

MONOGRAFIA

pod redakcją
Marcina Siwka i Jarosława Woronia

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I POWIKŁANIA LECZENIA PSYCHOTROPOWEGO



me

PORADNIK
LEKARZA
PRAKTYKA

pod redakcją
Marcina Siwka i Jarosława Woronia

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I POWIKŁANIA LECZENIA PSYCHOTROPOWEGO

Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego
© Medical Education sp. z o.o., Warszawa 2024

REDAKTORZY

dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

dr hab. n. med. Jarosław Woron

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

RECENZENCI

prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Kucia

Katedra i Klinika Psychiatrii Dorosłych, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

REDAKTOR PROWADZĄCA

Barbara Walkusz

ZASTĘPCA REDAKTOR PROWADZĄCEJ

Andrzej Kowalczyk

KOORDYNATOR PROCESU WYDAWNICZEGO

Jadwiga Kowalczyk

PROJEKT OKŁADKI, OPRACOWANIE GRAFICZNE

Inga Król

SKŁAD I ŁAMANIE

Katarzyna Gadamska-Rewucka

REDAKCJA JĘZYKOWA

Barbara Ramza-Kołodziejczyk

KOREKTA

Hanna Trubicka, Dominika Zaborowska

WYDAWCA

Medical Education sp. z o.o.

ul. Kukielki 3a

02-207 Warszawa

tel.: (0-22) 862 36 63/64

www.mededu.pl

Redaktorzy, Autorzy i Wydawca dołożyli wszelkich starań, aby informacje na temat metod postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (w tym dotyczące leków i ich dawkowania) były zgodne ze współczesną wiedzą medyczną. Nie ponoszą oni odpowiedzialności za konsekwencje wynikające z wykorzystywania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący leczenie.

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Żadna część tej pracy nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób (elektroniczny lub inny), włącznie z fotokopiowaniem, nagrywaniem na nośniki magnetyczne, optyczne lub inne media bez zgody wydawcy.

Wydanie I

Warszawa 2024

ISBN 978-83-67696-38-8 – wersja papierowa

ISBN 978-83-67696-39-5 – wersja elektroniczna

Spis treści

REDAKTORZY	7
AUTORZY	8
WSTĘP	9
I. OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY	11
1. Ośrodkowy zespół antycholinergiczny – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	13
2. Majaczenie jako powikłanie indukowane przez leki psychotropowe – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	21
3. Depresja indukowana przez leki psychotropowe – <i>Anna Wasik, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	31
4. Objawy pozapiramidowe i inne zaburzenia ruchowe generowane przez leki psychiatryczne – <i>Anna Wasik, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	61
5. Psychofarmakoterapia a ryzyko napadów padaczkowych – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	87
6. Zespoły z odstawienia leków psychotropowych – <i>Aleksandra Gorostowicz, Marcin Siwek</i>	99
II. ZABURZENIA DERMATOLOGICZNE	111
1. Wypadanie włosów związane z leczeniem psychotropowym – <i>Aleksandra Gorostowicz, Marcin Siwek</i>	113
2. Skórne reakcje nadwrażliwości na leki – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	121
3. Świąd indukowany przez leki psychotropowe – <i>Jarosław Woron, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	133
4. Zaburzenia wydzielania potu jako niepożądane działanie leków psychotropowych – <i>Jarosław Woron, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	143

III. ZABURZENIA GASTROENTEROLOGICZNE	151
1. Zespół piekących ust – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	153
2. Działania niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego w przebiegu psychofarmakoterapii – <i>Jarosław Woron, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	163
3. Polekowe uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych – <i>Anna Wasik, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	183
4. Ostre zapalenie trzustki jako działanie niepożądane psychofarmakoterapii – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	199
IV. ZABURZENIA NEFROLOGICZNE I UROGENITALNE	207
1. Nefrotoksyczność leków psychotropowych – <i>Aleksandra Gorostowicz, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	209
2. Zaburzenia oddawania moczu jako działanie niepożądane psychofarmakoterapii – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	219
3. Seksuologiczne powikłania leczenia psychotropowego – <i>Mateusz Pliczko, Bartosz Grabski</i>	231
V. HEMATOLOGICZNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	257
1. Leukopenia, neutropenia, trombopenia jako efekt działania niepożądanego leków psychotropowych – <i>Aleksandra Gorostowicz, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	259
2. Krwotoczne działania niepożądane leczenia psychotropowego – <i>Aleksandra Gorostowicz, Marcin Siwek</i>	277
3. Działania niepożądane zakrzepowo-zatorowe – <i>Aleksandra Gorostowicz, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	283
VI. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE Z ZAKRESU UKŁADU KRĄŻENIA	289
1. Zaburzenia przewodnictwa indukowane przez leki psychotropowe – <i>Aleksandra Gorostowicz, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	291
2. Zmiany ciśnienia (hipertensja/hipotensja) jako działanie niepożądane psychofarmakoterapii – <i>Aleksandra Gorostowicz, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	299

3. Niewydolność krążenia jako działanie niepożądane leków psychotropowych – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	309
4. Zaburzenia rytmu serca w przebiegu psychofarmakoterapii – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	321
VII. ZABURZENIA METABOLICZNE I ENDOKRYNOLOGICZNE	335
1. Zaburzenia metaboliczne indukowane przez leki psychotropowe – <i>Anna Wasik, Aleksandra Gorostowicz</i>	337
2. Hiperprolaktynemia a psychofarmakoterapia – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	357
3. Zaburzenia funkcji tarczycy indukowane lekami psychotropowymi – <i>Jarosław Woron, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	365
4. Zaburzenia wydzielania hormonów przytarczyc jako działanie niepożądane psychofarmakoterapii – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	373
5. Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych indukowane przez leki psychotropowe – <i>Jarosław Woron, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz</i>	377
6. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej po lekach psychotropowych – <i>Piotr Wierzbiński</i>	383
VIII. INNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I POWIKŁANIA LEKÓW PSYCHOTROPOWYCH	405
1. Okulistyczne działania niepożądane leków psychotropowych – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	407
2. Ból jako działanie niepożądane leków psychotropowych – <i>Anna Julia Krupa, Marcin Siwek</i>	421
3. Złośliwy zespół neuroleptyczny – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	437
4. Zespół serotoninowy – <i>Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	443
5. Szumy uszne i zaburzenia równowagi generowane przez leki psychotropowe – <i>Jarosław Woron, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek</i>	451
6. Wpływ leków psychotropowych na prowadzenie pojazdów – <i>Piotr Wierzbiński</i>	459

REDAKTORZY



Marcin Siwek – profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego, doktor habilitowany w dziedzinie nauk medycznych, specjalista psychiatra, kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Collegium UJ. Współtwórca i zastępca redaktora naczelnego czasopisma „Medycyna Praktyczna – Psychiatria”. Autor/współautor/redaktor ponad 350 prac, w tym wielu książek i monografii naukowych, wśród których można wymienić m.in.: „Dekalog leczenia depresji – kompendium”, „Nowe leki przeciwpsychotyczne”, „Interakcje leków w psychiatrii”, „Kompendium wiedzy o kwetiapienie i nie tylko”, „Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne”, „Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne”, „Zaburzenia psychiczne w neurologii”, „Lęk w zaburzeniach psychicznych”, „Depresja – wiedzieć, aby pomóc” oraz „Ból i depresja”. Główne zainteresowania naukowe autora skupiają się wokół patofizjologii, diagnostyki oraz leczenia chorób afektywnych i schizofrenii, psychofarmakologii klinicznej (ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych i interakcji lekowych), a także wokół neuropsychiatrii i związków pomiędzy bólem a zaburzeniami psychicznymi.



Jarosław Woron – doktor habilitowany w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, specjalista farmakologii klinicznej, kierownik Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM w Krakowie oraz starszy asystent leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i w Gabinetzie Konsultacyjnym Farmakologii Klinicznej. Zajmuje się praktycznymi aspektami farmakoterapii, interakcji leków, chorobami indukowanymi farmakoterapią, farmakologicznym leczeniem bólu i psychofarmakoterapią kliniczną. Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Zarządu Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii, Polskiego Towarzystwa Fitoterapii oraz Towarzystwa Promocji Jakości Opieki Zdrowotnej w Polsce. Członek Rady Naukowej Polskiego Towarzystwa Bezpiecznej Farmakoterapii oraz Europejskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej. Autor/współautor ponad 500 prac i ponad 50 książek.

AUTORZY

**dr hab. n. med. Bartosz Grabski, FECSM,
WPATH-CM**

Pracownia Seksuologii, Katedra Psychiatrii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

lek. Aleksandra Gorostowicz

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

lek. Anna Julia Krupa

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum,
Kraków

lek. Mateusz Pliczko

Pracownia Seksuologii, Katedra Psychiatrii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum,
Kraków

dr n. farm. Anna Wasik

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum,
Kraków

dr n. med. Piotr Wierzbński

Prywatna Praktyka Lekarska w Łodzi

lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz

Zakład Farmakologii Klinicznej,
Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

dr hab. n. med. Jarosław Woronia

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej
Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii
Klinicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej,

Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński –
Collegium Medicum, Kraków

WSTĘP

Dolegliwości, których obecności u pacjenta nie potwierdzają wyniki badań, lekarze zwykle bez większego kłopotu nazywają „dolegliwościami somatycznymi”. Na występowanie objawów somatycznych skarżą się, w mniejszym lub większym stopniu, chorzy w każdym wieku, z każdą chorobą lub zaburzeniem funkcjonowania organizmu. Objawy somatyczne są jednymi z najbardziej wyrazistych dowodów na jedność somy i psyche. Równocześnie stanowią najtrudniejszy obszar diagnozowania i leczenia. Ich diagnostyka różnicowa musi uwzględniać nie tylko podłoże biologiczne i charakterystykę kliniczną chorób, ale także mechanizmy biopsychospołeczne związane z całym życiem pacjenta. Objawy mogą być odpowiedzią emocjonalną na dystres, lecz mogą także stanowić wyraz biologicznie uwarunkowanej choroby. Występują po czynnikach zarówno psychologicznych, jak i fizycznych i dotyczą całego ciała. Wśród czynników ryzyka analizowane są: urazy z okresu dzieciństwa, nadużycia seksualne, używanie alkoholu i innych substancji, przewlekłe choroby w dzieciństwie, występowanie objawów lęku lub depresji, typ osobowości (zwłaszcza unikającej, paranooidalnej i obsesyjno-kompulsyjnej), a także uszkodzenia fizyczne, zatrucia, urazy OUN, infekcje i zatrucia.

Nic więc dziwnego, że ich patomechanizmy są bardzo różnorodne, co powoduje stosowanie licznych nazw. Z fenomenologicznego punktu widzenia nazwy ulegają stałym zmianom przy przypisywaniu tych objawów do różnych zespołów i jednostek chorobowych. Konfiguracje objawów czasem układają się w dominujące podtypy mylące lekarza, czasem zaś w nieprawdopodobne i dziwaczne zestawienia. Jedyną ce-

chą charakterystyczną dla tych objawów jest brak ich specyficzności. Nic więc dziwnego, że brakuje jednej definicji tych „medycznie niewytłumaczalnych objawów somatycznych”. Wśród nazw znajdują się opisy objawów: somatycznych, somatyzowanych, fizycznych, cielesnych, somatoformicznych, bolesnych, psychosomatycznych, wegetatywnych, maskowanych, hipochondrycznych, konwersyjnych lub zaburzeń związanych z cierpieniem cielesnym albo cielesnym doświadczeniem. Mimo niewątpliwie dużej istotności objawów somatycznych, od których niejednokrotnie zależą prawidłowe rozpoznanie i adekwatne leczenie, ważność tych objawów (głównie dla pacjenta) jest pomijana lub minimalizowana.

Jest to, jak wynika z tej krótkiej przedmowy, temat ważny, ale też trudny do przedstawienia. Jesteśmy bardzo wdzięczni autorom rozdziałów, praktykom z wieloletnim doświadczeniem klinicznym, że podjęli się trudu analizy meandrów diagnostyczno-klinicznych z pogranicza psychologii, psychiatrii, geriatry i medycyny bólu.

Marcin Siwek, Jarosław Woron

CZĘŚĆ I

OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

ROZDZIAŁ 1

OŚRODKOWY ZESPÓŁ ANTYCHOLINERGICZNY

Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek

Zespół antycholinergiczny to charakterystyczny zespół objawów występujących w wyniku blokady receptorów muskarynowych. Może być efektem zatrucia substancjami pochodzenia naturalnego, takimi jak atropina lub hioscyna, jak również skutkiem działania niepożądanego wielu leków stosowanych w psychiatrii i innych gałęziach medycyny. Ryzyko wystąpienia zespołu antycholinergicznego rośnie w przypadku politerapii – może on stanowić wynik sumowania się efektu antycholinergicznego kilku stosowanych leków. Populacją szczególnie narażoną na ryzyko zespołu są pacjenci geriatryczni, bardziej wrażliwi na antycholinergiczne działanie leków oraz często przyjmujący wiele substancji leczniczych [1].

MONITOROWANIE

W ocenie ryzyka wystąpienia zespołu antycholinergicznego wykorzystuje się skale pozwalające określić łączne obciążenie antycholinergiczne stosowanymi lekami: skalę ryzyka antycholinergicznego (ARS, *Anticholinergic Risk Scale*) [2], skalę poznawczego obciążenia antycholinergicznego (ACB, *Anticholinergic Cognitive Burden*), dostępną na www.acbcalc.com [3], antycholinergiczną skalę leków (ADS, *Anticholinergic Drug Scale*) [4] oraz listę Chew [5]. Autorzy skal przyporządkowali poszczególnym lekom różne wartości ryzyka wystąpienia objawów antycholinergicznych.

Po zsumowaniu wartości dla wszystkich stosowanych przez pacjenta leków możliwa jest ocena ryzyka objawów antycholinergicznycnch podczas aktualnie stosowanej farmakoterapii. Wykorzystanie tych narzędzi może przysporzyć trudności ze względu na znaczne różnice w zakresie przyporządkowanego lekom ryzyka, a także nie zawsze adekwatną z punktu widzenia farmakologii ocenę potencjału antycholinergicznego leku. Spośród wymienionych tylko wynik w zakresie skali ARS koreluje z ryzykiem występowania majaczenia. Dodatkowo wynik 3 punkty i wyższy wiążą się z 70-procentowym ryzykiem wystąpienia przynajmniej dwóch objawów antycholinergicznycnch [2]. W tabeli 1 przedstawiono skalę ARS.

TABELA 1. Skala ARS.

	3 punkty	2 punkty	1 punkt
Lek	amitryptylina	amantadyna	karbidopa-lewodopa
	atropina	baklofen	entakapon
	benzatropina	cetyryzyna	haloperydol
	karisoprodol	cymetydyna	metokarbamol
	chlorfeniramina	cyklobenzapryna	metoklopramid
	cyproheptadyna	dezypramina	mirtazapina
	dicyklomina	klozapina	paroksetyna
	difenhydramina	loperamid	pramipeksol
	flufenazylna	loratadyna	kwetiapina

OBRAZ KLINICZNY

W obrazie klinicznym zespołu antycholinergicznego są obecne objawy blokady receptorów muskarynowycnch zarówno znajdujących się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), jak i zlokalizowanych obwodowo. W tabeli 2 zebrano objawy zespołu antycholinergicznego.

TABELA 2. Objawy zespołu antycholinergicznego.

Hipertermia
Zaczerwienienie i suchość skóry
Rozszerzenie źrenic (z zaburzeniami widzenia i światłowstrętem)
Zatrzymanie moczu i stolca
Suchość śluzówek
Tachykardia
Majaczenie hiperkinetyczne
Drgawki
Wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego

RYZYKO WYSTĄPIENIA OBJAWÓW ANTYCHOLINERGICZNYCH DLA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW PSYCHIATRYCZNYCH

W tabelach 3–7 przedstawiono ryzyko wystąpienia objawów antycholinergicznycch dla poszczególnych grup leków psychiatrycznych.

TABELA 3. Leki przeciwdepresyjne [6].

Lek	Ryzyko
Agomelatyna	0
Amitryptylina	+++
Bupropion	0
Citalopram	0
Deswenlafaksyna	0
Doksepina	+++
Duloksetyna	0
Escitalopram	0
Fluoksetyna	0
Fluwoksamina	0
Kłomipramina	+++
Maprotylina	+++
Mianseryna	+

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I POWIKŁANIA LECZENIA PSYCHOTROPOWEGO

pod redakcją Marcina Siwka i Jarosława Woronia

Milnacipran	0
Mirtazapina	+
Moklobemid	0
Opipramol	+
Paroksetyna	+ / ++
Reboksetyna	+
Sertralina	0
Tianeptyna	0
Trazodon	0
Wenlafaksyna	0
Wilazodon	0
Wortiooksetyna	0

0 – brak wpływu na przewodnictwo cholinergiczne; + – słabe działanie antycholinergiczne; ++ – umiarkowane działanie antycholinergiczne; +++ – znaczne działanie antycholinergiczne; - – nasilenie przewodnictwa cholinergicznego.

TABELA 4. Leki przeciwpsychotyczne [7–10].

Lek	Ryzyko
Amisulpryd	0
Arypiprazol	0
Asenapina	0
Brekspiprazol	0
Chlorpromazyna	+++
Chlorprotyksen	+++
Flupentyksol	0/+
Haloperydol	0
Iloperydol	0
Kariprazyna	0
Klozapina	+++
Kwetiapina	+
Lewomepromazyna	+++

Loksapina	+
Lurazydon	0
Olanzapina	++/+++
Paliperydon	0
Perazyna	+++
Rysperydon	0
Sertindol	0
Sulpiryd	0
Zuklopentyksol	0
Zyprazydon	0

0 – brak wpływu na przewodnictwo cholinergiczne; + – słabe działanie antycholinergiczne; ++ – umiarkowane działanie antycholinergiczne; +++ – znaczne działanie antycholinergiczne; - - nasilenie przewodnictwa cholinergicznego.

TABELA 5. Leki przeciwpadaczkowe i stabilizujące nastrój.

Lek	Ryzyko
Karbamazepina	0
Lamotrygina	0
Lit	0
Okskarbazepina	0
Topiramet	0
Walproinian	0

0 – brak wpływu na przewodnictwo cholinergiczne; + – słabe działanie antycholinergiczne; ++ – umiarkowane działanie antycholinergiczne; +++ – znaczne działanie antycholinergiczne; - - nasilenie przewodnictwa cholinergicznego.

TABELA 6. Leki uspokajające i nasenne.

Lek	Ryzyko
Benzodiazepiny	0
Buspiron	0
Difenhydramina	+++
Doksylamina	+++
Gabapentyna	0

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I POWIKŁANIA LECZENIA PSYCHOTROPOWEGO

pod redakcją Marcina Siwka i Jarosława Woronia

Hydroksyzyna	+++
Melatonina	0
Pregabalina	0
Propranolol	0
Zaleplon, zolpidem, (es-)zopiklon	0

0 – brak wpływu na przewodnictwo cholinergiczne; + – słabe działanie antycholinergiczne; ++ – umiarkowane działanie antycholinergiczne; +++ – znaczne działanie antycholinergiczne; - – nasilenie przewodnictwa cholinergicznego.

TABELA 7. Inne leki.

Lek	Ryzyko
Akamprozat	0
Atomoksetyna	0
Biperyden	+++
Buprenorfina	0
Disulfiram	0
Donepezil	-
Klonidyna	0
Memantyna	0
Metadon	0
Metylofenidat	0
Modafinil	0
Nalmefen	0
Naltrekson	0
Prydynol	+++
Rywastygmina	-
Wareniklina	0

0 – brak wpływu na przewodnictwo cholinergiczne; + – słabe działanie antycholinergiczne; ++ – umiarkowane działanie antycholinergiczne; +++ – znaczne działanie antycholinergiczne; - – nasilenie przewodnictwa cholinergicznego.

POSTĘPOWANIE

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu antycholinergicznego konieczne jest zapewnienie pacjentowi bezpieczeństwa, co w przypadku agresywnego i pobudzonego chorego może obejmować zastosowanie unieruchomienia za pomocą pasów. Należy monitorować stan chorego: akcję serca, ciśnienie tętnicze, diurezę. Do opanowania pobudzenia zastosowanie znajdują leki z grupy benzodiazepin. W ciężkich przypadkach, w warunkach oddziały intensywnej terapii lub toksykologii, możliwe jest dożylnie podanie fizostygminy w dawce 1–2 mg w czasie 5 min, a następnie powtórzenie po 40 min w razie braku poprawy do maksymalnej dawki 4 mg. Przeciwwskazania do jej podania stanowią drgawki w wywiadzie, zatrucie trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) lub innymi środkami wpływającymi na przewodnictwo komorowe [11].

Piśmiennictwo

1. Fick DM, Semla TP, Steinman M et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(4): 674-94.
2. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med.* 2008; 168(5): 508-13.
3. Boustani M, Campbell N, Munger S et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health.* 2008; 4: 311-20.
4. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ et al. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46(12): 1481-6.
5. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(7): 1333-41.
6. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. ITEM Publishing, Warszawa 2021: 165-78.
7. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K. Leki przeciwpsychotyczne. In: Rybakowski J. *Psychofarmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2022.
8. Montastruc F, Benevent J, Touafchia A et al. Atropinic (anticholinergic) burden in antipsychotic-treated patients. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018; 32(1): 114-9.
9. Ozbilen M, Adams CE, Marley J. Anticholinergic Effects of Oral Antipsychotic Drugs of Typical Versus Atypical Over Medium- and Long-Term: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Med Chem.* 2012; 19(30): 5214-8.
10. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(2): 141-6.
11. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium – Theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81(3): 516-24.

ROZDZIAŁ 2

MAJACZENIE JAKO POWIKŁANIE INDUKOWANE PRZEZ LEKI PSYCHOTROPOWE

Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek

Majaczenie jest zespołem zaburzeń neurobehawioralnych wynikającym z przejściowej dysfunkcji OUN, o różnej etiologii, często złożonej i wieloczynnikowej. W jego przebiegu dochodzi do zaburzenia świadomości, uwagi, postrzegania, pamięci, myślenia, aktywności psychoruchowej, rytmów dobowych oraz emocji. Majaczenie z reguły rozwija się w sposób ostry i wykazuje okołodobowe zmiany pod względem nasilenia objawów – ulega zaostrzeniu w godzinach nocnych i poprawie w ciągu dnia [1].

Najczęściej wyróżnia się trzy podstawowe typy majaczenia w zależności od prezentowanych objawów i aktywności ruchowej [2]:

- hiperaktywne – dominuje pobudzenie psychoruchowe, występują nasilone zaburzenia spostrzegania w postaci halucynacji i iluzji, urojenia, labilność afektywna, zaburzenia toku myślenia, krótki czas skupienia uwagi i odwrócony rytm dobowy
- hipoaktywne – dominuje spowolnienie psychoruchowe, aż do stuporu, rzadziej i w mniejszym nasileniu występują zaburzenia spostrzegania i urojenia, nastrój jest często obojętny, pojawiają się zaburzenia toku myślenia, uwagi i rytmu dobowego
- mieszane – współwystępują objawy obu wyżej wymienionych typów majaczenia.

Niekiedy w literaturze przedmiotu można znaleźć również dodatkowe dwa typy majaczenia: przewlekłe i subkliniczne.

Patofizjologia majaczenia nie została dobrze poznana. W jego genezie rolę przypisuje się m.in. zmianom neurodegeneracyjnym zachodzącym z wiekiem, czynnikom zapalnym, stresowi oksydacyjnemu, dysregulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, zaburzeniom rytmów dobowych i zaburzeniom równowagi neuroprzekaźników w obrębie OUN – nadaktywności dopaminergicznej i glutaminergicznej, obniżonej aktywności cholinergicznej oraz zmianom aktywności układów noradrenergicznego, serotonergicznego, gabaergicznego i histaminergicznego [3, 4].

Rozpowszechnienie majaczenia jest znaczne – występuje ono u ok. 1–2% pacjentów w lecznictwie ambulatoryjnym, 23% hospitalizowanych i 15–70% pensjonariuszy domów opieki. W niektórych populacjach występowanie majaczenia jest jeszcze wyższe: 4,7–74% pacjentów po zabiegach chirurgicznych, 60–87% hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, 45–88% chorujących na nowotwory w stadium terminalnym. Szczególnie narażeni na majaczenie są pacjenci geriatryczni, wśród których objawy majaczenia występują w trakcie hospitalizacji aż u 15–31% [4].

Majaczenie jest związane z wydłużeniem czasu hospitalizacji, podwyższonymi kosztami leczenia i opieki, zwiększonym odsetkiem ponownych hospitalizacji, pogorszeniem funkcji poznawczych, sprawności motorycznej i codziennego funkcjonowania, zwiększonym ryzykiem agresji, usunięcia rurki intubacyjnej, cewnika bądź wkłuc. Wiąże się również z kilkukrotnie zwiększonym ryzykiem zgonu [5].

Do znanych czynników ryzyka rozwoju majaczenia należą: wiek, zespół otępienny, zaburzenia elektrolitowe, metaboliczne, endokrynopatie, urazy, infekcje, zaburzenia neurologiczne, psychiatryczne, niewydolność narządowa, zaburzenia rytmu dobowego i deprivacja snu, deprivacja sensoryczna, unieruchomienie, ból oraz stosowane leki.

MAJACZENIE JAKO DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE LEKÓW

Szacuje się, że nawet 12–39% przypadków majaczenia może być skutkiem farmakoterapii, co oznacza, że stanowi ona główny modyfikowalny czynnik ryzyka. Chociaż każdy lek może wywołać majaczenie, to jednak istnieją istotne różnice w zakresie ryzyka towarzyszącego poszczególnym środkom leczniczym. W przypadku wielu leków stosowanych w psychiatrii ryzyko majaczenia związane jest z omówionymi w rozdziale 1 własnościami antycholinergicznymi. W przypadku części leków majaczenie może być skutkiem zarówno przyjmowania leku, jak i przerwania jego podawania, a także wynikiem innych powikłań związanych ze stosowaniem leku, np. zaburzeń elektrolitowych, zaburzeń rytmu serca bądź endokrynopatii [6].

POLIFARMAKOTERAPIA

Polifarmakoterapia oznacza zarówno stosowanie zbyt dużej liczby leków (zwykle ponad pięciu), jak i niewłaściwe ich wykorzystywanie. Obejmuje również częściej spotykane w polskiej literaturze pojęcie polipragmazji, polegającej na nieracjonalnym łączeniu leków, w sposób, który nie przynosi korzyści, a zwiększa ryzyko działań niepożądanych. W polskiej populacji 35% osób przyjmuje pięć i więcej leków dziennie.

Wykazano, że polifarmakoterapia wiąże się zarówno z podwyższonym ryzykiem wystąpienia majaczenia, jak i jego dłuższym utrzymywaniem się. Dodatkowo pacjenci, u których stosowana jest polifarmakoterapia, częściej przyjmują również większą liczbę leków, które wykazują działanie indukujące majaczenie [7–9].

RYZIKO MAJACZENIA DLA POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW PSYCHIATRYCZNYCH

W tabelach 1–5 przedstawiono ryzyko majaczenia dla poszczególnych leków psychiatrycznych.

TABELA 1. Leki przeciwdepresyjne [10].

Lek	Ryzyko
Agomelatyna	+
Amitryptylina	+++
Bupropion	+
Citalopram	+
Deswenlafaksyna	+
Doksepina	+++
Duloksetyna	+
Escitalopram	+
Fluoksetyna	+
Fluwoksamina	+
Klomipramina	+++
Maprotylina	+++
Mianseryna	+
Milnacipran	+
Mirtazapina	+
Moklobemid	+?
Opipramol	++?
Paroksetyna	+ / ++
Reboksetyna	+
Sertralina	+
Tianeptyna	?
Trazodon	+
Wenlafaksyna	+
Wilazodon	?
Wortioksetyna	?

– brak ryzyka; + – małe ryzyko; ++ – umiarkowane ryzyko; +++ – znaczne ryzyko; ? – brak danych / niewystarczająca ilość danych na temat ryzyka.

TABELA 2. Leki przeciwpsychotyczne [10, 11].

Lek	Ryzyko	Uwagi
Amisulpryd	?	
Arypiprazol	-?	
Asenapina	?	
Brekspiprazol	?	
Chlorpromazyna	++	ze względu na znaczny potencjał antycholinergiczny nie powinna być stosowana w leczeniu majaczenia
Chlorprotyksen	++	
Flupentyksol	-?	
Haloperydol	-/+	
Illoperydol	?	
Kariprazyna	?	
Klozapina	++	ze względu na znaczny potencjał antycholinergiczny nie powinna być stosowana w leczeniu majaczenia
Kwetiapina	+	
Lewomepromazyna	++	
Loksapina	+	
Lurazydon	-?	
Olanzapina	+ / ++	ze względu na znaczny potencjał antycholinergiczny nie powinna być stosowana w leczeniu majaczenia
Paliperydon	+	
Perazyna	++	ze względu na znaczny potencjał antycholinergiczny nie powinna być stosowana w leczeniu majaczenia
Rysperydon	+	
Sertindol	?	
Sulpiryd	?	
Zuklopentyksol	+	
Zyprazydon	?	

– brak ryzyka; + – małe ryzyko; ++ – umiarkowane ryzyko; +++ – znaczne ryzyko; ? – brak danych / niewystarczająca ilość danych na temat ryzyka.

TABELA 3. Leki przeciwpadaczkowe i stabilizujące nastrój [12–16].

Lek	Ryzyko	Uwagi
Karbamazepina	?	
Lamotrygina	+	
Lit	+	+++ w przypadku zatrucia
Okskarbazepina	?	
Topiramat	?	
Walproinian	+	

– brak ryzyka; + – małe ryzyko; ++ – umiarkowane ryzyko; +++ – znaczne ryzyko; ? – brak danych / niewystarczająca ilość danych na temat ryzyka.

TABELA 4. Leki uspokajające i nasenne [17–21].

Lek	Ryzyko	Uwagi
Benzodiazepiny	+++	również w wyniku odstawienia
Buspiron	?	
Doksyamina	+++	
Difenhydramina	+++	
Gabapentyna	+	
Hydroksyzyna	+++	
Melatonina	-	możliwa skuteczność w prewencji
Pregabalina	+	
Propranolol	+	
Zaleplon, zolpidem, (es-)zopiklon	++	również w wyniku odstawienia

– brak ryzyka; + – małe ryzyko; ++ – umiarkowane ryzyko; +++ – znaczne ryzyko; ? – brak danych / niewystarczająca ilość danych na temat ryzyka.

TABELA 5. Inne leki [22–29].

Lek	Ryzyko	Uwagi
Akamprozat	?	
Atomoksetyna	+	
Biperyden	+++	
Buprenorfina	+ / ++	
Disulfiram	+	

Donepezyl	-/+?	ryzyko wątpliwe, opisywano przypadki ustąpienia objawów majaczenia po zastosowaniu donepezylu
Klonidyna	+?	możliwa skuteczność w leczeniu
Memantyna	+	
Metadon	+ / ++	
Metylofenidat	+	
Modafinil	+?	
Nalmefen	?	
Naltrekson	?	
Prydynol	+++	
Rywastygmina	-?	
Wareniklina	+	również w przypadku odstawienia

– brak ryzyka; + – małe ryzyko; ++ – umiarkowane ryzyko; +++ – znaczne ryzyko; ? – brak danych / niewystarczająca ilość danych na temat ryzyka.

POSTĘPOWANIE

W przypadku majaczenia wywołanego lekami psychotropowymi pierwszym wyborem w postępowaniu powinno być odstawienie leku, który spowodował to powikłanie. Gdy trzeba uzyskać szybką poprawę objawową, np. w przypadku pobudzenia psychoruchowego lub agresji, może być konieczne włączenie leku przeciwpsychotycznego. Nie zaleca się podawania leków z grupy benzodiazepin ze względu na znaczne ryzyko nasilenia objawów majaczenia. Wyjątkiem pod tym względem są majaczenia występujące w wyniku odstawienia benzodiazepin, niebenzodiazepinowych leków nasennych i majaczenie alkoholowe. Przymusu bezpośredniego nie powinno się stosować rutynowo, a jedynie w sytuacjach zagrożenia życia lub zachowań agresywnych, ze względu na ryzyko pogorszenia przebiegu majaczenia. Po ustąpieniu objawów majaczenia leczenie powinno być stopniowo wycofane, nie zaleca się długotrwałej farmakoterapii ani profilaktycznego stosowania leków przeciwpsychotycznych u pacjentów, którzy przeżyli epizod majaczenia.

Piśmiennictwo

1. Puzyński S, Wciórka J (ed). *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10; Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Kraków 2000.
2. Grover S, Sharma A, Aggarwal M et al. Comparison of symptoms of delirium across various motoric subtypes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 68(4): 283-91.
3. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33(11): 1428-57.
4. Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin*. 2017; 33: 461-519.
5. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psych Clin North Am*. 2018; 41: 1-17.
6. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 388-93.
7. Woroni J, Siwek M, Filipczak-Bryniarska I et al. Nieprawidłowości farmakoterapii w medycynie paliatywnej – praktyczne aspekty. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2014; 8: 134-144.
8. Hein C, Forgues A, Piau A et al. Impact of Polypharmacy on Occurrence of Delirium in Elderly Emergency Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 850.e11-850.e15.
9. Kurisu K, Miyabe D, Furukawa Y et al Association between polypharmacy and the persistence of delirium: A retrospective cohort study. *Bio Psycho Social Med*. 2020; 14: 25.
10. Friedrich ME, Grohmann R, Rabl U et al. Incidence of Drug-Induced Delirium During Treatment With Antidepressants or Antipsychotics: A Drug Surveillance Report of German-Speaking Countries Between 1993 and 2016. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022; 25(7): 556-66.
11. Almeida F, Albuquerque E, Murta I. Delirium induced by quetiapine and the potential role of norquetiapine. *Front Neurosci*. 2019; 13: 886.
12. Brown AS, Rosen J. Lithium-Induced Delirium With Therapeutic Serum Lithium Levels: A Case Report. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1992; 5(1): 53-5.
13. Hsu WY, Kuo SY, Huang SS et al. Valproate and high dosage of zotepine induced acute delirium: A case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(3): 486-8.
14. Miodownik C, Alkatnany A, Frolova K et al. Delirium associated with lithium-quetiapine combination. *Clin Neuropharmacol*. 2008; 31(3): 176-9.
15. Shulman KI, Sykora K, Gigg S et al. Delirium in Elderly Users of Lithium and Valproate. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4): 424-7.
16. Soderstrom J, Murray L, Little M et al. Toxicology case of the month: Carbamazepine overdose. *Emerg Med J*. 2006; 23(11): 869-71.
17. Westermeyer J, Carr TM. Zolpidem-Associated Consequences: An Updated Literature Review with Case Reports. *J Nerv Ment Dis*. 2020; 208: 28-32.
18. Hickey C, Thomas B. Delirium secondary to pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012; 34(4): 436.e1-436.e2.
19. Farlinger C, Clarke H, Wong CL. Perioperative pregabalin and delirium following total hip arthroplasty: a post hoc analysis of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Can J Anesthesia*. 2018; 65(11): 1269-70.
20. Hein C, Forgues A, Piau A et al. Impact of Polypharmacy on Occurrence of Delirium in Elderly Emergency Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15(11): 850.e11-850.e15.
21. Asleson DR, Chiu AW. Melatonin for delirium prevention in acute medically ill, and perioperative geriatric patients. *Aging Med*. 2020; 3(2): 132-7.
22. Wojtasik-Bakalarz K, Woroni J, Siwek M. Adverse CNS effects of opioid analgesics. *Palliative Medicine in Practice*. 2021; 15(3): 241-7. <http://doi.org/10.5603/PMPI.2021.0013>.
23. May AC, Rose D. Varenicline withdrawal-induced delirium with psychosis. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(6): 720-1.
24. Narayan A, Virupaksha H, Thejaswi G et al. A case report on varenicline induced delirium in an alcohol and nicotine dependent patient. *Indian J Psychol Med*. 2015; 37(3): 355-7.
25. Delaney J, Spevack D, Doddamani S et al. Clonidine-induced delirium. *Int J Cardiol*. 2006; 113(2): 276-8.
26. Hov KR, Neerland BE, Andersen AM et al. The use of clonidine in elderly patients with delirium; pharmacokinetics and hemodynamic responses. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018; 19(1): 29.

27. Smit A, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ et al. Haloperidol, clonidine and resolution of delirium in critically ill patients: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2012; 47(3): 316-24.
28. Moellentin D, Picone C, Leadbetter E. Memantine-induced myoclonus and delirium exacerbated by trimethoprim. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(3): 443-7.
29. Keen JC, Brown AD. Psychostimulants and delirium in patients receiving palliative care. *Palliat Support Care.* 2004; 2(2): 199-202.

ROZDZIAŁ 3

DEPRESJA INDUKOWANA PRZEZ LEKI PSYCHOTROPOWE

Anna Wasik, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz

Pierwsza wzmianka o depresji indukowanej lekami (DID, *drug induced depression*) pochodzi z połowy XX w., gdy Edward D. Freis zaobserwował depresjogeny wpływ rezerpiny, leku hipotensyjnego, na leczonych nią pacjentów [1]. Piąta edycja kryteriów diagnostycznych zaburzeń psychicznych (DSM-5, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) definiuje depresję wywołaną przez leki/substancje jako „wyraźne i uporczywe zaburzenia nastroju występujące podczas stosowania danego leku lub w ciągu miesiąca od zatrucia lekiem lub od jego wycofania” [2]. Obraz kliniczny DID może przypominać nawracające zaburzenia depresyjne, ale nie musi spełniać wszystkich ich kryteriów. W przebiegu DID można zaobserwować: obniżony nastrój, zmniejszone zainteresowanie i odczuwanie przyjemności, zmiany w rytmie okołodobowym (bezsenna lub nadmierna senność), zmiany apetytu (wzrost lub spadek), poczucie beznadziei, ideacje samobójcze, zmęczenie, zmniejszenie koncentracji uwagi, pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe [3]. Częstość występowania zaburzeń nastroju dla poszczególnych grup leków wynosi: 1–4% dla leków przeciwdepresyjnych (LPD), 40–70% dla leków przeciwpadaczkowych i normotymicznych, zaś w przypadku leków przeciwlękowych brakuje konkretnych danych [3]. Co zaskakujące, nie ma również danych dotyczących częstości występowania depresji w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (LPP). Może się to wiązać z faktem, że

objawy depresyjne lub zbliżone do nich często towarzyszą innym, lepiej opisanym zaburzeniom związanym z przyjmowaniem LPP, takim jak dysforia poneuroleptyczna lub wtórne objawy negatywne. Objawy depresyjne występują również jako składowa epizodu psychiatrycznego aż u 25% chorych, co utrudnia raportowanie takich zdarzeń niepożądanych i ustalenie ich związku z leczeniem [4].

WPŁYW POSZCZEGÓLNYCH GRUP LEKÓW PSYCHIATRYCZNYCH NA RYZYKO WYSTĄPIENIA OBJAWÓW DEPRESYJNYCH I PRÓB SAMOBÓJCZYCH

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Depresja w pełnym obrazie klinicznym jest bardzo rzadko opisywana jako powikłanie po stosowaniu LPD, a pogorszenie objawów depresyjnych związane z farmakoterapią LPD zazwyczaj obserwuje się pod postacią nasilenia bądź wywołania ryzyka samobójstwa lub zachowań autoagresywnych, jako objaw zespołu odstawiennego, w następstwie utraty działania LPD albo jako brak odpowiedzi terapeutycznej na lek, co skutkuje eskalacją objawów depresyjnych. Dane na temat wywoływania lub zwiększania ryzyka samobójczego przez LPD nie są konkluzywne. Carvahlo i wsp. w przeglądzie systematycznym cytują dwie metaanalizy z 2016 r. przeprowadzone przez zespoły pod kierunkiem Sharmy i Brauna. Żadna z nich nie wskazuje na zwiększone ryzyko ideacji samobójczych w związku z leczeniem przeciwdepresyjnym w populacji dorosłych pacjentów [5, 6]. Analizy dotyczące pacjentów małoletnich opisują dwukrotnie większe ryzyko wywoływania zachowań agresywnych i samobójczych przez LPD (odpowiednio OR 2,39 i OR 2,15) [6]. Wyniki badań w populacji dzieci i młodzieży świadczą o umiarkowanym do wysokiego potencjale leków przeciwdepresyjnych do wywoływania stanów samobójczych. Hammad i wsp. przeprowadzili metaanalizę oceniającą ryzyko wystąpienia myśli

i zachowań samobójczych w związku ze stosowaniem LPD w populacji pacjentów pediatrycznych. Wyselekcjonowano 24 badania (n = 16 u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych), z czego 20 zostało włączonych do analiz oceniających współczynniki ryzyka. Metaanaliza dowiodła, że stosowanie LPD wśród dzieci i młodzieży wiąże się z niskim ryzykiem samobójczym (RR 1,95). Współczynnik ryzyka dla poszczególnych LPD w zależności od badania wynosił: RR 1,55–3,78 dla paroksetyny, RR 1,1–6,57 dla sertraliny i RR 7,43–10,15 dla wenlafaksyny [7].

Depresja w pełnym obrazie klinicznym lub jej składowe mogą się pojawić w reakcji na przerwanie leczenia LPD. Depresja lub objawy depresyjne w formie zespołu odstawiennego mogą przybrać następujące formy:

- nasilenie objawów obecnie występujących
- pojawienie się objawów, które występowały przed leczeniem
- wystąpienie nowych objawów psychopatologicznych [8].

Cosci i Chouinard w przeglądzie systematycznym klasyfikują depresję jako jeden z nowych zespołów objawów psychopatologicznych po zakończeniu terapii benzodiazepinami, selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), trócyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), inhibitorami monoaminoooksydazy (MAOI, *monoamine oxidase inhibitors*), lekami przeciwpsychotycznymi i stabilizatorami nastroju (z wyłączeniem litu). Wahania nastroju i ideacje samobójcze zaobserwowano jako powikłanie po odstawieniu leków z grupy SSRI/SNRI [9]. W przeglądzie z 2022 r. depresja została opisana, obok ideacji samobójczych i zespołu lęku napadowego z atakami paniki, jako objaw szeroko definiowanego zespołu objawów odstawiennych możliwy w związku z przerwaniem terapii LPD z każdej grupy [10].

Rosenbaum i wsp. opisują nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi po kilku dniach od odstawienia paroksetyny i sertraliny. Efekt z odbicia nie pojawił się podczas przerwy w stosowaniu fluoksetyny [11]. W innym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym (RCT, *randomized controlled trial*) opisano wystąpienie depresji z odbicia w grupie pacjentów przyjmujących paroksetynę 5 dni po przerwaniu stosowania leku. Istotnych zmian w obrazie klinicznym nie zaobserwowano w grupach leczonych fluoksetyną oraz sertralina [12]. Fava i wsp. przeprowadzili badanie oceniające skutki stopniowego odstawiania SSRI u 20 pacjentów leczonych z powodu zespołu lęku napadowego. U dziewięciorga z nich zaobserwowano objawy zespołu odstawiennego. Troje z dziewięciorga pacjentów leczonych paroksetyną doświadczyło uporczywego zespołu odstawiennego (trwającego do roku od zakończenia leczenia paroksetyną) – zaburzenia afektywne dwubiegunowe (ChAD) i zaburzenia depresyjne [13]. Paroksetyna ma największy spośród SSRI potencjał indukowania nasilonych zaburzeń depresyjnych i objawów somatycznych w związku z dyskontynuacją leczenia, zaś stosowanie fluoksetyny jest obarczone najmniejszym ryzykiem. Dane zawarte w przeglądzie systematycznym opublikowanym w 2018 r. świadczą o tym, że kilka dni po odstawieniu leków z grupy SNRI mogą się pojawić nowe objawy psychopatologiczne (np. objawy depresyjne) utrzymujące się do kilku tygodni. Największym ryzykiem obarczone jest stosowanie wenlafaksyny, najmniejszym lewomilnacipranu [14]. W 24-tygodniowym RCT badającym skutki zaprzestania podawania agomelatyny zaobserwowano, że depresja, obok drażliwości, była jednym z powikłań odstawienia leku, występującym miesiąc po przydzieleniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [15]. Obniżenie nastroju oraz zmiana zachorowania (agitacja) pojawiają się także w reakcji na odstawienie leków z grupy TLPD (w tym przypadku występuje też lęk) oraz inhibitorów MAO (obok drażliwości i irytacji) [16].

W badaniu polskim, przeprowadzonym przez Siwka i wsp., wykazano, że w wyniku odstawienia wortioksetyny (niezależnie od tego, czy było to odstawienie planowane czy nie) u 75% pacjentów obserwowano drażliwość i obniżenie nastroju, u co trzeciego badanego obserwowano nerwowość, a u wszystkich stwierdzono wahania nastroju [17]. Warto zaznaczyć, że w próbach dotyczących zespołów odstawiennych po LPD często badane są reakcje afektywne, jak spadki nastroju, nagłe obniżenia nastroju oraz inne formy reakcji, takie jak drażliwość bądź dysforia (SSRI, MAO, wortioksetyna, mirtazapina), nie zaś zaburzenie nastroju spełniające kryteria epizodu depresyjnego. Obserwuje się także reakcje odwrotne w związku z odstawieniem LPD – rozwój hipomanii w przebiegu zespołu odstawiennego po przerwaniu leczenia np. trazodonem, mirtazapiną, TLPD czy SSRI [18, 19].

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE

Jak wspomniano wyżej, dane dotyczące częstości DID w trakcie leczenia LPP są nieliczne. Na modelach zwierzęcych wykazano, że stosowanie haloperydolu i chlorpromazyny nasila objawy depresyjne [20–22]. W badaniu prospektywnym, które objęło 109 pacjentów chorujących na schizofrenię, zaburzenia schizoafektywne i ChAD, oceniano związek LPP z depresją. Przy ponownej ocenie stanu klinicznego badanych po 4,5 roku epizod depresyjny odnotowano u 55% pacjentów ze schizofrenią, 50% osób z zaburzeniami schizoafektywnymi i 42% z chorobą afektywną dwubiegunową, leczonych LPP. Wśród pacjentów nieprzyjmujących LPP epizod depresyjny obserwowano u 10% badanych ze schizofrenią, 14% z zaburzeniami schizafektywnymi oraz 42% z ChAD. Ograniczeniami dla badań były niewielka grupa chorych oraz czynniki zakłócające – pacjenci z większym nasileniem depresji mieli również głębszą psychozę. Po skorygowaniu wyników stwierdzono objawy depresji u 40% niepsy-

chotycznych pacjentów ze schizofrenią przyjmujących LPP i tylko u 7% nieprzyjmujących LPP [23]. Wykazano związek występowania takich zjawisk jak akatyzyja i późne dyskinezy ze wzrostem ryzyka samobójczego, a także jego wzrostem w przypadku występowania szeroko pojętych objawów pozapiramidowych w wyniku psychologicznej reakcji na pogorszenie sprawności motorycznej [24]. Ryzyko w największym stopniu dotyczy LPP I generacji, jednak istnieją też doniesienia o zwiększonym ryzyku samobójczym w trakcie leczenia arypiprazolem (w wyniku akatyzyji), a także w trakcie leczenia kwetiapiną w połączeniu z LPD [24]. Dostępne są również informacje o ochronnym wpływie obu tych leków, prawdopodobnie w wyniku ich działania przeciwdepresyjnego [25]. Wykazano także większe ryzyko samobójcze w ChAD w przypadku stosowania LPP niż przy terapii stabilizatorami nastroju. W badaniu na grupie 405 weteranów z rozpoznaniem ChAD oraz zaburzenia schizoafektywnego porównywano ryzyko zachowań samobójczych w przypadku leczenia klasycznymi stabilizatorami nastroju, LPP i ich połączenia. Ryzyko to okazało się 10-krotnie wyższe w grupie leczonej LPP niż przy monoterapii stabilizatorami nastroju i trzy-, czterokrotnie wyższe w grupie stosującej leczenie mieszane niż dla monoterapii stabilizatorami. Wyników badania nie korygowano pod kątem nasilenia objawów [26]. Nie jest to jednoznaczny dowód na prosuicydalne działanie tych leków – w innym badaniu również potwierdzono ten związek, jednak odnotowano, że ryzyko samobójcze było najwyższe wśród pacjentów przerywających leczenie [27]. Pośrednim dowodem na związek aktywności antydopaminergicznej LPP z depresją mogą być także częstsze zmiany fazy z maniakalnej na depresyjną w trakcie leczenia LPP I generacji w porównaniu z lekami II generacji, aczkolwiek może to mieć również związek z przeciwdepresyjnym działaniem nowszych leków [28].

LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Stephen i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie oceniające psychiatryczne działania niepożądane związane z farmakoterapią lekami przeciwpadaczkowymi, skutkujące zaprzestaniem ich przyjmowania. Do analizy włączono osiem prospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w latach 1994–2014, obejmujących łącznie 1058 pacjentów z niekontrolowanymi napadami drgawkowymi. Badani obok standardowego leczenia otrzymywali dodatkowo jeden z następujących leków: topiramid (n = 170), lewetyracetam (n = 220), pregabalinę (n = 135), zonisamid (n = 203), lakozamid (n = 160), octan eslikarabazepiny (n = 52), retigabinę (n = 64) lub perampanel (n = 54). Działania niepożądane były oceniane przed włączeniem każdego z leków i po rozpoczęciu jego stosowania. Depresja okazała się najczęstszą przyczyną dyskontynuacji terapii LPP (u ok. 2,8% badanych). Ponadto zaobserwowano istotnie większy odsetek zaprzestania przyjmowania leku w wyniku powikłań psychiatrycznych u pacjentów z padaczką skroniową w porównaniu z osobami z napadami padaczkowymi uogólnionymi [29].

W przeglądzie obejmującym opisy przypadków, badania obserwacyjne oraz randomizowane badania kliniczne Mula i wsp. oceniali częstość występowania i czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań w postaci objawów lub epizodów depresyjnych podczas farmakoterapii lekami przeciwpadaczkowymi. Wykazali, że stosowanie wigabatryny, zonisamidu i barbituranów wiąże się z blisko 10-procentowym ryzykiem wywołania objawów depresyjnych u leczonych nimi pacjentów. Tiagabina i felbamat wiążą się z umiarkowanym ryzykiem, na poziomie 4%. Stosowanie pozostałych LPP, takich jak lamotrygina, pregabalina, walproinian, gabapentyna, fenytoina, etosuksymid, niesie ze sobą niskie ryzyko wywołania zaburzeń nastroju (< 1%) [30]. W nowszych opracowaniach objawy depresyjne jako powikłanie stosowania leków przeciwpadaczkowych łączy się ze

stosowaniem barbituranów, benzodiazepiny, lewetyracetamu, tiagabiny, felbamatu, wigabatryny, parampenelu, zonisamidu czy gabapentyny [31].

W badaniu Chena i wsp. oceniającym behawioralne i psychiatryczne powikłania stosowania leków przeciwdrgawkowych wykazano, że przyjmowanie lewetyracetamu oraz zonisamidu wiąże się ze statystycznie istotnie najwyższym ryzykiem wystąpienia objawów depresyjnych, zaś najniższe ryzyko występowało w przypadku lamotryginy [32]. Spośród starych leków przeciwpadaczkowych największym ryzykiem indukowania depresji obarczone jest stosowanie barbituranów. Długoterminowe nadużywanie leków z tej grupy wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji, a także utraty apetytu [33]. W badaniu przeprowadzonym na grupie ponad 241 pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym z powodu napadów padaczkowych wykazano, że stosowanie primadonu było istotnym predyktorem wystąpienia objawów depresyjnych (OR 4,08) [34]. Dane na temat ryzyka występowania myśli, ideacji i tendencji samobójczych u osób stosujących leki przeciwpadaczkowe nie są konkluzywne. Trudności z wyciągnięciem jednoznacznych wniosków wynikają z faktu, że ryzyko samobójcze wśród pacjentów cierpiących na padaczkę jest pięciokrotnie wyższe niż wśród populacji ogólnej i nie stanowi wyłącznie wyniku stosowanej farmakoterapii. W 2008 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) wskazała na konieczność monitorowania stanu psychicznego pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe ze względu na zwiększone ryzyko podjęcia próby samobójczej, ale wciąż brakuje danych potwierdzających to zalecenie [35].

Wśród leków przeciwpadaczkowych lekami pierwszego rzutu stosowanymi u pacjentów z zaburzeniami nastroju są karbamazepina, kwas walproinowy, okskarbazepina i lamotrygina. Karbamazepina, jak opisano powyżej, wiąże się z niskim ryzykiem wywoływania zaburzeń nastroju, częściej w badaniach wykazywano antydepresyjne i stabilizujące

nastrój właściwości tego leku [35]. Mechanizm wywoływania przez LPP zaburzeń nastroju może wynikać z nasilenia transmisji GABA-ergiczej, wywoływania niedoboru kwasu foliowego bądź interakcji farmakodynamicznych kilku leków przeciwpadaczkowych stosowanych jednocześnie.

BENZODIAZEPINY

Choć dane na temat ryzyka wywoływania zaburzeń depresyjnych przez benzodiazepiny (BDZ) są wciąż skąpe i niejednoznaczne, opisy przypadków i badania obserwacyjne wskazują na możliwe powikłania w postaci objawów depresyjnych lub pogorszenia występujących objawów depresyjnych. Baldwin i wsp. sugerują, że benzodiazepiny stosowane u pacjentów z depresją jedno- lub dwubiegunową na wstępnym etapie leczenia mogą powodować paradoksalny efekt pogorszenia objawów depresyjnych, wynikający z faktu, iż objawy lękowe ustępujące pod wpływem BDZ mogły maskować objawy depresyjne [36]. W dużym fińskim badaniu kohortowym, w którym wzięło udział ponad 8 tys. pacjentów, zaobserwowano istotną zależność między stosowaniem BDZ a występowaniem depresji i ryzykiem samobójczym. Kiedy w analizie regresji uwzględniono korektę w postaci depresji i zaburzeń lękowych, nie odnotowano istotnej zależności między przyjmowaniem BDZ a ideacjami suicydalnymi [37]. W dużym badaniu kohortowym obejmującym 59 tys. norweskich respondentów, z których 13% stosowało lek z grupy BDZ lub nasennych niebenzodiazepinowych, wykazano, że przyjmowanie BDZ wiązało się z istotnym statystycznie ryzykiem występowania ciężkich zaburzeń lękowych i depresyjnych [38].

Dodds przygotował przegląd 17 badań (RCT, obserwacyjne, opisy przypadków) oceniający ryzyko samobójcze w związku z farmakoterapią BDZ. Większość cytowanych prób potwierdziła istotną statystycznie zależność między stosowaniem BDZ a zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi [39]. W badaniu naturalistycznym przeprowadzonym w grupie

334 pacjentów z nawracającymi zaburzeniami nastroju, którzy nie zareagowali na pierwszy zastosowany lek z grupy SSRI, wykazano, że BDZ istotnie statystycznie zwiększają ryzyko podjęcia próby samobójczej lub nasilenia ideacji samobójczych, jak również ryzyko zachowań autoagresywnych bez intencji samobójczych. Neutel i Pattel w badaniu obserwacyjnym obejmującym grupę ponad 200 tys. pacjentów otrzymujących BDZ i grupę kontrolną stwierdzili, że stosowanie BDZ istotnie częściej wiązało się ryzykiem próby samobójczej bądź ideacji samobójczej (OR = 6,2). W grupie otrzymującej BDZ w połączeniu z LPD nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy (OR = 2,4) [40]. Badanie obserwacyjne przeprowadzone na grupie ponad 20 tys. pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wykazało, iż stosowanie dużych dawek BDZ istotnie zwiększało ryzyko samobójcze (HR = 2,16); podczas gdy przyjmowanie wysokich dawek leków przeciwpsychotycznych je zmniejszało [41]. W większości cytowanych w przeglądzie Doddsa badań analizujących podejmowanie prób samobójczych w trakcie hospitalizacji oraz w krótkim czasie po wypisie ze szpitala stosowanie BDZ wiązało się z istotnym statystycznie ryzykiem podjęcia próby lub wystąpienia ideacji samobójczych [39].

Dla pozostałych poszczególnych leków dokładne informacje zostały zawarte w tabelach.

Mechanizm występowania DID [42]:

- zwiększenie neurotransmisji GABA-ergicznej
- zmniejszenie transmisji serotoninerdycznej.

Czynniki ryzyka zaburzeń nastroju indukowanych lekami [42]:

- nawracające zaburzenia depresyjne lub epizod depresyjny w przeszłości
- przypadki występowania depresji indukowanej lekami w przeszłości
- czynniki stresogenne (związane z pracą, relacjami, finansami).

Leczenie depresji indukowanej lekami [42]

1. Działania prewencyjne – zbadaj dotychczasową historię chorób i leczenia pacjenta pod kątem występowania zaburzeń depresyjnych lub zaburzeń depresyjnych indukowanych lekami. Jeśli występuje przynajmniej jedno, należy:
 - rozważyć bilans zysków i strat związanych ze stosowaniem konkretnych leków
 - zachęcać do prowadzenia zdrowego stylu życia i terapii wspierającej
 - jeśli to możliwe, wybrać alternatywną strategię terapeutyczną, obciążoną niższym ryzykiem indukowania zaburzeń nastroju.
2. Leczenie DID:
 - zaprzestanie podawania leku, który wywołał DID (jeśli takie postępowanie jest możliwe)
 - włączenie innego sposobu leczenia
 - zastosowanie psychoterapii w przypadku wystąpienia łagodnych objawów
 - włączenie leczenia przeciwdepresyjnego w przypadku występowania od umiarkowanych do ciężkich objawów depresyjnych.

ANHEDONIA POLEKOWA, ZESPÓŁ APATII WYWOŁANY LPD, ZESPÓŁ ZOBOJĘTNIENIA

Jednym z opisanych powikłań związanych ze stosowaniem niektórych leków przeciwdepresyjnych (SSRI, SNRI, TLPD, reboksetyny, miratzapiny, agomelatyny, bupropion) jest zjawisko polegające na spłyceciu emocjonalnym, obniżonej motywacji, anergii, utracie zainteresowań, opisywane jako anhedonia polekowa, zespół amotywacyjny, zespół apatii bądź emocjonalne zblednięcie lub zubożenie. Pacjenci opisują swoje uczucia jako spłycone lub stępione, a siebie jako zubożonych na kwestie, które kiedyś były dla nich istotne. Powyższe działania niepożądane utrzymują

się pomimo obserwowanej poprawy objawowej podczas leczenia depresji [43]. Już w latach 90. XX w. opisywano przypadki pacjentów zgłaszających trudności z wyrażaniem emocji w postaci płaczu („poczucie, że nie można się rozpląkać”). Doniesienia te potwierdzono później w badaniach obserwacyjnych, kohortowych i RCT. Szacuje się, że do 50% pacjentów otrzymujących SSRI lub SNRI doświadcza anhedonii polekowej [44].

Bolling i Kohlenberg przeprowadzili częściowo ustrukturyzowane badanie ankietowe na grupie 161 pacjentów z depresją leczonych SSRI. Wykazali, że 46% badanych uskarżało się na spłylenie emocjonalne, opisywano także niezdolność do płaczu.

Padala i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie porównujące objawy zespołu apatii wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu zaburzeń depresyjnych. Nasilenie objawów apatii (utrata motywacji, anergia, utrata zainteresowań i ciekawości) było istotnie wyższe u badanych przyjmujących SSRI w porównaniu ze stosującymi inne leki przeciwdepresyjne. Wśród osób otrzymujących SSRI tych z klinicznie znaczącymi objawami apatii było istotnie więcej niż w pozostałych grupach [45]. Aydemir i wsp. oceniali objawy apatii/zobojętnienia u 40 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych (n = 20) i zaburzeń lękowych (n = 20), nieprzyjmujących w miesiącu poprzedzającym udział w badaniu leków antydepresyjnych. Objawy depresji i apatii/anhedonii mierzono w chwili włączenia do badania oraz po 6 tygodniach leczenia (87,5% badanych otrzymywało lek z grupy SSRI, pozostali SNRI). W badaniu wykazano, że natężenie apatii wzrosło w całej populacji, a wzrost ten był statystycznie istotnie większy w grupie otrzymującej SSRI niż wśród stosujących SNRI [46]. Objawy anhedonii polekowej raportowano także w związku ze stosowaniem mirtazapiny i wenlafaksyny. Objawy anhedonii mogą być wypadkową zarówno zastosowanego leczenia przeciwdepresyjnego, jak i nasilenia objawów depresyjnych.

W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Goodwina i wsp. wśród 669 pacjentów z depresją otrzymujących LP oraz 150 w remisji wykazano, że zubożenie emocjonalne występowało u ok. 46% pacjentów i było istotnie statystycznie skorelowane z natężeniem objawów depresyjnych. Nie odnotowano istotnych różnic w natężeniu anhedonii dla poszczególnych leków, wyniki wahały się między 43% a 56% – z wyjątkiem bupropionu (najniższy odsetek anhedonii, występowała ona u 33% badanych przyjmujących lek) i duloksetyny (anedonię obserwowano u 75% przyjmujących lek). Wykazano istotnie wyższe natężenie anhedonii wśród pacjentów depresyjnych przyjmujących LPD niż u pacjentów w remisji (nadal leczenia przeciwdepresyjnie) [47]. Objawy anhedonii polekowej i zespołu apatii zebrano w tabeli 1.

TABELA 1. Objawy anhedonii polekowej i zespołu apatii [47, 48].

Objawy anhedonii polekowej	Objawy zespołu apatii
otępienie/znieczulenie emocjonalne	brak odczuwania emocji
osłabienie empatii	zmniejszenie koncentracji na wykonywanym zadaniu
redukcja palety oraz intensywności zarówno emocji negatywnych, jak i pozytywnych	zubożenie emocjonalne
„oderwanie” emocjonalne i nadmierny dystans	brak motywacji
negatywnie postrzegana beztroska w zakresie własnego życia i relacji interpersonalnych	brak determinacji
zmiany osobowości, poczucie niebycia sobą	brak pasji do życia

Mechanizm anhedonii polekowej:

- down-regulacja neurotransmisji dopaminowej w układzie nagrody, wtórna do aktywacji receptorów 5-T_{2C} w jądrze ogoniastym, modulacja aktywności serotonergicznego w płacie czołowym
- działanie sedatywne leku wynikające z blokady receptorów: H₁, α₁.

LECZENIE ANHEDONII POLEKOWEJ

Terapia polega na dołączeniu leku bądź zmianie stosowanego preparatu na taki o znacząco mniejszym ryzyku wywołania anhedonii lub o udowodnionym działaniu poprawiającym hedonię:

- agomelatyna
- bupropion
- moklobemid
- reboksetyna
- trazodon
- wortioksetyna
- metylofenidat/modafinil.

DYSFORIA PONEUROLEPTYCZNA

Odkąd LPP weszły do praktyki klinicznej z początkiem lat 50. XX w., opisywano heterogenne zespoły objawów zgłaszanych przez pacjentów w trakcie leczenia. Określano je jako psychotoksyczność, wywołany neuroleptykami zespół deficytu, depresję akinetyczną, zespół dyskongnitywny, wywołane neuroleptykami zubożenie lub właśnie dysfориę poneuroleptyczną, która jest terminem najbardziej rozpowszechnionym w literaturze przedmiotu [49]. Do dziś nie osiągnięto konsensusu co do zakresu jej definicji, a także jasnych kryteriów diagnostycznych. Zazwyczaj obejmuje ona doświadczenia takie jak obniżony nastrój, lęk, napięcie, zamartwianie się i poczucie winy, objawy somatyzacyjne, drażliwość, ogólne złe samopoczucie, zubożenie, awolcja i brak energii [50]. Choć wiele z tych objawów pokrywa się z objawami depresyjnymi, to według części autorów dysforia nie powinna być traktowana jako epizod zaburzenia afektywnego, lecz uznana za osobną jednostkę. Początkowo dysfориę poneuroleptyczną wiązano przede wszystkim z występowaniem objawów pozapiramidowych, takich jak parkinsonizm, w szczególności

akinezja, a także akatyzja. Chociaż mogą one współwystępować z dysforią, to nie są jej przyczyną. Dysforia nie jest też zjawiskiem związanym z samą chorobą – obserwowano jej występowanie u pacjentów leczonych LPP niezależnie od wskazań, a także u zdrowych ochotników. Wykazano również, że tożsamy zespół objawów można wywołać u zdrowych osób, blokując transmisję dopaminergiczną w drodze mezolimbicznej – pomiędzy brzuszną częścią nakrywki a jądrem półleżącym [51]. Wydaje się więc, że bezpośrednią przyczynę tego zjawiska stanowi zahamowanie transmisji dopaminergicznej, a zatem leki o większym potencjale antydopaminergicznym będą powodowały podwyższenie ryzyka dysforii. Znajduje to potwierdzenie w badaniach porównujących częstość występowania dysforii poneuroleptycznej: jej objawy stwierdzono u 16,5% badanych leczonych LPP I generacji w małych dawkach i u ok. 4,6% przyjmujących LPP II generacji [52]. Warto dodać, że odsetek dysforii po LPP I generacji waha się w badaniach od 10% do nawet 60% [50].

Dysforia poneuroleptyczna może występować już podczas zastosowania pierwszych dawek leków i w przypadku psychoz jest negatywnym czynnikiem rokowniczym. Dodatkowo jej występowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem nadużywania substancji psychoaktywnych, co większość autorów interpretuje jako próbę „samoleczenia”, a także ze zwiększonym ryzykiem samobójczym. Dodatkowo jej występowanie przekłada się na pogorszenie współpracy w leczeniu, a także wzrost prawdopodobieństwa przerwania terapii, nawet przy prawidłowym wglądzie chorobowym [50]! Ze względu na negatywny wpływ dysforii na przebieg leczenia jej wystąpienia nie należy ignorować. Skutecznym postępowaniem może być zmniejszenie dawki leku lub zmiana na inny, lepiej tolerowany LPP.

TABELA 2. Ryzyko indukcji zaburzeń nastroju dla leków przeciwdepresyjnych [42, 53].

Lek	Ryzyko indukcji zaburzeń depresyjnych	Ryzyko indukcji anhedonii polekowej	Komentarz/objawy
Agome-latyna	+	+/0	często: lęk i nietypowe sny niezbyt często: agresja i drażliwość [54], anhedonia [42]
Ami-tryptylina	+	++	bezsenna, niepokój, stany lękowe, koszmary nocne [55] anhedonia [42]
Bupro-pion	++	+/0	bardzo często: bezsenna często: pobudzenie i drażliwość [56] niezbyt często: depresja [56], anhedonia [42] bardzo rzadko: nieprawidłowe sny, łącznie z koszmarami częstość nieznaną: myśli i zachowania samobójcze
Citalo-pram	b.d.	++	bardzo często: lęk, nerwowość, nietypowe sny [57] przypadek próby samobójczej u 25-latka spowodowanej akatyzią wywołaną przyjmowaniem citalo-pramu w dawce 5 mg/24 h [58] anhedonia [42]
Dokse-pina	+ / ++	+	niezbyt często: bezsenna i koszmary nocne [59] ryzyko pogorszenia objawów depresyjnych i wystąpienia ideacji samobójczych [59]
Dulok-setyna	b.d.	++	bezsenna, lęk, nietypowe sny niezbyt często: apatia, bezsenna, myśli samobójcze [60] anhedonia polekowa [42]
Escitalo-pram	+	++	często: niepokój, nerwowość, nietypowe sny [61] anhedonia polekowa [42]