifen		
Terfenadyna		
Testosteron		
TLPD – trzeciorzędowe (np. imipramina, amitriptylina, klomipramina)		
Wenlafaksyna		
Werapamil		
Winblastyna		
Warfaryna		
Ziprasidon		
Zolpidem		
Zotepina		