

Aneks nr 1

Stanisław Pużyński

Leki psychotropowe stosowane w terapii epizodów i zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

1. Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne są niehomogenną grupą środków wykazujących terapeutyczny wpływ w zespołach depresyjnych o różnych przyczynach, w szczególności w depresjach typu endogennej (występujących w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych). W Polsce jest zarejestrowanych 21 leków przeciwdepresyjnych, w tym nowe i najnowsze.

Wśród dostępnych leków przeciwdepresyjnych można wydzielić dwie duże grupy:

- leki przeciwdepresyjne o budowie trójpierścieniowej, wprowadzone do terapii depresji przed 30–40 laty, wykazujące szeroki profil działania na neuroprzekaznictwo. Ta grupa środków bywa określana nazwą „trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne” (TLPD), „klasyczne leki przeciwdepresyjne” lub „leki przeciwdepresyjne pierwszej generacji”, „stare leki przeciwdepresyjne”.
- leki przeciwdepresyjne o różnorodnej strukturze chemicznej oraz węższym, niekiedy selektywnym wpływie na neuroprzekaznictwo noradrenergiczne (NA) i/lub serotoninergetyczne (5HT). Większość z tych leków wprowadzono do terapii depresji w okresie minionych 10–15 lat, stąd używane niekiedy określenie „leki przeciwdepresyjne drugiej generacji”.

W tabeli 1.1. zamieszczono klasyfikację leków przeciwdepresyjnych, której podstawą są hipotetyczne mechanizmy działania terapeutycznego w depresjach.

Leki przeciwdepresyjne I i II generacji różnią nie tylko mechanizmy działania, ale również profil działania psychotropowego w stanach depresyjnych, tolerancja, objawy niepożądane, zakres przeciwwskazań. W tabelach 1.2–1.7 zestawiono podstawowe informacje dotyczące zarejestrowanych w Polsce leków przeciwdepresyjnych.

Tabela 1.1. Klasyfikacja leków przeciwdepresyjnych – hipotetyczne mechanizmy działania

A. Inhibitory wychwyty monoamin (NA, 5HT, DA)

Leki przeciwdepresyjne, których mechanizm działania jest wiązany głównie z **hamowaniem wychwyty zwrotnego monoamin**, pełniących rolę substancji neuroprzekaznikowych w o.u.n., **głównie noradrenaliny (NA) i serotoniny (5HT)**. W grupie tej można wyodrębnić:

- **Inhibitory wychwyty NA i 5HT nieselektywne**

(wywierające również wpływ na inne rodzaje neuroprzekaznictwa)

Amitriptylina
Amoksapina
Dezipramina
Dibenzepina
Doksepina
Dotiepina
Imipramina
Klomipramina
Lofepramina
Nortriptylina
Trimipramina

- **Inhibitory wychwyty NA i 5HT (SNRI)** nie wywierające znaczącego wpływu na inne rodzaje neuroprzekaznictwa (względnie selektywne)

Milnacipran
Wenlafaksyna
Duloksetyna

- **Inhibitory wychwyty NA**

Maprotylina
Reboksetyna

- **Inhibitory wychwyty 5HT (SSRI)**

Citalopram
Escitalopram
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Paroksetyna
Sertralina

- **Inhibitory wychwyty NA i DA (NDRI)**

Bupropion

B. Leki głównie o receptorowych mechanizmach działania

- **Antagoniści receptora α_2**

Mianseryna

- **Inhibitory wychwyty 5HT, blokujące receptor 5HT₂**

Nefazodon
Trazodon

- **Antagoniści receptorów adrenergicznych α -2, 5HT₂, 5HT₃**

Mirtazapina

C. Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO)

- **Nieselektywne, nieodwracalne**

Fenelzyna
Izokarboksazyd
Tranilcypromina

- **Selektywne odwracalne (IMAO-A, RIMA)**

Moklobemid

D. Leki o innych mechanizmach działania

Tianeptyna

Tabela 1.2. Wybrane dane farmakologiczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD)

	Wpływ na neuroprzekąźnictwo			Udział CYP 450 w metabolizmie	Hamowanie aktywności CYP 450	Okres biol. półtrwania (h)	Zakres dawek terapeutycznych w depresji (mg/doba)	Dawka maksymalna (mg/doba)
	5HT	DA	NA					
Amitriptylina	+++	+++	+	2C19, 2D6, 1A2, 3A4	2D6, (3A4)	8–24 (18–96)	100–300	300
Amoksapina	+++	+	+			8	100–300	400
Dezipramina	+++	+		1A2, (2D6)	2D6, (3A4)	12–24	100–300	300
Dibenzepina	+++	++			2D6, (3A4)		240–720	720
Doksepina	+	+		2D6 (1A2, 3A4)	2D6, (3A4)	8–24	100–300	300
Dotiepina	++	+			2D6, (3A4)	14–40 (22–60)	100–300	300
Imipramina	+++	++		2D6, 3A4, 2C19, 1A2	2D6, (3A4)	4–18 (12–24)	100–300	300
Klomipramina	+	+++		2D6, 3A4, 2C19, 1A2	(2D6), (3A4)	17–28 (>36)	100–250	250
Nortriptylina	+++	+		2D6	2D6, (3A4)	18–96	75–200	200
Trinipramina	+	+	+	2C19	2D6, (3A4)	7–23	100–300	300

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, niektóre z badań in vitro

Działanie (wpływ): ++++ b. silne, +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe, ↑ zwiększenie, izoenzymy CYP 450 podane w nawiasach – wpływ znikomy lub mały, prawdopodobieństwo interakcji małe

Źródła: Bauer i wsp. (2002), Bazire (2003), British National Formulary (BNF) – 45 (2003), Physician Desk Reference (2003), Kirchheimer i wsp. 2001), Drug Information for the Health Care Professionals (2002)

Tabela 1.3. Zestawienie porównawcze objawów niepożądanych przy stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualną wrażliwość osób leczonych)

	Wpływ cholinolityczny	Sedacja	Niepokój, bezsenność	Wpływ „kardio-toksyczny”	↓ RR (ortostat)	Nudności wymioty	↑ masa ciała	Zaburzenia seks.	↓ próg drgawk.
Inhibitory wychwyty NA i 5HT (nieselektywne)									
Amitriptylina	++++	+++	–	+++	+++		+++	+	+
Amoksapina	+++	–	++	+	+		+	+	++
Dezipramina	+	–	++	++	+		+		+
Dibenzepina	+	+	–	++	+		+	+	+
Doksepina	+++	+++	–	++	+++		++	++	+
Dotiepina	+++	+++	–	++	+++		+++	+	+
Imipramina	++	+	++	++	++		++	+	+
Klomipramina	+++	+	+	++	++	+	++	++	+
Nortriptylina	+	+	+	+	+		+	+	+
Trimipramina	++	+++	–	++	++		++	+	+

Działanie (wpływ): +++++ b. silne, +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe

Źródła: Bauer i wsp. (2002), Bazire (2003), British National Formulary (BNF) – 45 (2003), Physician Desk Reference (2003), Kirchheimer i wsp. 2001), Drug Information for the Health Care Professionals (2002)

1. 1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)

Farmakokinetyka

Niemal wszystkie TLPD wykazują wysokie powinowactwo do białek osocza (wiązaną >90%), są łatwo rozpuszczalne w tłuszczach, maksymalny poziom we krwi osiągają w 2–6 h po przyjęciu (per os). Metabolizm odbywa się przy udziale m.in. izoenzymów cytochromu 450 (CYP 450) (por. tabela 1.2) oraz glukuronidacji (II faza unieczynniania). Metabolity niektórych TLPD wykazują aktywność biologiczną, w tym działanie psychotropowe (m.in. metabolity amitriptyliny, imipraminy), przy czym mechanizm działania (hamowanie wychwytu NA i 5HT) oraz profil psychotropowy metabolitów może różnić się w porównaniu z substancją macierzystą. Niemal wszystkie TLPD wywierają wpływ hamujący aktywność CYP 2D6 (różnice w odniesieniu do poszczególnych przedstawicieli omawianej grupy są znaczne) i mogą wchodzić w interakcje z lekami, które są metabolizowane przez ten enzym.

U części leczonych poziom TLPD oraz ich aktywnych metabolitów koreluje z efektem terapii, możliwe okazało się określenie zakresu stężeń we krwi, przy którym u większości osób udaje się uzyskać efekt leczniczy (tzw. okno terapeutyczne):

amitryptylina	100–250 ng/ml
dezipramina	150–300 ng/ml
doksepina	100–250 ng/ml
imipramina	150–300 ng/ml
nortriptylina	50–150 ng/ml

Szybkość metabolizmu TLPD u poszczególnych osób wykazuje różnice. Ogółem leczonych podzielić można na 3 grupy: dużą grupę, u których tempo degradacji TLPD jest przeciętne, grupę metabolizujących b. szybko (zachodzi potrzeba stosowania u nich większych dawek) oraz osoby metabolizujące b. wolno (przeciętne, terapeutyczne dawki TLPD mogą wywoływać objawy przedawkowania, nasilone objawy niepożądane). Do identyfikacji osób szybko i wolno metabolizujących służy test z debrizochiną (pomiar aktywności izoenzymu CYP 2 D6).

1.2. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI)

Metabolizm i farmakokinetyka

Jak wynika z tabeli 1.4 wszystkie leki należące do grupy SSRI 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 wychwyt doneuronalny serotoniny, chociaż to działanie jest słabsze niż substancji macierzystych.

Wszystkie SSRI wchłaniają się łatwo z przewodu pokarmowego i szybko osiągają maksymalny poziom we krwi. Różnice dotyczą natomiast stopnia wiązania

Tabela 1.4. Wybrane dane farmakologiczne selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SSRI)

	Wpływ na neuroprzeżytność			Udział CYP 450 w metabolizmie	Okres biologicznego półtrwania (h)	Wiązanie białek (w %)	Zakres dawek terapeutycznych w depresji (mg/doba)*	Dawka maksymalna (mg/doba)
	NA	5HT	DA					
Citalopram	0	++++	0	3A4, 2C19, (2D6)	33	50–80	20–40	60
Escitalopram	0	++++	0	3A4, 2C19, (2D6)	30	50–80	10–20	20
Fluoksetyna	0/+	+++	0	2D6, 2C9, (3A4)	24–140 (168–216)	95	20–40	60
Fluwoksamina	0/+	++++	0	2D6, 1A2	13–22	77	100–300	300
Paroksetyna	0/+	++++	0	2D6	24	95	20–40	60
Sertralina	0/+	++++	0/+	(2C9, 3A4)	25–26 (66–109)	97	50–200	200

W warunkach ambulatoryjnych oraz w wieku podeszłym podane po stronie prawej dawki ok. 1/3 mniejsze

Działanie (wpływ): +++++ b. silne, +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe, ↑ zwiększenie, izoenzymy CYP 450 podane w nawiasach – wpływ znikomy lub mały, prawdopodobieństwo interakcji małe

Źródła: Bauer i wsp. (2002), Bazire (2003), British National Formulary (BNF) – 45 (2003), Physician Desk Reference (2003), Kirchheimer i wsp. (2001), Drug Information for the Health Care Professionals (2002)

Hamowanie aktywności izoenzymów CYP 450 przez SSRI*

	Citalopram (escitalopram)	Fluoksetyna	Fluwoksamina	Paroksetyna	Sertralina
1A2	+	+	+++	+	+
2C9/10	–	++	++	+	+
2C19	–	++	+++	+	++
2D6	–	+++	+	+++	+
3A3/4	+	+	++	+	+

* zwiększenie poziomu substratów danego izoenzymu: (+) 10%, (++) 10–50%, (+++) 50–200%,

Źródła: Preskorn (1996, 1998), Lane i wsp. (1995), Greenblatt i wsp. (1998)

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, niektóre z badań in vitro

Tabela 1.5. Zestawienie porównawcze objawów niepożądanych przy stosowaniu selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualną wrażliwość osób leczonych)

	Wpływ cholinolityczny	Sedacja	Niepokój, bezsenność	Wpływ „kardio-toksyczny”	↓ RR (ortostat)	Nudności wymioty	↑ masa ciała	Zaburzenia seks.	↓ próg drgawk.
Inhibitory wychwyty 5HT									
Citalopram, Escitalopram	–	–	++	–	–	++	–	++	±
Fluoksetyna	–	–	+++	–	–	++	–	++	±
Fluwoksamina	–	+	++	–	–	++	–	++	±
Paroksetyna	±	–	++	–	–	++	–	++	±
Sertralina	–	–	++	–	–	++	–	++	±

Działanie (wpływ): ++++ b. silne, +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe

Źródła: Bauer i wsp. (2002), Bazire (2003), British National Formulary (BNF) – 45 (2003), Physician Desk Reference (2003), Kirchheimer i wsp. (2001), Drug Information for the Health Care Professionals (2002)

z białkami., który przekracza 95% dla fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, 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 jeszcze 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 z fluoksetyną. W przypadku inhibitorów MAO niezbędna przerwa po zakończeniu stosowania fluoksetyny powinna wynosić nie mniej niż 4 tygodnie.

Farmakokinetyka citalopramu i sertraliny jest liniowa, pozostałych trzech SSRI – nieliniowa.

Szczególną cechą SSRI 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 jej zwiększania (*fixed dose*), dla fluoksetyny, paroksetyny i citalopramu wynosi 20 mg. Ta szczególna cecha wynika głównie z faktu, że do uzyskania efektu przeciwdepresyjnego wystarcza 75–80% zahamowania 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 SSRI krwi w celu optymalizacji wyników terapii. Zasady te nie dotyczą objawów niepożądanych, których częstość i nasilenie wzrasta w miarę zwiększania dawek.

Cechy wspólne i różnice SSRI

SSRI wykazują szereg cech wspólnych, do których należy zaliczyć:

- hamowanie wychwytu zwrotnego (*reuptake*) 5HT,
- wpływ terapeutyczny przy zahamowaniu 75% wychwytu 5HT,
- brak zależności efektu i dawki: skuteczność *fixed dose*, mała wartość monitorowania poziomu we krwi (nie dotyczy to fluwoksaminy),
- szeroki indeks terapeutyczny, małe ryzyko ciężkich zatrueć przy przedawkowaniu,
- znikome działanie cholinolityczne, przeciwhistaminowe,
- znikomy wpływ na „pompę sodową”,
- mały wpływ na narząd krążenia,
- mały potencjał drgawkorodny,
- mniejsze (niż przy TLPD) ryzyko przejścia depresji w manię,
- na ogół dobra tolerancja,
- działanie przeciwdepresyjne,
- działanie „antyobsesyjne”.

Mimo wymienionych cech wspólnych – SSRI nie można rozpatrywać jako grupy homogennej, jak to czyni wielu klinicystów, bowiem daje się wyodrębnić tyle samo różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami, co podobieństw. Lista cech różnicujących SSRI jest długa i obejmuje kilkanaście parametrów. Niektóre z nich są ważne dla praktyki klinicznej, inne – bardziej istotne z punktu widzenia teoretycznego i poznawczego. Są to:

- budowa chemiczna (jedno-, dwu-, trzy-, czteropierścieniowa)
- różnice w selektywności i sile działania na wychwyt zwrotny 5HT/NA:
escitalopram > citalopram > sertralina > paroksetyna > fluwoksamina > fluoksetyna
- udział różnych izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie
- aktywne metabolity:
tak: citalopram, escitalopram, fluoksetyna, sertralina
nie: fluwoksamina, paroksetyna
- farmakokinetyka:
liniowa: citalopram, escitalopram, sertralina
nieliniowa: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna
- okres biologicznego półtrwania:
krótki (ok. 24 h): citalopram, escitalopram, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina
długi: fluoksetyna, (+ norfluoksetyna)
- wiązanie z białkami – szeroki zakres: 50–95%
- działanie inhibicyjne na aktywność różnych izoenzymów cytochromu P450, różne interakcje
- pewne różnice w zakresie objawów niepożądanych
- zróżnicowany profil działania psychotropowego w depresjach.

1.3. Inne leki przeciwdepresyjne II generacji

W tabelach 1.6 i 1.7 zestawiono podstawowe informacje dotyczące leków przeciwdepresyjnych, których mechanizmy działania różnią się od dotychczas przedstawionych. Większość jest zaliczana do leków przeciwdepresyjnych II generacji, chociaż niektóre (np. mianserynę) wprowadzono do leczenia przed ponad 20 laty. Zakres informacji na temat niektórych nie jest pełny. Dotyczy to zwłaszcza odległych skutków stosowania oraz interakcji z innymi lekami.

1.4. Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych I i II generacji w terapii depresji

- Większość nowych leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z TLPD wywołuje istotnie mniej objawów niepożądanych z zakresu narządu krążenia, nie powoduje wyraźniejszych efektów cholinolitycznych, są bezpieczniejsze

Tabela 1.6. Niektóre dane farmakologiczne wybranych leków przeciwdepresyjnych

	Wpływ na neuroprzeżytność			Udział CYP 450 w metabolizmie	Hamowanie aktywności CYP 450	Okres biolog. półtrwania (h)	Wiązanie białek (%)	Zakres dawek terapeutycznych w depresji (mg/doba)	Dawka maksymalna (mg/doba)
	NA	5HT	DA						
Inhibitory wychwyty NA i 5HT (selektywne)									
Milnacipran	+++	+++		–		ok. 8		100–200	200
Wenlafaksyna	++	+++	+	2D6, (3A4)	(3A4) (2D6) (2C19)	1–2	27	150–300 Forma ER: 75–225	375
Inhibitory wychwyty NA									
Maprotylina	+++			2D6		12–108		150–225	225
Reboksetyna	+++			3A4	3A4, 2D6	13		8–12	12
Inhibitory wychwyty NA i DA									
Bupropion	+	0/+	++	(2D6 ?)	2D6	14–21	80	150–450	450
Leki głównie o receptorowych mechanizmach działania									
Mianseryna	++	++	0	2D6, (3A4)		12–29		60–120	120
Mirtazapina	+++	+++	0	2D6, 3A4, 1A2, 2C9	(1A2) (3A4) (2D6)	20–40		15–45	45
Nefazodon	+	++		3A4, 2D6	(1A2), 3A4, (2D6)	2–4	~99	300–600	600
Trazodon	+	++		2D6	(3A4)	3–9	~90	200–400	600
IMAO – nieselektywne*									
Fenelzyna	↑	↑	↑			1,5		30–90	90
Izokarboksazyd	↑	↑	↑					20–60	60
Tranylcypromina	↑	↑	↑			2,5		20–60	60
IMAO-A selektywne., odwracalne									
Moklobemid	↑	↑	↑	2C19	(1A2), 2C19, 2D6	1–2		150–450	600
Leki o innych mechanizmach działania									
Tianeptyna	?	?	?			2,5		12,5–37,5	37,5

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, niektóre z badań in vitro
 Działanie (wpływ): ++++ b. silne, +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe, - zwiększenie, izoenzymy CYP 450 podane w nawiasach – wpływ znikomy lub mały, prawdopodobieństwo interakcji małe

Źródła: Bauer i wsp. (2002), Bazirc (2003), British National Formulary (BNF) – 45 (2003), Physician Desk Reference (2003), Kirchheimer i wsp. (2001), Drug Information for the Health Care Professionals (2002); * należą do leków I generacji

Tabela 1.7. Zestawienie porównawcze objawów niepożądanych przy stosowaniu wybranych leków przeciwdepresyjnych II generacji (dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualną wrażliwość osób leczonych)

	Wpływ cholinolityczny	Sedacja	Niepokój, bezsenność	Wpływ „kardio-toksyczny”	↓ RR (ortostat)	Nudności wymioty	↑ masa ciała	Zaburzenia seks.	↓ próg drgawk.
Inhibitory wychwyty NA i 5HT (selektywne)									
Milnacipran	-	-	++		-	++	-		
Wenlafaksyna	-	-	++	+	+	+	-		+
Inhibitory wychwyty NA									
Maprotylina	++	+	++	++	++		++	++	++
Reboksetyna	-	-	++	+	++	+	++		±
Inhibitory wychwyty NA i DA									
Bupropion	+	-	+	+	+	+	-	-	++
Leki o złożonych mechan. działania**									
Mianseryna	+	++	-	-	+	-	+	-	+
Mirtazapina	0/+	+	-	-	+	-	++	-	±
Nefazodon	+	++	-	-	+	+	+	-	
Trazodon	-	++	-	+	+	++	+	++	
IMAO – nieselektywne*									
Fenelzyna	+	+	++	+	++	+	+	++	+
Izokarboksazyd	+	-	++	+	++	+	+	+	+
Tranylepromina	+	+	++	+	++	+	+	+	+
IMAO-A – selektywne, odwracalne									
Moklobemid	+	-	+	-	-	+	-	-	
Leki o innych mechanizmach działania									
Tianeptyna	±	±	+	-			±		

* należą do leków I generacji

** głównie mechanizmy receptorowe, działanie (wpływ): +++++ b. silne, +++ silne, ++ umiarkowane, + słabe

Źródła: Bauer i wsp. (2002), Bazire (2003), British National Formulary (BNF) – 45 (2003), Physician Desk Reference (2003), Kirchheimer i wsp. (2003), Drug Information for the Health Care Professionals (2002)

niż TLPD u osób chorych somatycznie oraz w wieku podeszłym (jednak zakres badań kontrolowanych w tej grupie chorych jest ograniczony).

- U chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wszystkie leki przeciwdepresyjne mogą wywoływać zmianę fazy depresyjnej w maniakalną, ryzyko to jest istotnie większe przy TLPD niż przy SSRI i niektórych innych nowych lekach przeciwdepresyjnych (por. Zmiana fazy w toku stosowania leków przeciwdepresyjnych).
- Interakcje. Niemal wszystkie leki przeciwdepresyjne są metabolizowane przy udziale izoenzymów cytochromu P450, są też inhibitorami niektórych izoenzymów. Niemal wszystkie wchodzi w interakcje z innymi lekami psychotropowymi oraz niektórymi lekami stosowanymi w innych działach medycyny (interakcje farmakokinetyczne, w odniesieniu do części – farmakodynamiczne). Interakcje te mogą być źródłem objawów niepożądanych i powikłań lub osłabienia efektu terapeutycznego, niektóre są przydatne przy optymalizacji terapii depresji (potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego, poszerzenie spektrum wpływu psychotropowego i in.) (por. Aneks nr 2: Interakcje leków).
- Leki przeciwdepresyjne i ciąża. Żaden z leków przeciwdepresyjnych dotychczas nie został uznany za bezpieczny dla ludzkiego płodu. Wg klasyfikacji FDA (*U. S. Food and Drug Administration*) większość leków przeciwdepresyjnych zaliczono do grupy C (leki, których szkodliwy wpływ na rozwój płodu nie został wykluczony), do grupy B (nie ma dowodów szkodliwego działania): maprotylinę oraz bupropion. W sytuacji tej należy przyjąć ogólną zasadę, że w okresie ciąży, w szczególności w I trymestrze, należy unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych, jeżeli jednak ze wskazań życiowych taka potrzeba zachodzi – należy stosować najmniejsze efektywnie dawki, preferować leki od wielu lat stosowane i w związku z tym lepiej poznane.
- Karmienie piersią. Zakres wiadomości na temat bezpieczeństwa karmienia piersią przez matki stosujące leki przeciwdepresyjne jest ograniczony i biorąc pod uwagę, że większość leków oraz ich metabolitów dostaje się do mleka, a ponadto indywidualnie uwarunkowany ich metabolizm – należy przyjąć zasadę, że o ile jest to możliwe należy unikać w tym okresie karmienia piersią. Producenci nie gwarantują bezpieczeństwa ekspozycji noworodków i niemowląt na działanie leków przeciwdepresyjnych (dotyczy to zwłaszcza leków nowych) i podkreślają, że decyzję podejmuje lekarz, który powinien oszacować korzyści i ryzyko dla matki (skutki nie leczenia) i dziecka (wskazania do karmienia piersią, możliwość zapewnienia opieki przez chorą matkę).
- Bezpieczeństwo stosowania większości nowych leków przeciwdepresyjnych w okresie rozwojowym nie jest dostatecznie sprawdzone, w odniesieniu do niektórych jest brak danych w tym zakresie.
- Aktywna faza leczenia (zwłaszcza pierwsze tygodnie) są zwykle przeciwwskazaniem do prowadzenia samochodu oraz obsługi maszyn (należy tu uwzględnić indywidualną reakcję na lek).

- **Zatrucia.** Leki przeciwdepresyjne są często używane do realizacji zamiarów samobójczych (rozpiętość pomiędzy dawką leczniczą i toksyczną niektórych leków jest mała). Wśród leków trójpierścieniowych (TLPD) – najwyższe wskaźniki zgonów stwierdzono przy zatruciach dotiepiną, dezipraminą, amitriptyliną, doksepina, imipraminą, wśród leków drugiej generacji – wenlafaksyną. Zatrucia lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji (zwłaszcza SSRI) są mniej niebezpieczne, dotyczy to jednak nadużycia pojedynczego leku, przy zatruciach mieszanych, ze względu na zachodzące interakcje, zagrożenie życia jest znaczne (dotyczy to zwłaszcza zatruc mieszanych TLPD + SSRI). W fazie aktywnej terapii, gdy ilość leku niezbędnego do zapewnienia jednodobowego leczenia jest znaczna, najlepiej aby lek był pod kontrolą rodziny. Gdy taki warunek nie może być spełniony, bezpieczniejsze są nowe leki przeciwdepresyjne.

Zmiana fazy w toku stosowania leków przeciwdepresyjnych

W świetle danych z piśmiennictwa (por. 34) u 10–70% chorych z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych w toku stosowania leków przeciwdepresyjnych ma miejsce zmiana fazy depresyjnej w maniakalną, przy czym u części osób udowodnienie związku przyczynowego ze stosowanym leczeniem może być trudne, bowiem również wchodzi w grę spontaniczne przejście depresji w manię.

Ryzyko zmiany fazy jest istotnie większe przy stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z SSRI lub IMAO. Dane dotyczące innych leków przeciwdepresyjnych są niepełne lub sprzeczne.

Wykazano, że łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych i węglanu litu w toku depresji wydatnie zmniejsza ryzyko zmiany fazy, chociaż całkowicie go nie eliminuje. Przy łączeniu litu z SSRI należy brać pod uwagę możliwość potencjalizacji działania serotoninergicznego. Chroniący przed zmianą fazy wpływ normotymicznych leków przeciwpadaczkowych (w tym lamotryginy) należy uznać za wysoce prawdopodobny, wymaga jednak dalszych badań kontrolowanych.

2.1. Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki)

Leki przeciwpsychotyczne (tradycyjna lecz równorzędna nazwa „neuroleptyki”) ze względu na podstawowy mechanizm działania (por. tabela 2.1) dzieli się na dwie grupy (niehomogenne z punktu widzenia budowy chemicznej, właściwości farmakologicznych i profilu działania psychotropowego):

- leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki) I generacji, klasyczne lub typowe,
- leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki) II generacji, atypowe.

Leki przeciwpsychotyczne II generacji zajmują coraz bardziej znaczące miejsce w terapii zaburzeń psychicznych, w tym chorób afektywnych, ze względu na ich profil działania psychotropowego oraz tolerancję – w tabelach 2.2 – 2.10 zestawiono podstawowe informacje na ten temat oraz dotyczące zasad stosowania.

W Polsce jest zarejestrowanych 19 leków przeciwpsychotycznych, w tym 6 drugiej generacji (por. Aneks nr I).

Tabela 2.1. Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji – mechanizmy działania

Leki przeciwpsychotyczne I generacji (syn.: neuroleptyki klasyczne, typowe, tradycyjne)
● Szeroki zakres działania na neuroprzekąźnictwo dopaminergiczne w o.u.n. (receptory D_2): układ mezolimbiczny, układ nigro-striatalny – grupa z silnym powinowactwem do receptorów D_2 – grupa ze słabym powinowactwem do receptorów D_2 ● Część leków wykazuje wpływ: – antagonistyczny do receptorów $5HT_2$ – cholinolityczny – przeciwhistaminowy – noradrenolityczny
Leki przeciwpsychotyczne II generacji (syn.: neuroleptyki atypowe)
● Wpływ przeciwdopaminowy w znacznym stopniu ograniczony do receptorów D_2 w układzie mezolimbicznym ● Antagonistyczny wpływ na receptory $5HT_2$ ● Część leków wykazuje działanie: – cholinolityczne (klozapina) – noradrenolityczne

Tabela 2.2. Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji – ogólna charakterystyka kliniczna

Działanie psychotropowe	Leki I generacji	Leki II generacji
● Wpływ przeciwpsychotyczny (objawy pozytywne)	+++	+++
● Wpływ na objawy negatywne	+	++
● Poprawa procesów poznawczych	+	++
● Sedacja	++	++
● Działanie normotymiczne	–	+++
Objawy niepożądane	Leki I generacji	Leki II generacji
● Ostre dystonie	+++	±
● Parkinsonizm	+++	+
● Późne dyskinezy	++	± ?
● Złośliwy zespół neuroleptyczny	++	+
● Przemiana węglowodanów	+	++*
● Hipercholesterolemia	+	++*
● Hiperprolaktynemia	++	+*

* w odniesieniu do poszczególnych leków w grę wchodzi istotne różnice

** dyskusyjne, wymaga dalszych badań

Tabela 2.3. Wybrane dane farmakologiczne leków przeciwpsychotycznych I generacji

	D ₂ Selektywność*	Receptory D2 (blokowanie)	Receptory 5HT _{2A} (blokowanie)	Receptory (M) cholinergiczne	Okres biologicznego połtrwania	Cytochrom P 400 udział w metabolizmie	Hamowanie aktywności izoenzymów CYP 450	Wiązanie z białkami	Zakres dawek terapeutycznych (w psychozach) (mg/doba)
Chlorpromazyna	-	+		++	15-30	2D6	2D6	90-95%	300-600
Chlorprotiksen	-	+	+	+	8-12				
Flufenazyna	-	+++	±	+	15	2D6	2D6	90-95%	5-10
Flupentiksol	-	+	+	+	30			90-95%	3-10
Haloperidol	-	++	±	±	15-30	2D6,1A2	2D6	92%	10-30
Lewomepromazyna	-	+	++	++	17		2D6		150-300
Perazyna	-	+	±	±	8-16				300-450
Perfenazyna	-	+	±	±	8-12	2D6	2D6	90-95%	24-32
Promazyna	-	+	±	+	4-29				300-450
Sulprityd	-	++	-	-					300-600
Tioridazyna	-	+		+++	9-30	2D6	2D6	99%	300-450
Trifluoperazyna	-	++	±	±	12				20-40
Zuklopentiksol	-	++	±	±	21	2D6			10-50

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, niektóre z badań in vitro

Znaczenie symboli: - brak działania, ± działanie znikome, + działanie słabe, ++ działanie silne, +++ działanie b. silne

Źródła: Bazire (2003), Psychotropics (2003), Shiloh i wsp. (2000)

* selektywność - dotyczy wybiórczości działania w układzie mezolimbicznym

Tabela 2.4. Profil kliniczny działania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (neuroleptyków typowych)

Siła działania neuroleptycznego*	Zaburzenia pozapiramidowe	Działanie sedatywne	Wpływ depresjorodny
		aktywizujące	przeciwdepresyjny
▲ flupentiksol haloperidol zuklopentiksol trifluoperazyna lewomepromazyna chlorpromazyna tioridazyna ● perazyna	▲ perfenazyna zuklopentiksol haloperidol ● perfenazyna chlorpromazyna perazyna tioridazyna sulpiryd ▼ chlorprotiksen	▲ zuklopentiksol lewomepromazyna chlorpromazyna tioridazyna perfenazyna ● flufenazyna** flupentiksol ▼ sulpiryd	▲ haloperidol chlorpromazyna flufenazyna ● – flupentiksol tioridazyna sulpiryd lewomepromazyna ▼ chlorprotiksen

* Kryterium: powinowactwo do receptorów D₂, wielkość dawek terapeutycznych (im mniejsze – tym większa siła działania)

** Dotyczy małych dawek

Tabela 2.5. Neuroleptyki klasyczne (typowe) w terapii zaburzeń afektywnych

Działanie		Nazwa międzynarodowa	Zakres wskazań
przeciw-maniakalne	przeciw-depresyjne		
		Haloperidol	zespoły maniakalne o znacznym nasileniu
		Zuklopentiksol	zespoły maniakalne o znacznym nasileniu
		Perfenazyna	zespoły maniakalne o znacznym nasileniu
		Chlorpromazyna	zespoły maniakalne
		Flupentiksol	zespoły maniakalne zespoły depresyjne (małe dawki) monoterapia lub z lekami przeciwddepresyjnymi
		Perazyna	zespoły maniakalne zespoły depresyjne, monoterapia lub z lekami przeciwddepresyjnymi
		Lewomepromazyna	zespoły depresyjne, monoterapia lub z lekami przeciwddepresyjnymi wolnymi od wpływu cholinolitycznego
		Sulpiryd	zespoły depresyjne, monoterapia lub z lekami przeciwddepresyjnymi wolnymi od wpływu cholinolitycznego
		Chlorprotiksen	zespoły depresyjne, monoterapia

Tabela 2.6. Niektóre objawy niepożądane przy stosowaniu leków przeciwpyschotycznych I generacji (dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualną wrażliwość osób leczonych)

	Sedacja	Działanie cholinolityczne	↓ RR (ortostat.)	EKG wydłużenie odcinka QT	Tachykardia	Zaburzenia pozapiramidowe	Masa ciała ↑	Drgawki
Chlorpromazyna	+++	+++	+++	±	+++	++	++	+
Chlorprotiksen	++	++	+++	±	+	±	++	+
Flufenazyna	+	++	++		+++	+++	+	+
Flupentiksol	+	++	++		+	++	+	-
Haloperidol	+	+	+	+	+	+++	+	+
Lewomepromazyna	+++	+++	+++	±	+++	±	++	+
Perazyna	+	+	++	±	++	+	+	±
Perfenazyna	++	+	++	±	+++	+++	+	+
Promazyna	++	++	++		+	+	++	+
Sulpiryd	+	+	+	+	±	±	++	±
Tioridazyna	+++	++	+++	+++	+++	+	+++	+
Trifluoperazyna	+	±	+++		++	+++	++	+
Zuklopentiksol (Klopentiksol)	++	+	+		++	+++	++	±

Znaczenie symboli (w zależności od kontekstu): ± działanie znikome lub występuje sporadycznie, + wpływ słaby lub obserwuje się rzadko,

++ działanie silne lub występuje często, +++ wpływ b. silny lub występuje b. często

Źródła: Bazire (2003), Dukas i Aronson (red.) (2000), BNF-45 (2003), PDR (2003)

Tabela 2.7. Wybrane dane farmakologiczne leków przeciwpsychotycznych II generacji

	D ₂ Selektywność*	Receptory D ₂ (blokowanie)	Receptory 5HT _{2A} (blokowanie)	Receptory cholinergiczne (M) (blokowanie)	Okres biologicznego połtowania	Cytochrom P 400 udział w metabolizmie	Wiązanie z białkami (%)	Zakres dawek terapeutycznych w depresji (mg/doba)
Amisulprid	+	++	-	+	12	-	17%	300-600
Klozapina	+	+	++	+++	14	1A2, 3A4, 2C19	92-95%	300-450
Kwetiapina	+	+	±	+	8-21	3A4	83%	300-750
Olanzapina	+	+	++	++	30	(1A2) (2D6)	93%	10-20
Risperidon	±	++	+++	±	20	2D6	90%	2-6
Ziprasidon	+	++	+++	±	5-10	3A4 (1A2) (2D6)	98-99%	80-160

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, niektóre z badań in vitro

* selektywny wpływ w układzie mezolimbicznym, bez układu pozapiramidowego

Znaczenie symboli: - brak działania, ± działanie nikome, + działanie słabe, ++ działanie silne, +++ działanie b. silne

Źródła: Bazire (2003), Psychotropics (2003), Shiloh i wsp. (2000).

Tabela 2.8. Niektóre objawy niepożądane przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji (dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualną wrażliwość osób leczonych)

	Sedacja	Działanie cholinolityczne	↓ RR (ortostatyczne)	EKG wydłużenie odcinka QT	Tachykardia	Zaburzenia pozapiramidowe	Przemiana węglowodanów (cukrzyca)	Przemiana lipidowa (hipercholesterolemia)	Hiperprolaktynemia	↓ masa ciała	Drgawki	Neutropenia
Amisulprid	+	±	±	±	±	±			+	+	+	
Kłozapina	+++	+++	++	±	++	±	+	+		+++	++	++
Kwetiapina	++	+	++	±	++	±	+			++	±	
Olanzapina	++	++	+	±	+	±	+	++	+	+++	+	±
Risperidon	+	±	+	±	+	*+			++	++	±	
Ziprasidon	+	±	++	+	++	+				+	+	

Znaczenie symboli (w zależności od kontekstu): ± działanie znikome lub występuje sporadycznie, + wpływ słaby lub obserwuje się rzadko, ++ działanie silne lub występuje często, +++ wpływ b. silny lub występuje b. często, * często przy dawce > 6 mg/doba
 Źródła: Bazire (2003), Dukcs i Aronson (red.) (2000), BNF-45 (2003), PDR (2003)

Tabela 2.9. Ekwiwalenty dawek terapeutycznych leków przeciwpsychotycznych

sulpiryd	200 mg
chlorpromazyna	100 mg
chlorprotiksen	100 mg
tioridazyna	100 mg
klozapina	50 mg
zুক্লópentiksol	10 mg
perazyna	100 mg
trifluoperazyna	5 mg
flufenazyna	2 mg
flupentiksol	2 mg
haloperidol	2 mg
risperidon	100 mg

Tabela 2.10. Monitorowanie terapii lekami przeciwpsychotycznymi

Badanie stanu somatycznego	A
Badanie neurologiczne, ze zwróceniem szczególnej uwagi na stan układu pozapiramidowego (parkinsonizm, dyskinezy)	A, B ^{a,b,c} (w zależności od stosowanego leku)
Badanie psychiatryczne (status praesens) ewent. z zastosowaniem skal	A, B, C
Wywiad farmakologiczny: • stosowane obecnie leki (ewent. interakcje) • wyniki psychofarmakoterapii w przeszłości • nadwrażliwość na leki, powikłania	A, B
Ciepłota ciała Ciśnienie tętnicze Tętno	A, B
Badanie ekg	A, C ^b (u osób z chorobami ukł. krążenia)
Dno oka	A
Badanie eeg	A w przypadku wystąpienia drgawek
Masa ciała	A, B
Glikemia (krzywa cukrowa)	A, C (przez pół roku u leczonych klozapiną, olanzapiną)
Cholesterol Profil lipidów we krwi	A, B ^c
Czynność wątroby (tzw. próby wątrobowe)	A, C ^b
Morfologia krwi Leukocyty	A, C ^{c,d}
Badanie ogólne moczu	A, C ^c
Kinaza kreatyninowa	w przypadku podejrzenia złośliwego zespołu neuroleptycznego
Prolaktyna we krwi	w przypadku objawów klinicznych hiperprolaktynemii*

*) u kobiet: powiększenie i bolesność piersi, mlekotok, nieregularność krwawień miesięcznych, pojawienie się bólów głowy, pogorszenie objawów migrenowych, przejawy kliniczne niedoboru estrogenów

u mężczyzn: obniżenie libido, zaburzenia erekcji, nikiędy ginekomastia, mlekotok

A – przed leczeniem; B – w czasie wizyt kontrolnych; C – okresowo w czasie terapii: a) co 3 miesiące b) co pół roku, c) co rok d) u leczonych klozapiną co tydzień przez 4 miesiące, a następnie co miesiąc w ciągu całego okresu leczenia

2.2. Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki)

– miejsce w terapii zaburzeń afektywnych

Od czasu wprowadzenia neuroleptyków do terapii zaburzeń psychicznych – ta grupa leków znajduje zastosowanie w kilku sytuacjach klinicznych w zaburzeniach afektywnych, mianowicie:

- w terapii zespołów maniakalnych, zwłaszcza o większym nasileniu,
- w terapii zespołów depresyjnych z dużym lękiem, niepokojem, z objawami psychotycznymi,
- w leczeniu zespołów mieszanych,
- podejmowane są próby stosowania nowych (atypowych) leków przeciwpsychotycznych w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

2.2.1. Leki przeciwpsychotyczne klasyczne (typowe)

Oprócz schizofrenii są stosowane również m.in. w terapii zaburzeń afektywnych od czasu ich wprowadzenia do lecznictwa psychiatrycznego.

Mania

Przypomnieć warto, że do klasycznych cech neuroleptyków (kryteria J. Delay’a i P. Denikera) zaliczano wpływ przeciwmaniakalny. Działanie przeciwmaniakalne podstawowych neuroleptyków (m.in. chlorpromazyny, haloperidolu) wykazano w licznych, poprawnych metodologicznie badaniach kontrolowanych (por. 13). W szerokiej praktyce klinicznej neuroleptyki klasyczne stosowano w monoterapii lub w połączeniu z lekami normotymicznymi (z węglanem litu, karbamazepiną, pochodnymi kwasu walproinowego). Przy opanowywaniu ostrych stanów maniakalnych niekiedy zachodziła potrzeba stosowania bardzo wysokich dawek leków neuroleptycznych (w Stanach Zjednoczonych kilka tysięcy miligramów chlorpromazyny, kilkadziesiąt miligramów haloperidolu na dobę). Jak zwracają uwagę Brambilla i wsp. (13) stosowanie neuroleptyków kontynuowano nierzadko również po przeminieciu manii, co w efekcie u części leczonych prowadziło do pojawienia się depresji, która stanowiła kolejne wyzwanie terapeutyczne.

Ze stosowaniem klasycznych leków przeciwpsychotycznych związane jest, sunkowo często obserwowane w populacji osób z zaburzeniami afektywnymi (zwłaszcza dwubiegunowymi), przewlekłe utrzymujące się zaburzenia pozapiramidowe, w tym późne dyskinezy. Należy też zwrócić uwagę, że stosowanie dużych dawek silnie działających neuroleptyków, łącznie z węglanem litu, wiąże się z ryzykiem toksycznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, przejawiającego się reakcjami egzogennymi, w tym złośliwym zespołem neuroleptycznym.

Obecnie coraz liczniejsza grupa autorów (w tym eksperci opracowujący standardy i algorytmy terapii) zaleca ograniczenie stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych u osób z zaburzeniami afektywnymi (dotyczy do zarówno wielkości dawek, jak też długości podawania), preferuje przy tym atypowe leki przeciwpsychotyczne jako równie skuteczne, lecz bezpieczniejsze.

Depresje psychotyczne

Od początku wprowadzenia do terapii klasyczne neuroleptyki znalazły również zastosowanie w leczeniu depresji. W zależności od wskazań – w grę wchodzi następujące techniki (strategie) leczenia, a mianowicie:

- stosowanie klasycznego neuroleptyku we wstępnej terapii depresji w celu opanowania lęku, niepokoju, pobudzenia ruchowego, zaburzeń snu, potem wprowadzenie leku przeciwdepresyjnego i wycofanie się z leku neuroleptycznego,
- stosowanie od początku kuracji złożonej z leku przeciwdepresyjnego oraz neuroleptyku. Dotyczy to głównie depresji psychotycznych typu endogenego z dużym obniżeniem nastroju, lękiem i niepokojem, depresji „agitowanych”. Do szeroko stosowanych połączeń należy kuracja złożona z podstawowego TLPD oraz perazyny, w Stanach Zjednoczonych preparat Triptafen złożony z amitryptyliny + perfenazyny. Należy unikać łącznego stosowania leków wykazujących działanie cholinolityczne,
- stosowanie neuroleptyku w monoterapii, jako podstawowego sposobu leczenia depresji. Dotyczy to głównie ciężkich zespołów psychotycznych, rzadziej – zespołów mieszanych. Do najczęściej stosowanych w takiej sytuacji leków należą: perazyna, chlorprotiksen, rzadziej – sulpiryd oraz lewomepromazyna.

Klasyczne leki przeciwpsychotyczne w profilaktyce zaburzeń afektywnych

Brak jest wiarygodnych danych, że długoterminowe stosowanie neuroleptyków typowych zmniejsza liczbę nawrotów zaburzeń dwubiegunowych, są przesłanki by brać pod uwagę przeciwną możliwość. Przydatność tej grupy leków przy przebiegu typu *rapid cycling* trudno jest uznać za dostatecznie zweryfikowaną. Dotyczy to również zaburzeń depresyjnych nawracających.

2.2.2. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (neuroleptyki atypowe)

Wprowadzenie do lecznictwa psychiatrycznego tej grupy leków jest powszechnie traktowane jako istotny postęp w terapii zaburzeń z grupy schizofrenii. Postęp dotyczy nie tylko bezpieczeństwa leczenia (istotnie mniejsze ryzyko zespołów parkinsonowskich, późnych dyskinez, złośliwego zespołu neuroleptycznego), lecz również bardziej optymalnego profilu działania psychotropowego nowych leków przeciwpsychotycznych, mianowicie korzystnego wpływu zarówno na objawy pozytywne, jak też negatywne oraz na procesy poznawcze. W ostatnich latach dostarczono przesłanek, które wskazują, że niektóre leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji wykazują przewagę nad klasycznymi neuroleptykami również w terapii zaburzeń afektywnych. Przewaga ta wiąże się nie tylko z mniejszym ryzykiem występowania zaburzeń pozapiramidowych, zwłaszcza późnych dyskinez, lecz również z korzystniejszym profilem działania psychotropowego, który obejmuje m.in. wpływ przeciwmaniakalny przy małym ryzyku działania depresyjnego, w odniesieniu do części – w grę wchodzi również działanie przeciwdepresyjne. Ryzyko zmiany fazy w toku stosowania atypowych neuroleptyków ma być istotnie mniejsze niż przy klasycznych. Wymienione cechy skłaniają część

autorów do zaliczania niektórych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji do środków normotymicznych. Nie wszyscy jednak podzielają ten pogląd.

Atypowe neuroleptyki znalazły poczesne miejsce we współczesnych standardach i algorytmach terapii nawracających zaburzeń afektywnych, zwłaszcza dwubiegunowych, jako sposób postępowania terapeutycznego, którego skuteczność wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych. Mimo tych ograniczeń – wprowadzenie atypowych leków przeciwpsychotycznych należy uznać za istotny postęp w terapii zaburzeń psychicznych, w tym nawracających zaburzeń afektywnych. Należy jednocześnie pamiętać, że wiedza na temat tej grupy leków jest niepełna, dotyczy to zwłaszcza leków najnowszych.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne nie są wolne od działań niepożądanych, niekiedy niebezpiecznych dla zdrowia. Są to m.in.:

- zaburzenia przemiany węglowodanów, możliwość ujawnienia cukrzycy lub pogorszenia objawów już istniejących, pojawienie się insulinooporności (klozapina, olanzapina, kwetiapina),
- zaburzenia gospodarki lipidowej z hiperlipidemią (klozapina, olanzapina),
- hiperprolaktynemia (bez objawów klinicznych lub z takimi objawami) (risperidon, olanzapina, amisulprid),
- przyrost masy ciała, niekiedy znaczny (olanzapina, klozapina),
- zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, wydłużenie odcinka QT (risperidon, sertindol, ziprasidon),
- chociaż ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego jest istotnie mniejsze niż przy neuroleptykach klasycznych, należy je brać pod uwagę (opisy kliniczne zespołu przy większości leków przeciwpsychotycznych atypowych),
- dobra tolerancja ze strony układu pozapiramidowego dotyczy średnich dawek leków, przy dawkach wysokich – mogą występować zaburzenia (dotyczy to zwłaszcza risperidonu),
- interakcje atypowych leków przeciwpsychotycznych nie są w pełni poznane.

Mania

Najwięcej danych dotyczących przydatności w terapii zespołów maniakałnych oraz mieszanych zgromadzono w odniesieniu do olanzapiny. Wyniki badań kontrolowanych upoważniły FDA (*Food and Drug Administration*, USA) do uznania stanów maniakałnych oraz mieszanych jako wskazania do stosowania tego leku. Przydatność innych atypowych leków przeciwpsychotycznych w obu wskazaniach jest prawdopodobna lecz nie potwierdzona w badaniach kontrolowanych u odpowiednio dużej liczby chorych (dotyczy to risperidonu, klozapiny, kwetiapiny). Atypowe neuroleptyki są stosowane w terapii manii i zespołów mieszanych w ramach monoterapii lub w połączeniu z lekami normotymicznymi (interakcje z tymi lekami wymagają dalszych badań).

Zespoły depresyjne

Niekorzystny wpływ leków przeciwdepresyjnych (zwłaszcza trójpierścieniowych) na naturalny przebieg zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (indukowanie

zespołów maniakałnych, akceleracja przebiegu choroby) kierowały zainteresowanie klinicystów na omawianą tu grupę leków, jako potencjalnie przydatną również w stanach depresyjnych występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Dotychczasowe obserwacje nie wykroczyły poza zakres otwartych badań klinicznych (por. Brambilla i wsp. 2003), dotyczą głównie olanzapiny i risperidonu stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z lekami normotymicznymi, rzadziej z lekami przeciwd depresyjnymi drugiej generacji. Zachęcające wyniki uzyskane przez część autorów wymagają potwierdzenia w szerszych badaniach kontrolowanych. Nie jest w szczególności jasne czy którykolwiek z atypowych neuroleptyków wykazuje wpływ przeciwd depresyjny w sensie ścisłym (choć biorąc pod uwagę profil działania na neuroprzekąźnictwo możliwość taką należy uwzględnić).

Zapobieganie nawrotom

Stanowi trzeci zakres zainteresowań klinicystów. Dotyczy to zwłaszcza tych sytuacji klinicznych, w których zawodzą leki normotymiczne (m.in. przebieg *rapid cycling*). Jak dotychczas największa liczba obserwacji klinicznych dotyczy kłozapiny, olanzapiny oraz risperidonu. Sugerują one możliwość normotymicznego działania leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u części osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi oraz wskazują, że leki te mogą potencjalizować działanie profilaktyczne klasycznych leków normotymicznych. Opinie te wymagają potwierdzenia w szerszych badaniach kontrolowanych, przy obecnym stanie wiedzy brak jest dostatecznych podstaw aby zaliczać (jak to czynią niektórzy autorzy) niektórych przedstawicieli atypowych neuroleptyków do grupy leków normotymicznych.

Dalszych badań, w warunkach kontrolowanych, wymaga również tolerancja i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania tej grupy leków u osób z nawracającymi zaburzeniami afektywnymi.

3. Leki normotymiczne

Termin „leki normotymiczne” lub „leki stabilizujące nastrój” odnosi się do niehomogennej grupy leków, które wywierają korzystny (terapeutyczny) wpływ na naturalny przebieg nawracających zaburzeń afektywnych, zwłaszcza dwubiegunowych, u znacznego odsetka osób zapobiegają nawrotom choroby (epizodom manii i depresji), u części – stosowanie tych leków przyczynia się do wydatnego złagodzenia epizodów. Leki

normotymiczne wywierają normalizujący wpływ na nastrój, emocje, aktywność, zaburzone rytmy biologiczne, część wywiera działanie terapeutyczne w depresji i manii. Do tej grupy leków są zaliczane: sole litu (najszerzej jest stosowany węglan litu), karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego (walproinian), których działanie profilaktyczne w chorobie afektywnej dwubiegunowej można uznać za udowodnione. Wpływ taki wywiera również lamotrygina (uznana w Sta-

nach Zjednoczonych lek normotymiczny). Przydatność topiramatu, gabapentyny oraz innych leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych wymaga dalszych badań. Dotyczy to również niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych (klozapina, olanzapina, risperidon). Zwiększająca się liczba leków, którym przypisywany jest wpływ normotymiczny skłoniła coraz liczniejsze grono autorów do podjęcia dyskusji dotyczącej znaczenia terminu „działanie normotymiczne” (stabilizujące nastrój) oraz prób uściślenia tego określenia (por. 34), daje się przy tym zauważyć dwie tendencje; jedni wykazują w tym zakresie znaczną tolerancję i proponują kryteria szerokie. Przy wąskiej definicji – lek normotymiczny powinien spełniać następujące kryteria (9):

- chronić przed nawrotami depresji i manii,
- wykazywać działanie terapeutyczne w epizodach maniakałnych i depresyjnych,
- nie powodować zmiany fazy depresyjnej w maniakalną, ani też nie powodować pojawiania się zespołów depresyjnych ani maniakałnych.

Z metaanalizy piśmiennictwa opracowanej przez Bauera i Mitchnera (2004) wynika, że wszystkie te kryteria spełnia jedynie węglan litu, pozostałe leki – tylko część. Trzeba jednak podkreślić, że autorzy uwzględnili w analizie jedynie badania spełniające kryteria typu A (wyniki co najmniej trzech, poprawnych metodologicznie badań kontrolowanych).

Wykazano ponadto, że stosowanie litu wiąże się z wydatnym zmniejszeniem ryzyka samobójstwa, niezależnym od efektu profilaktycznego. Niektórzy autorzy określają ten wpływ litu „działaniem antysuicydalnym” (2, 5, 19, 44, 62, 71)

3.1. Węglan litu

Mechanizm działania terapeutycznego (profilaktycznego) nie jest w pełni poznany, prawdopodobnie wiąże się z regulacją przekazywania sygnałów wewnątrz neuronu, mianowicie z wpływem na układy „wtórnych neuroprzekazników”: na cyklazę adenylową oraz fosfatydyloinozitol, a również na białko G i kinazę C. Zgromadzono dane, które sugerują możliwość neuroprotekcyjnego działania leku, długotrwałe stosowanie litu ma sprzyjać procesom neurogenezy.

Farmakokinetyka. Sole litu łatwo wchłaniają się z przewodu pokarmowego, przy stosowaniu konwencjonalnej formy węglanu litu – szczyt stężenia we krwi występuje po około 3 godzinach. Okres biologicznego półtrwania mieści się w przedziale 10–42 h. Lit nie wiąże się z białkami osocza, nie podlega metabolizmowi wątrobowemu, jest eliminowany przez nerki (95–98%), głównym czynnikiem determinującym wydalanie litu jest klirens nerkowy (8–40 ml/min.).

Interakcje. p. Aneks nr 2.

Tabela 3.1. Wskazania do stosowania*

Profilaktyka nawrotów zaburzeń afektywnych
• zaburzenia afektywne dwubiegunowe (w okresie ostatnich 3 lat – 2 nawroty lub 5 lat – 3 nawroty) (najlepsze wyniki w zaburzeniach o typowym przebiegu, typu I) • psychoza schizoafektywna o przebiegu dwubiegunowym • cyklotymia
Leczenie epizodów afektywnych
• hipomania, mania o średnim nasileniu • subdepresja, depresja o nasileniu umiarkowanym (w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych) • depresja – w celu wzmocnienia działania terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych oraz w celu zapobieżenia zmianie fazy depresyjnej w maniakalną

* gorsze wyniki u chorych z przebiegiem typu *rapid cycling*, u osób uzależnionych od alkoholu i innych substancji, w maniach dysforycznych, w zespołach mieszanych

Tabela 3.2. Przeciwwskazania

Względne	Bezwzględne
• Niewydolność nerek • Niewydolność krążenia • Zaawansowane nadciśnienie tętnicze • Niedoczynność tarczycy znacznego stopnia • Zaawansowane wole • Miastenia • Zaburzenia przemiany wodno-mineralnej • Ciąża (wg klasyfikacji FDA lek należy do kategorii D) • Karmienie piersią (poziom litu w mleku stanowi 40% poziomu we krwi) • Konieczność przewlekłego przyjmowania leków, które wchodzą w interakcje z Li	• Uszkodzenie nerek • Choroby narządu krążenia • Organiczne uszkodzenia o.u.n. z otępieniem • Parkinsonizm • Choroby mózdzku • Padaczka • Choroby przemiany materii – cukrzyca – niedoczynność tarczycy • Łuszczyca • Brak współpracy z lekarzem • Nadużywanie alkoholu

Tabela 3.3. Objawy uboczne i powikłania

Objawy uboczne	Powikłania
Wzmoczone pragnienie Nudności Utrata apetytu Bóle brzucha Luźne stolce Drżenie rąk Osłabienie mięśniowe Senność Zwiększona diureza Przyrost masy ciała Wysypka skórna, trądzik Niespecyficzne zmiany ekg (nieznaczne obniżenie załamka ST-T) Leukocytoza Zaburzenia procesów poznawczych (łagodne)	Zatrucie Wole Niedoczynność tarczycy Wzmoczone napięcie mięśniowe Parkinsonizm Upośledzenie zagęszczania moczu z poliurią Znaczny przyrost masy ciała Hiperglikemia Zmiany łuszczycopodobne Zaostrzenie łuszczycy Zaburzenia przewodnictwa z węzła zatokowego, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy (b. rzadko) Wypadanie włosów Zaburzenia procesów poznawczych (nasilone)

Tabela 3.4. Objawy przedawkowania węglanu litu (zatrucie litem)

Zatrucie łagodne lub objawy prodromalne zatrucia ciężkiego (poziom Li 1,2–2,0 mEq/l)
Pojawienie się nasilonych objawów ubocznych u osoby dotychczas dobrze tolerującej lit: senność, apatia, upośledzenie pamięci lub napięcie, niepokój, rozdrażnienie wzmoczone pragnienie nudności biegunka osłabienie mięśniowe, ociężałość zawroty głowy, bóle głowy
Zatrucie o umiarkowanym nasileniu (poziom Li 2,0–2,5 mEq/l)
obniżenie intensywności stanu czuwania, przymglenie świadomości wymioty jadłowstręt zamazana mowa nicostre widzenie drżenie mięśniowe skurcze mięśniowe wygórowanie odruchów głębokich
Zatrucie ciężkie (poziom Li > 2,5 mEq/l)*
splątanie, śpiączka ataksja oczopląs silne drżenie mięśniowe ruchy choreoatetyczne parkinsonizm zaburzenia rytmu serca spadek ciśnienia krwi, zapasć
Zatrucie b. ciężkie*
gromadne napady drgawkowe uszkodzenie nerek, bezmocz

* Objawy zatrucia ciężkiego i b. ciężkiego mogą wystąpić przy niższym stężeniu litu we krwi < 2 mEq/l (zwłaszcza w wieku podeszłym)

Postępowanie terapeutyczne

Podejrzenie przedawkowania
● Oznaczyć w trybie pilnym poziom litu i kreatyniny we krwi ● Przerwać stosowanie węglanu litu ● Wykonać ekg, oznaczyć poziom elektrolitów we krwi, badanie internistyczne, neurologiczne
Zatrucie łagodne (poziom litu we krwi < 2 mEq)*
● Wymuszona diureza (kroplówka z soli fizjologicznej) ● Kontrola bilansu płynów, oznaczać elektrolity i poziom litu we krwi co 12 godzin, ekg
Zatrucie umiarkowane, ciężkie
● Oddział zatruc ● Dializa

* Ciężkie zatrucie może stanowić zagrożenie dla życia

Tabela 3.5. Badania wykonywane przed leczeniem oraz w toku stosowania litu

Przed leczeniem
● Ocena stanu somatycznego i neurologicznego ● Ocena stanu tarczycy (T_3, T_4, TSH, cholesterol we krwi) ● Ocena funkcji wydalniczej nerek (kreatynina, mocznik, badanie ogólne moczu) ● Ocena stanu narządu krążenia (w tym ekg) ● Badanie morfologii krwi ● Test ciążowy (u pacjentek z ryzykiem zajścia w ciążę)
W czasie stosowania litu
● Poziom litu we krwi (por. tabela 3.7) ● Ocena funkcji tarczycy ● Ocena funkcji wydalniczej nerek ● Ocena stanu narządu krążenia ● Ocena stanu neurologicznego

Tabela 3.6. Wskazania do oznaczania poziomu litu we krwi

● Rutynowo na początku kuracji (pierwszy rok leczenia) – 1 raz w miesiącu, w latach następnych: 1 raz na 2–3 miesiące ● Nagłe pojawienie się objawów niepożądanych u osoby dotychczas dobrze tolerującej lit ● Objawy wskazujące na przedawkowanie litu (inicjalne objawy zatrucia, por. tabela 3.4) ● Obecność schorzeń somatycznych z ryzykiem zaburzeń przemiany wodno-mineralnej (przewlekłe wymioty, biegunka, stan gorączkowy) ● Zmiana warunków życia i odżywiania (np. upały), zmiana strefy klimatycznej, które mogą prowadzić do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej ● Stosowanie leków moczopędnych ● Zmiana stanu klinicznego (pojawienie się depresji lub manii)
--

Tabela 3.7. Dawkowanie

● Węglan litu stosuje się 1–3 razy dziennie w zależności od tolerancji i stabilności poziomu we krwi. Dawki zwiększa się stopniowo – do uzyskania poziomu terapeutycznego we krwi ● U większości osób w stanie normotymii dobową dawkę węglanu litu mieści się w szerokim przedziale 500–1500 mg, co oznacza że ustalenie właściwej dawki wymaga kilku pomiarów stężenia jonów litu w osoczu ● Stosowanie litu wymaga regularnego monitorowania poziomu we krwi, który może ulegać wahaniom w związku ze zmianami stanu somatycznego (schorzenia somatyczne), stosowanymi lekami (m.in. moczopędnymi), eliminacja litu zmienia się też w stanach depresyjnych (zmniejszona) i maniakalnych (zwiększona), w wieku podeszłym ulega obniżeniu ● Lek należy odstawiać stopniowo, w okresie 2–4 tygodni (nie dotyczy sytuacji nagłych: przedawkowanie, zatrucie)	
Poziom litu we krwi i efekt kliniczny	
Profilaktyka chorób afektywnych	0,4–0,6 mEq/l*
Leczenie zespołów maniakalnych lub depresyjnych	0,6–0,8 mEq/l*
Leczenie depresji (w połączeniu z TLPD)	0,4–0,8 mEq/l*

* nie należy przekraczać 1,0 mEq/l

3.2. Leki przeciwpadaczkowe

Spektrum działania terapeutycznego, oraz zakres wskazań do stosowania niektórych leków przeciwpadaczkowych jest znacznie szerszy niż to wynika z ich pierwotnego przeznaczenia (leczenie różnych form padaczki). Niektórzy przedstawiciele tej grupy leków wykazują wyraźne działanie psychotropowe, mianowicie: wpływ przeciwmaniakalny, prawdopodobnie słabszy przeciwdepresyjny, regulacyjny wpływ na emocje („działanie przeciwdysforyczne”) oraz na nastrój (działanie normotymiczne lub stabilizujące nastrój). Bezpieczne stosowanie tych leków wymaga przestrzegania określonych reguł, do najważniejszych należą:

- stopniowe zwiększanie dawek (szczególnie ważne przy lamotryginie),
- stopniowe zmniejszanie dawek przy zamiarze zakończenia kuracji,
- monitorowanie poziomu leku we krwi,
- monitorowanie funkcji wątroby, układu krwiotwórczego,
- w przypadku pojawienia się objawów grypopodobnych oraz zmian skórnych (p. niżej) – przerwanie w stosowaniu leku,
- w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków (w tym psychotropowych) – uwzględnianie potencjalnych interakcji (por. Aneks nr 2).

Tabela 3.8. Zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe
(*anticonvulsant hypersensitivity syndrome*)

• Częstość występowania 1:1000 – 10.000, częściej przy lekach o budowie aromatycznej • Najczęściej w 2–6 tygodniu leczenia (może też wystąpić w toku długotrwałej kuracji) • Powikłanie występuje rodzinnie (defekt metaboliczny dotychczas nie został określony)
Objawy
• Objawy zapowiadające: podwyższona temperatura, złe samopoczucie, zapalenie gardła (wskazanie do przerwania kuracji) • Wysypka skórna, może przybierać formę rumienia wielopostaciowego • Zmiany wielonarządowe (wątroba, nerki, o.u.n., niekiedy płuca, układ krwiotwórczy) • Objawy zespołu przypominają infekcję, nowotwór lub kolagenozę – diagnostyka różnicowa zmierza w tym kierunku • Rokowanie poważne, zdarzają się zejścia śmiertelne

3.2.1. Karbamazepina

Mechanizm działania nie jest w pełni poznany, prawdopodobnie wiąże się z oddziaływaniem na układ gabaergiczny, jak również serotonergiczny oraz noradrenergiczny, karbamazepina hamuje układ cykazy adenylowej, blokuje kanały NA

Farmakokinetyka

Metabolizowana przez CYP 3A4. Jest silnym induktorem CYP 3A4, słabym: 2D6, 2C19, inhibitorem CYP 2C9

Liczne metabolity ustrojowe, część wykazuje aktywność psychotropową (epoksyd karbama zepiny)

Okres biologicznego półtrwania: na początku stosowania 15–40 h, przy długotrwałym leczeniu 10–15 h

Wiązanie z białkami: 70–80%

Lek przenika przez łożysko i do mleka matek karmiących

Interakcje: liczne, dotyczą leków przeciwpсихотycznych, przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych i innych (por. Aneks nr 2).

Tabela 3.9. Wskazania

● Padaczka: napady częściowe, wtórnie uogólniające się lub nie, w tym napady pochodzące z płata skroniowego (karbamazepina jest zwykle stosowana łącznie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi)
● Zaburzenia afektywne dwubiegunowe – Terapia manii, hipomanii – Profilaktyka nawrotów w zaburzeniach o typowym przebiegu (przy nieskuteczności węglanu litu lub przeciwwskazaniach do litu) – Profilaktyka zaburzeń dwubiegunowych typu rapid cycling (przy nieskuteczności walproinianów) – Depresje w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych (leczenie wspomagające przy niepełnej odpowiedzi terapeutycznej na leki przeciwdepresyjne oraz w celu zapobieżenia zmianie fazy depresyjnej w maniakałną) – Profilaktyka cyklotymicznych zaburzeń nastroju
● Przewlekłe zaburzenia psychiczne (zaburzenia emocji, nastroju) w padaczce skroniowej, encefalopatii płata skroniowego, w innych encefalopatiach
● Zespoły bólowe (niektóre), m.in. neuralgia nerwu trójdzielnego, bóle fantomowe, zespół Hortona

Tabela 3.10. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lek
 Leukopenia, granulocytopenia
 (również przebyta w toku stosowania innych leków)
 Porfiria
 Uszkodzenie wątroby
 Uszkodzenie nerek
 Ciąża, karmienie piersią
 (wg klasyfikacji FDA – lek należy do kategorii C)

Tabela 3.11. Objawy uboczne, powikłania

Występujące często
Nudności zawroty głowy nadmierna sedacja bóle głowy drżenie mięśniowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, zaparcia) ataksja podwójne widzenie wzrost transaminaz wątrobowych
Występujące rzadko lub sporadycznie
zaburzenia procesów poznawczych reakcje skórne (alergiczne) anemia aplastyczna leukopenia agranulocytoza zapalenie trzustki nekroliza naskórka (toksyczna) uszkodzenie wątroby żółtaczka polineuropatia parestezje hipokalemia hiponatremia zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym zespół Stevensa-Johnsona zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (por. tabela 3.8)
Opisy kazuistyczne
martwica wątroby zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego zatrucie wodne z hiponatremią hipocholesterolemia albuminuria azotemia ostra przerywana porfiria złośliwy zespół neuroleptyczny (przy łącznym stosowaniu z neuroleptykami)

Tabela 3.12. Przedawkowanie, zatrucia

W obrazie klinicznym zatruc można wyodrębnić cztery stadia:
● Stan osłupienia przechodzący w śpiączkę ● Stany pobudzenia psychoruchowego z ruchami płasawiczymi, dystonicznymi ● Okres poprawy stanu psychicznego z utrzymywaniem się objawów neurologicznych (objawy mózdkowe, zwłaszcza ataksja) ● Niespodziewane pogorszenie stanu ogólnego, prawdopodobnie związane z wchłanianiem nowych porcji leku
Oprócz objawów neurologicznych, które dominują mogą wystąpić: zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie wątroby, hiponatremia

Postępowanie lecznicze
Wielokrotne płukanie żołądka z podawaniem węgla aktywowanego (w odstępach dwugodzinnych)
Monitorowanie narządu krążenia, elektrolitów, poziomu karbamazepiny i epoksydu – karbamazepiny we krwi
Przy arytmii należy rozważyć zastosowanie hemoperfuzji

Tabela 3.13. Badania przed rozpoczęciem leczenia i w toku terapii

• Przed leczeniem: morfologia z rozmazem, enzymy wątrobowe, badanie ogólne moczu, EKG, elektrolity, retikulocyty • W toku terapii: początkowo co 7–14 dni: morfologia, stężenie leku, enzymy wątrobowe przez 2–3 miesiące przy stałej dawce. Co miesiąc: stężenie leku, morfologia, enzymy wątrobowe, elektrolity. Co 6–12 miesięcy: morfologia, stężenie leku, enzymy wątrobowe, elektrolity, hormony tarczycy
--

Tabela 3.14. Dawkowanie, zasady stosowania

• W leczeniu padaczki 200–1600 mg (pod kontrolą poziomu we krwi), poziom optymalny 5–12 µg/ml • W zaburzeniach emocjonalnych w encefalopatiach 400–1200 mg/dobę • W profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych 500–1500 mg/dobę • W terapii zespołów maniakałnych 800–1000 mg/dobę • Leczenie należy zaczynać od małych dawek i stopniowo je zwiększać, jeżeli pojawiają się objawy uboczne – dawkę obniżyć, w terapii manii – może zachodzić potrzeba szybkiego podwyższenia dawki, nie więcej niż 200 mg na dobę • Po 2–3 tygodniach leczenia może zachodzić potrzeba zwiększenia dawki w związku z indukcją enzymów wątrobowych • Lek należy odstawiać stopniowo, nagłe przerwanie leczenia – ryzyko drgawek • W przypadku pojawienia się zmian skórnych należy przerwać leczenie

3.22. Pochodne kwasu walproinowego (walproinian)

Mechanizm działania. Kwas walproinowy wykazuje wyraźny wpływ gabaergiczny (wzmaga syntezę GABA, osłabia degradację tej substancji), hamuje aktywność receptorów NMDA, wywiera działanie na aktywność wtórnych przekaźników (obniża aktywność kinazy białkowej C). Badania u zwierząt doświadczalnych sugerują neuroprotektoryjne działanie leku.

Farmakokinetyka

Częściowo metabolizowany przy udziale CYP 3A4, inhibitor CYP 2C9, 2A6, 2C19
Liczne metabolity, których aktywność biologiczna jest mało poznana

Okres biologicznego półtrwania 12–16 h

Wiązanie z białkami: 90–95%

Lek przenika przez łożysko i do mleka matek karmiących

Interakcje: por. Aneks nr 2

Tabela 3.15. Wskazania

● Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione, zwłaszcza typu <i>absence</i>, napady miokloniczne, napady typu <i>grand mal</i>
Zaburzenia afektywne nawracające:
● mania typowa, hipomania, mania psychotyczna, stany mieszane (monoterapia lub w połączeniu z neuroleptykami lub węglanem litu) ● profilaktyka zaburzeń dwubiegunowych typu <i>rapid cycling</i> (w przypadku małej skuteczności – w połączeniu z węglanem litu lub karbamazepiną) ● profilaktyka zaburzeń dwubiegunowych o typowym przebiegu (przy nieskuteczności litu) (monoterapia lub w połączeniu z litem lub karbamazepiną) ● depresja w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych (jako dodatek do leku przeciwdepresyjnego w celu zapobieżenia zmianie fazy depresyjnej w maniakałną) ● cyklotymia z przewagą epizodów hipomanii ● profilaktyka nawrotów psychozy schizofrenicznej (typ bipolarny) ● Inne wskazania
Zespoły abstynencyjne z napadami drgawkowymi (u osób uzależnionych od alkoholu)

Tabela 3.16. Przeciwwskazania

● Nadwrażliwość na lek ● Uszkodzenie wątroby ● Uszkodzenie układu krwiotwórczego (również przebyta trombocytopenia, granulocytopenia) ● Hipoalbuminemia ● Porfiria ● Ciąża, okres karmienia piersią (wg klasyfikacji FDA lek należy do kategorii D) ● Potrzeba stosowania leków wchodzących w niekorzystne interakcje z kwasem walproinowym

Tabela 3.17. Objawy uboczne, powikłania*

Występujące często
nudności nadmierna sedacja drżenie mięśniowe ataksja przyrost masy ciała wypadanie włosów
Występujące rzadko lub sporadycznie (w tym opisy kazuistyczne)
zaburzenia procesów poznawczych wymioty biegunka dyzartria toksyczna nekroliza naskórka trombocytopenia zaburzenia krzepnięcia i krwawienia agranulocytoza zapalenie trzustki (krwotoczne)

C.d. Tabela 3.17

uszkodzenie wątroby: wzrost transaminaz wątrobowych we krwi wzrost bilirubiny we krwi dysproteinemia (hipoalbuminemia) hiperamonemia hiperglicynemia hiperamonemia (bez objawów uszkodzenia wątroby) martwica wątroby (dzieci) żółtaczką obrzęki encefalopatia zaburzenia oddychania (pochodzenia mięśniowego) torbielowatość jajników zespół Stevensa-Johnsona zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (por. tabela 3.8)
--

* Ryzyko powikłań wzrasta przy łączeniu walproinianów z innymi lekami przeciwdrgawkowymi

Tabela 3.18. Zatrucia

Objawy zatrucia występują po spożyciu kilku gramów leku, pojawiają się szybko: po krótkim okresie zmniejszenia intensywności świadomości – śpiączka
Leczenie
Hemodializa
Nalokson (uwaga: u chorych na padaczkę ryzyko napadów drgawkowych)

Tabela 3.19. Badania przed rozpoczęciem kuracji i okresowo w toku leczenia

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Ocena stanu somatycznego i neurologicznego ● Badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem – płytki krwi – badanie czasu krwawienia i krzepnięcia – bilirubina we krwi – aminotransferazy we krwi – fosfataza alkaliczna we krwi – GGTP we krwi – proteinogram – glukoza we krwi – mocznik – kreatynina – elektrolity – badania ogólne moczu ● Badanie ekg |
|---|

Tabela 3.20. Dawkowanie

- Padaczka – w zależności od poziomu leku we krwi (poziom terapeutyczny we krwi 50–100 µg/ml)
- Mania do 2400 mg/doba (poziom terapeutyczny 50–100mg/ml)
- Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych 600–2400 mg na dobę (brak zależności pomiędzy efektem profilaktycznym i poziomem leku we krwi)
- Lek należy odstawiać stopniowo (przy nagłym przerwaniu leczenia zwłaszcza długotrwałego – ryzyko drgawek)
- W wieku podeszłym należy stosować dawki mniejsze (zwiększona wolna frakcja leku, osłabiony metabolizm)

3.2.3. Lamotrygina

Mechanizm działania: Stabilizacja błon neuronalnych poprzez hamowanie zależnych od potencjału kanałów sodowych, kanałów wapniowych, blokowanie uwalniania aminokwasów pobudzających (NMDA)

Farmakokinetyka

Metabolizm wątrobowy, przy udziale glukuronidacji

Okres biologicznego półtrwania: 25–30 h

Wiązanie z białkami: 55%

Interakcje: m.in. z lekami przeciwpadaczkowymi, w tym z karbamazepiną, por. Aneks nr 2 – Interakcje leków

Tabela 3.21. Wskazania

Podstawowe: padaczka – napady częściowe z wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, zespół Lennox-Gastaut

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe (w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach europejskich)*:

- profilaktyka zaburzeń dwubiegunowych zwłaszcza typu II z szybką zmianą faz (*rapid cycling*), gdy inne leki normotymiczne są nieskuteczne
- depresje (lekooporne) w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi
- stany maniakalne (oporne na leczenie, stany mieszane)
- cyklotymia

* Skuteczność leku w wymienionych wskazaniach wymaga potwierdzenia w szerszych badaniach kontrolowanych

Tabela 3.22. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek
- niewydolność wątroby, nerek
- ciąża
- karmienie piersią

Tabela 3.23. Objawy niepożądane, powikłania

bóle głowy
zawroty głowy
senność, poczucie zmęczenia
zaburzenia snu nocnego
zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)
niezborność ruchów
podwójne widzenie
zaburzenia funkcji wątroby
leukopenia
trombocytopenia
wysypka skórna
zapalenie skóry martwicze
zespół Stevensa-Johnsona
zespół nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe (por. tabela 3.8)
Uwaga: w przypadku pojawienia się wysypki – lek należy odstawić

Tabela 3.24. Badania laboratoryjne

Przed leczeniem oraz w trakcie terapii należy okresowo ocenić:

- funkcję wątroby
- czynność nerek
- układ krwiotwórczy (płytki krwi, układ białokrwinkowy)
- układ krzepnięcia i krwawienia

Tabela 3.25. Dawkowanie

- Dawki należy zwiększać bardzo powoli, pierwsze 2 tygodnie – 25 mg/dziennie, następne 2 tygodnie 50 mg/dziennie, potem stopniowo zwiększać do dawki terapeutycznej
- Również stopniowo należy lek odstawiać (ryzyko drgawek)
- W profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych stosowano dawki 200–400 mg/doba, obecnie preferowana jest dawka 200 mg (zapewnia efekt terapeutyczny u większości leczonych)

4. Leki anksjolityczne

Leki anksjolityczne nie wykazują działania przeciwdepresyjnego w sensie ścisłym. Jako podstawowa metoda leczenia (monoterapia) zwykle zawodzą, dotyczy to zwłaszcza stanów depresyjnych typu endogennego. Zmniejszając lub likwidując lęk, niepokój mogą przyczyniać się do poprawy stanu klinicznego chorych z depresją, w związku z tym są niekiedy stosowane w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w stanach depresyjnych, w których obrazie klinicznym wymienione objawy występują. Rzadziej – są stosowane na początku terapii w celu zapobieżenia pojawienia się lęku i niepokoju (dotyczy to m.in. kuracji fluoksetyną).

Tabela 4.1. Leki anksjolityczne – wybrane cechy farmakologiczne

Nazwa międzynarodowa	Udział CYP 450 w metabolizmie	Czynne biologicznie metabolity ustrojowe	Okres biologicznego półtrwania (h)	Szybkość wchłaniania z przewodu pokarmowego	Sedacja, senność (w ciągu dnia)**	Ryzyko uzależnienia*	Zakres stosowanych dawek w terapii zaburzeń lękowych (mg/doba)
Pochodne benzodiazepiny							
Alprazolam	3A3/4	hydroksyalprazolam	12–15	1–2	++	+++	0,75–4,0
Bromazepam	3A3/4	hydroksybromazepam	10–25	1–4	++	++	3–18
Chlordiazepoksyd	3A3/4	nordazepam, oksazepam	10–25 (40–100)**	1–2	+++	++	15–100
Diazepam	1A2, 2C19, 3A3/4	nordazepam, oksazepam	20–70	1	+++	++	2–20
Klobazam	3A3/4	demetyloklobazam	20–40 do 100)**	1–2	+	++	20–60
Klonazepam	3A3/4	–	20–40	2–4	++	++	0,5–6,0
Klorazepal	3A3/4	nordazepam oksazepam	40–100	1	+++	++	5–20
Lorazepam	–	–	10–20	2	+++	+++	1,0–4,0
Medazepam	3A3/4	nordazepam, diazepam, oksazepam	ok. 5 (do 100)**	1–2	++	++	10–30
Oksazepam	–	–	5–15	2	+++	++	20–100
Leki o innej strukturze chemicznej							
Buspiron	3A3/4	–	2–11		±	–	15–30
Hydroksyzyna		–	12–20	2–3	++	–	75–300

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, niektóre z badań in vitro

Znaczenie symboli: + umiarkowane, ++ znaczne, +++ duże

* dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualne cechy osób leczonych

** wraz z aktywnymi biologicznie metabolitami

Źródła: Bazire (2003), BNF-45 (2003), Dukes i Aronson (red.) (2000), Psychotropics 2003

Tabela 4.2. Leki stosowane w zaburzeniach snu (bezsenność) – wybrane cechy farmakologiczne i kliniczne

Nazwa międzynarodowa	Udział CYP 450 w metabolizmie	Czynne biologicznie metabolity ustrojowe	Okres biologicznego półtrwania (h)	Szybkość wchłaniania z przewodu pokarmowego	Sedacja, sennaść (w ciągu dnia)**	Ryzyko uzależnienia*	Zakres stosowanych dawek w terapii zaburzeń lękowych (mg/doba)
Pochodne benzodiazepiny							
Estazolam	3A3/4		10–24	1	++	+	2,0
Flunitrazepam	3A3/4		10–40	1	++	+	0,5–2,0
Lormetazepam	3A3/4	lorazepam	8–20	1	+	+	0,5–1,5
Midazolam	3A3/4		1–4	0,3	+	++	7,5–15
Nitrazepam	3A3/4	–	20–30	1	+++	+	5–10
Temazepam	–	oksazepam	8–20	1	+++	++	10–20
Leki o innej strukturze chemicznej							
Kłometiazol							
			4–5	1,5	+	+++	1–2 kaps. (0,192 mg)
Zaleplon	3A4	–	1	1	–	–	5–10
Zolpidem	3A3/4	–	2–5	1,5	+	+	7,5
Zopiklon	3A3/4		5–8	1,5	±	±	10–20

Uwaga: część danych dotyczących izoenzymów CYP 450 pochodzi z badań u zwierząt doświadczalnych, iktóre z badań in vitro

Znaczenie symboli: + umiarkowane, ++ znaczne, +++ duże

* dane orientacyjne, należy uwzględnić indywidualne cechy osób leczonych

** wraz z aktywnymi biologicznie metabolitami

Źródła: Bazirc (2003), BNF-45 (2003), Dukes i Aronson (red.) (2000), Psychotropics 2003

Niektóre anksjolityczne leki benzodiazepinowe są stosowane w objawowej terapii zaburzeń snu w depresji. Próby zastosowania anksjolityków benzodiazepinowych (m.in. klonazepamu) w terapii epizodów maniakałnych nie spotkały się z większym uznaniem klinicystów. W tabelach 4.1 i 4.2 zestawiono podstawowe informacje dotyczące leków anksjolitycznych oraz stosowanych w bezsenności.

Tabela 4.3. Profil psychotropowy działania leków benzodiazepinowych, szybkość wchłaniania* i eliminacji

Okres biologicznego półtrwania	Przewaga działania anksjolitycznego (p/lękowego)	Przewaga działania nasennego
bardzo krótki	–	midazolam (0,3)
krótki	alprazolam (1–2) lorazepam (2) oksazepam (2)	lormetazepam (1) temazepam (1)
pośredni	bromazepam (1–4) chlordiazepoksyd (1–2) klobazam (1–2)	estazolam (1) flunitrazepam (1)
długi	diazepam (1) klonazepam 2–4) klorazepat (1) medazepam (1–2)	nitrazepam (1)

* podano w nawiasach – godziny (t_{max})

Źródło: Dukes i Aronson (red.) (2000)

Tabela 4.4. Leki anksjolityczne – benzodiazepinowe – ekwiwalenty dawek

Alprazolam	0,5 mg
Bromazepam	3 mg
Chlordiazepoksyd	15 mg (10–25 mg)
Diazepam	5 mg
Estazolam	0,33 mg
Flunitrazepam	0,5 mg
Klobazam	10 mg
Klonazepam	0,5 mg (0,25–4 mg)
Klorazepat	7,5–10 mg
Lorazepam	0,5–1 mg
Lormetazepam	0,5–1 mg
Midazolam	1,25–1,7 mg
Nitrazepam	5 mg (2,5–20 mg)
Oksazepam	15 mg (15–40 mg)
Temazepam	5–10 mg

5. Leki ziołowe

Skuteczność leków ziołowych w terapii zaburzeń afektywnych, zwłaszcza stanów depresyjnych o nasileniu klinicznym nie została dotychczas wykazana w szerszych badaniach kontrolowanych. Dotyczy to zwłaszcza **hiperycyny**, zawartej w wyciągach z dziurawca (*hypericum perforatum*, *St. John's Wort*, ang.), często promowanych przez producentów jako efektywne leki przeciwdepresyjne o skuteczności porównywalnej z imipraminą lub fluoksetyną. Przydatność hiperycyny w terapii depresji wymaga dalszych badań, dotyczy to również mechanizmów działania (w grę wchodzi m.in. hamowanie aktywności MAO) oraz interakcji z lekami psychotropowymi i innymi lekami (liczba opisów interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzymy CYP 450 systematycznie wzrasta) (23, 25).

6. Leki psychotropowe i przeciwpadaczkowe zarejestrowane w Polsce (2003 r.)

Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ATC) preparatów wg WHO

N06	Leki psychoanaleptyczne
N06A	Leki przeciwdepresyjne
N06AA	Inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin – nieselektywne
	● amitryptylina ● dezipramina ● dibenzepina ● doksepina ● imipramina ● klomipramina ● maprotylina ● opipramol
N06AB	Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – selektywne
	● citalopram ● escitalopram ● fluoksetyna ● fluwoksamina ● paroksetyna ● sertralina
N06AF	Inhibitory MAO (monoaminooksydazy) – selektywne
N06AG	Inhibitory MAO typu A
	● moklobemid

N06AX Inne leki przeciwdepresyjne

- mianseryna
- milnacipran
- mirtazapina
- reboksetyna
- tianeptyna
- trazodon
- wenlafaksyna

N06	Leki psychoanaleptyczne-2
------------	----------------------------------

N06B Leki psychostymulujące i nootropowe**N06BX Inne leki psychostymulujące i nootropowe**

- deanol
- piracetam
- pirytinol
- winpocetyna

N06D Leki stosowane w zespołach otepiennych**N06DA Inhibitory acetylocholinesterazy**

- donepezil
- galantamina
- riwastigmina

N05	Leki psycholeptyczne
------------	-----------------------------

N05A Leki przeciwpsychotyczne**N05AA Pochodne fenotiazyny z łańcuchem alifatycznym**

- chlorpromazyna
- lewomepromazyna
- promazyna

N05AB Pochodne fenotiazyny z podstawnikiem piperazynowym

- flufenazyna
- perazyna
- perfenazyna
- prochlorperazyna
- trifluoperazyna

N05AC Pochodne fenotiazyny z podstawnikiem piperydynowym

- tioridazyna

N05AD Pochodne butyrofenonu

- haloperidol

- N05AE Pochodne indolu
- ziprazidon
- N05AF Pochodne tioksantenu
- chlorprotiksen
 - flupentiksol
 - zuklopentiksol
- N05AH Pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny
- klozapina
 - olanzapina
 - kwetiapina
- N05AL Pochodne benzamidu
- amisulprid
 - sulpiryd
- N05AX Inne leki przeciwpsychotyczne
- risperidon
- N05AN Sole litu*
- lit
 - węglan litu

N05B	Anksjolityki
-------------	---------------------

- N05BA Pochodne benzodiazepiny
- bromazepam
 - chlordiazepoksyd
 - diazepam
 - klobazam
 - klorazepan dipotasowy
 - lorazepam
 - medazepam
 - oksazepam
- N05BB Pochodne difenylometanu
- hydroksyzyna
- N05BF Pochodne azaspirodekanedionu
- buspiron
- N05CD Pochodne benzodiazepiny
- estazolam
 - flunitrazepam
 - lormetazepam

* powszechnie zaliczane do leków normotymicznych

- midazolam
 - nitrazepam
 - temazepam
- N05CF Leki o strukturze podobnej do pochodnych benzodiazepiny
- zolpidem
 - zopiklon
 - zaleplon
- N05CM Inne leki nasenne i uspokajające
- klometiazol

N03	Leki przeciwpadaczkowe
N03A	Leki przeciwpadaczkowe ● lewetiracetam
N03AA	Barbiturany i pochodne ● fenobarbital ● primidon
N03AB	Pochodne hydantoiny ● fenytoina
N03AD	Pochodne imidu kwasu bursztynowego ● etosuksymid
N03AE	Pochodne benzodiazepiny ● klonazepam
N03AF	Pochodne karboksamidu ● karbamazepina* ● okskarbazepina
N03AG	Pochodne kwasów tłuszczowych ● kwas walproinowy* ● tiagabina ● walpromid* ● wigabatryna
N03AX	Inne leki przeciwpadaczkowe ● felbamat ● gabapentyna ● lamotrygina* ● topiramat

* leki wykazujące działanie normotymiczne

Piśmiennictwo

1. Adityanjee, S., Ch. Schulz: Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, Suppl. 13, 32–38.
2. Ahrens B., B. Müller-Oerlinghausen: Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34, 132–136.
3. Aubry J.M., A.E. Simon, G.T. Bertschy: Possible induction mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases, *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61, 649–655.
4. Baldassano C.F., Ballas C., S.M. Datto, D. Kim, L. Littman, J. O'Reardon, M.A. Rynn: Ziprasidone – associated mania: a case-series and review of the mechanism, *Bipolar Disorder*, 2003, 3, 72–75.
5. Baldessarini R.J., L. Tondo, J. Hennen: Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicide behavior in bipolar manic-depressive disorders, *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, suppl. 2, 77–84.
6. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2003/04*, The professionals' pocket handbook and aide memoire, Quay Books, Mark Allen Publishing Ltd, UK, 2003.
7. Bauer M., P.C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H.-J. Möller and WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorder: WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, part.: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder, *World J. Biol. Psychiatry*, 2002, 3, 5–43.
8. Bauer M., M. Alda, J. Priller, L.T. Young: Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders, *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36, suppl. 3, S250–S254.
9. Bauer M.S.: What is a “mood stabilizer?”, An evidence-based response, *Am. J. Psychiatry*, 2004, 16, 3–18.
10. Bhamra N., C.M. Perry: Olanzapine. A review of its use in the treatment of bipolar I disorder, *CNS Drugs*, 2001, 15, 871–904.
11. Bocchetta A., R. Ardu, C. Burrai et al.: Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 18, 384–389.
12. Bowden C.L.: Valproate, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 189–2002.
13. Brambilla P., F. Barale, J.C. Soares: Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder, *Psychopharmacology*, 2003, 166, 315–33.
14. British National Formulary – 45 (BNF) (2003) Brit. Med. Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, London, 2003.
15. Brown W.A., W. Harrison: Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 56, 30–34.
16. Chue P., Ch.S. Kovacs: Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, suppl. 2, 62–79.
17. Cheeta S., F. Schifano, A. Oyefeso, L. Webb, A.H. Ghose: Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000, *Brit. J. Psychiatry*, 2004, 184, 41–47.
18. Citrome L.L., A.B. Jaffe: Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus, *Ann. Pharmacotherapy*, 2003, 37, 1849–1857.
19. Coppen A., R. Farmer: Suicide mortality in patients on lithium maintenance therapy, *J. Affect. Disorders*, 50, 261–267.
20. Davis J.M., N. Chen, I.D. Glick: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60, 553–564.
21. Drug Information for the Health Care Professionals, USP DI 2002, 22nd ed., Micromedex, 2002.
22. Dukes M.N.G., J.K. Aronson (eds.): *Meyler's Side Effects of Drugs*, 14th Edition, Elsevier Science, B.V., 2000.

23. Ernst E.: Serious psychiatric and neurological adverse effect of herbal medicines – a systematic review, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2003, 208, 83–91.
24. Ernst CL, J.F. Goldberg: Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder, *J. Clin. Psychopharmacology*, 2003, 23, 182–192.
25. Gupta R.K., H.J. Möller: St. John's Wort. An options for the primary care treatment of depressive patients? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2003, 253, 140–148.
26. Gianfrancesco F., R. White, R. Wang, H.A. Nasrallah: Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2003, 23, 4, 328–335.
27. Greenblatt D.J., L.L. von Moltke, J.S. Harmatz, R.J. Shader: Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450, *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 15, 19–27.
28. Henry Ch., F. Sorbara, J. Lacoste, C. Gindre, M. Leboyer: Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors, *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 64, 249–255.
29. Hirschfeld R.M.: The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders, *J. Clin. Psychiatry*, 2003, 64, Suppl. 8, 15–21.
30. Hyttel J.: Comparative pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *Nordisk J. Psychiatry*, 1993, 47, suppl. 30, 5–12.
31. Hyttel J.: Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9, suppl. 19–26.
32. Keck P.E., S.L. McElroy, S.M. Stakowski, C.A. Soutullo: Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia, *J. Clin. Psychiatry*, 2000, 61, suppl. 4, 33–38.
33. Keck P.E., M. Versiani, S. Potkin, S.A. West, E. Giller, K. Ice: Ziprasidon in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial, *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160, 741–748.
34. Keck P.E., S.L. McElroy: Redefining mood stabilization, *J. Affect. Disorders*, 2003, 7, 163–169.
35. Kirchheimer J., K. Brasen, M.L. Dahl, L.F. Gram, S. Kasper, I. Roots, F. Sjöqvist, E. Spina, J. Brockmöller: CYP 2D6 and CYP 2C19 genotyp-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2001, 104, 173–192.
36. Kostowski W., S. Pużyński (red.): *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna*, wyd. III, Wyd. Lek., PZWL, Warszawa, 1996.
37. Kusumakar V.: Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, suppl. 10, 23–28.
38. Lane R, D. Baldwin, S. Preskorn.: The SSRIs: advantages, disadvantages and differences, *J. Psychopharmacol.*, 1995, 9, suppl. 2, 163–178.
39. Leonard B.E.: The comparative pharmacology of new antidepressants, *J. Clin Psychiatry*, 1993, 54, suppl. 8, 3–15.
40. Leonard B.E.: SSRI Differentiation: pharmacology and pharmacokinetics, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, S 149–158.
41. Leonard B.E.: *Fundamentals of Psychopharmacology*, J. Wiley a. Sons, Chichester, New York, 1998.
42. Malhi F.S., M. Berk: Pharmacotherapy of bipolar disorder: the role of atypical antipsychotics and experimental strategies, *Human Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 2002, 17, 407–412.
43. McElroy S.L., P.E. Keck Jr.: Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol. Psychiatry*, 2002, 48, 339–357.
44. Müller-Oerlinghausen B.: How should findings on antisuicidal effects of lithium be integrated into practical treatment decisions? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2003, 253, 126–131.
45. Nemeroff Ch.B., A.F. Schatzberg: *Recognition and Treatment of Psychiatric Disorders*, American Psychiatric Press Inc., Washington–London, 1999.
46. Ono S., K. Mihara, A. Suzuki, T. Kondo, N. Yasui-Furokiri, H. Furokiri, R. de Vries, S. Kaneko: Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP 2D6 genotypes, *Psychopharmacology*, 2002, 162, 50–54.

47. Physicians Desk Reference – 2003, Medical Economic Company Inc., Montvale, N.J, 2003.
48. Preskorn S.H.: Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, First Edition, Professional Communications, Inc., 1996.
49. 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.
50. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2003, vol. 108, suppl. 419.
51. Psychotropics 2003, Lundbeck, 2002.
52. Pużyński S.: Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych (kompendium), Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa, 2002.
53. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria t. III*, Urban i Partner, Wrocław, 2003, str. 59–103.
54. Rybakowski J.: Leki normotymiczne, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria t. III*, Urban i Partner, Wrocław, 2003, str. 103–117.
55. Rzewuska M.: Leczenie zaburzeń psychicznych, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2003.
56. Rzewuska M. i wsp.: Zasady leczenia schizofrenii. Uzgodnione stanowisko polskich ekspertów, 2002, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2002, 3, 1–39.
57. Rzewuska M.: Leki przeciwpsychotyczne, w: Bilikiewicz A., S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria t. III*, Urban i Partner, Wrocław, 2003, str. 1–58.
58. Shiloh R., D. Nutt, A. Weizman: Atlas of psychiatric pharmacology, Martin Dunitz Ltd, 2000.
59. Stahl S.M.: Not so selective serotonin reuptake inhibitors *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 9, 343–344.
60. 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.
61. Stahl S.M.: Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej, alfa-Medica Press, 2003.
62. Schou M.: The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians, *J. Affect. Disorders*, 1999, 50, 253–259.
63. Sachs G.S., F. Grossman, S. Nassir Ghaemi, A. Okamoto, Ch.L. Bowden: Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety, *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159, 1146–1154.
64. Sachs G.S., M.E. Thase: Zaburzenia afektywne dwubiegunowe, Medical Press, Gdańsk, 2003.
65. Sadock B., V. Sadock (red.) (1999) Kaplan a. Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, wyd. VII, t. II., rozdział: Biological Therapies, Lippincott Williams a. Wilkins, Philadelphia, str. 2235–2531.
66. Sartorius N., W.W. Fleischhacker, A. Gjeris, U. Kern i wsp.: The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications – an update, *Current Opinion in Psychiatry*, 2003, 16, Suppl. 1, 3–43.
67. Thase M.E., S.L. Blomgren, M.A. Birkett et al.: Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline, *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 16–21.
68. Thase M.E.: What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression, *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 95–103.
69. Toher M., Th.G. Jacobs, S.L. Grundy, S.L. McElroy, M.C. Banov, Ph.G. Janicak, T. Sanger, R. Risser, F. Zhang, V. Toma, J. Francis, G.D. Tollefson, A. Brier: Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania a double-blind, placebo-controlled study, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000, 57, 841–850.

70. Toher M., K.N.R. Chengappa, T. Suppes, C.A. Zarate, J.R. Calabrese, Ch.L. Bowden, G.S. Sachs, D.J. Kupfer, R.W. Baker, R.C. Risser, E.L. Keeter, P.D. Feldman, G.D. Tollefson, A. Brier: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002, 59, 62–69.
71. Tondo L., J. Hennen, R.J. Baldessarini: Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2001, 104, 163–172.
72. Weinrieb R.M., M. Auriacombe, K.G. Lynch, K.-M. Chang, J.D. Lewis: A critical review of selective reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients, 2003, 64, 1502–1510.
73. De Vane C.L.: Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, S185–S193.
74. De Vane CL.: Translational pharmacokinetics: current issues with newer antidepressants, *Depression a. Anxiety*, 1998, 8, suppl. 1, 64–70.
75. Vieta E., M. Reinares, B. Corbella i wsp.: Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder, *J. Clin. Psychopharmacology*, 2001, 21, 469–473.
76. Vieta E.: Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders, *Current Opinion in Psychiatry*, 2003, 16, 23–27.
77. Vieta E., G. Parramon, E. Padrell i wsp.: Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder, *Bipolar Disorder*, 2002, 4, 335–340.
78. Yatham L.N., J.R. Calabrese, V. Kusumakar: Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options, *Bipolar Disorders*, 2003, 5, 85–97.
79. Yatham L.N.: Efficacy of atypical antipsychotics in mood disorders, *J. Clin. Psychopharmacology*, 2003, 23, Suppl. 1, S9–S14.