

---

# Nowoczesne leki przeciwdepresyjne

## Pod redakcją

Hansa-Jürgena Möllera  
Waltera E. Müllera  
Eckarta Rütthera

## Współautorzy

Borwin Bandelow  
Rolf R. Engel  
Markus Gastpar  
Angela Heiden  
Christoph Hiemke  
Siegfried Kasper  
Gerd Laux  
Michael Linden  
Walter E. Müller  
Eckart Rütther  
Claudia Schöchlin  
Hans-Peter Volz

21 rysunków  
31 tabel

## Tłumaczenie i adaptacja

Tomasz Zyss

Wydawnictwo Medyczne  
Urban & Partner

# Spis treści

<b>1 Farmakologia nowych przeciwdepresyjnych – porównanie Walter E. Müller</b> .....	1
Synapasy noradrenergiczne i serotoninerгіczne jako pierwotne miejsce działania .....	2
Zbieżność przewlekłego stosowania nowych leków przeciwdepresyjnych ze zmianami adaptacyjnymi dotyczącymi systemów neuroprzekazników .....	4
Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych .....	5
Beta-down-regulacja .....	7
Objawy uboczne leków – porównanie .....	8
Leki z grupy SSRI .....	9
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI) .....	10
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSNRI) .....	11
Noradrenergiczne i specyficznie serotoninerгіczne leki przeciwdepresyjne (NASSA) .....	11
Podwójne serotoninerгіczne leki przeciwdepresyjne (DSA) .....	12
Selektywne odwracalne inhibitory MAO (RIMA) .....	13
Podsumowanie .....	13
Perspektywy .....	14
Literatura .....	15

<b>2 Cytochrom P-450 – interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi</b> <i>Christoph Hiemke</i> .....	17
Opis przypadku: interakcje między fluoksetyną a amitriptyliną .....	17
Mozliwe interakcje leków przeciwdepresyjnych z innymi lekami .....	18
Metabolizm leków przeciwdepresyjnych .....	18
System cytochromu P-450 .....	20
Występowanie enzymów cytochromu P-450 .....	21
Konsekwencje interakcji między lekami .....	22
Nowe leki przeciwdepresyjne: substraty i inhibitory izoenzymów P-450 .....	25
Możliwość hamowania enzymów cytochromu P-450 przez nowe leki przeciwdepresyjne .....	26
Konsekwencje hamowania cytochromu P-450 .....	28
Wydłużenie odcinka QT .....	29
Podsumowanie .....	29
Opisy przypadków .....	31
<i>Intoksykacja trinitraminą w wyniku interakcji z fluoksetyną</i> .....	31
<i>Efekt indukcyjny wywołany preparatem dżurawca pospolitego</i> .....	32
<i>Interakcje między paroksetyną i trinitraminą</i> .....	32
<i>Propranolol a fluoksetyna</i> .....	32
<i>Kodeina a fluoksetyna lub paroksetyna</i> .....	32
Streszczenie .....	33
Literatura .....	33
<b>3 Nowoczesne leki przeciwdepresyjne – porównanie: siła działania (response) i szybkość działania (onset)</b> <i>Hans-Peter Volz</i> .....	37
Definicje .....	38
Leki z grupy SSRI a SSRI .....	39
Leki z grupy SSRI a wenlafaksyna .....	40
Fluoksetyna a wenlafaksyna .....	40
Sertralina a wenlafaksyna .....	41
Paroksetyna a wenlafaksyna .....	41
Metaanaliza siły i szybkości działania wenlafaksyny, leków z grupy SSRI i placebo w terapii pacjentów leczonych ambulatoryjnie .....	42
Leki z grupy SSRI a mirtazapina .....	42
Fluoksetyna a mirtazapina .....	43
Paroksetyna a mirtazapina .....	45
Citalopram a mirtazapina .....	46
Metaanaliza działania mirtazapiny a leki z grupy SSRI .....	47
Mirtazapina a wenlafaksyna .....	47
Podsumowanie .....	48
Literatura .....	49
<b>4 Skuteczność przeciwdepresyjna w przebiegu ciężkiej depresji: nowoczesne i tradycyjne leki przeciwdepresyjne – porównanie</b> <i>Angela Heiden i Siegfried Kasper</i> .....	51
Skuteczność leków z grupy SSRI i TLPD w przebiegu ciężkiej depresji .....	53
Skuteczność leków z grupy NARI, SNRI, NaSSA i RIMA w przebiegu ciężkiej depresji .....	55
Podsumowanie .....	58
Literatura .....	61
<b>5 Długotrwała terapia z użyciem leków przeciwdepresyjnych</b> <i>Gerd Laux</i> .....	65
Definicje okresów terapii .....	66
Problemy metodologiczne w przypadku badań nad terapią długotrwałą .....	66
Problemy kliniczne w przypadku badań nad terapią długotrwałą .....	67
Przegląd ważniejszych badań długotrwałych .....	68
Fluoksetyna .....	69
Mirtazapina .....	69
Paroksetyna .....	69
Reboksetyna .....	71
Sertralina .....	71
Leki z grupy SSRI – porównanie .....	72
Wenlafaksyna .....	72
Ocena relacji między korzyściami a niebezpieczeństwem terapii .....	73

Streszczenie .....	74
Podsumowanie .....	75
Literatura .....	76

## 6 Bezpieczeństwo terapii farmakologicznej w psychiatrii *Eckart Rütter* ..... 79

Leki przeciwdepresyjne – porównanie .....	79
Najważniejsze niepożądane objawy uboczne o długim znaczeniu klinicznym .....	80
Zastosowanie leków psychotropowych .....	80
Terapia łączona .....	82
Ciężkie niepożądane objawy uboczne terapii z użyciem preparatów z poszczególnych grup leków psychotropowych .....	83
Leki przeciwdepresyjne .....	84
Czy niepożądane objawy uboczne są związane z wiekiem? .....	84
Niepożądane objawy uboczne o obrazie zaburzeń psychicznych .....	85
Niepożądane objawy uboczne o obrazie zaburzeń neurologicznych .....	85
Podsumowanie .....	90
Literatura .....	91

## 7 Znaczenie obserwacji stosowania leku w badaniach nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi *Michael Linden* ..... 93

Obserwacja stosowania leku .....	94
Wyniki obserwacji stosowania leku .....	96
Wybór leku i jego substytucja .....	97
Leczenie poprzedzające, leczenie towarzyszące i całostkowy plan terapii .....	98
Dawkowanie .....	99
Badanie skuteczności .....	100
Objawy uboczne .....	101
Przewodowe długoterminowe prowadzenie terapii .....	104
Ocena zaleceń terapeutycznych .....	105

Podsumowanie .....	106
Literatura .....	107

## 8 Bezpieczeństwo i tolerowanie leków przeciwdepresyjnych *Markus Gastpar* ..... 109

<i>Dobór dawki</i> .....	110
<i>Dawka jednorazowa</i> .....	110
<i>Badania kontrolne</i> .....	111
Objawy uboczne .....	111
Farmakokinetyka .....	113
Hamowanie ważniejszych izoenzymów cytochromu P-450 przez nowe leki przeciwdepresyjne .....	114
Toksyczność .....	115
Objawy uboczne warunkowane farmakologicznie .....	117
Inne problemy związane z nowymi lekami przeciwdepresyjnymi .....	118
Ryzyko związane ze zmianną fazy .....	118
Zespół abstynencyjny .....	119
Zespół serotoninowy .....	119
Zaburzenia pozapiramidowe .....	120
Zaburzenia funkcji seksualnych .....	120
Ciąża i okres karmienia piersią .....	121
Krzepnięcie krwi .....	121
Zawal serca .....	122
Sprawność prowadzenia pojazdów .....	122
Streszczenie .....	122
Podsumowanie .....	123
Literatura .....	124

## 9 Metaanaliza skuteczności nowych leków przeciwdepresyjnych *Claudia Schöchlin i Rolf R. Engel* ..... 127

Metoda .....	127
Wyliczenie siły efektu przeciwdepresyjnego .....	128
Materiał .....	128
Dane .....	128

---

Wyniki .....	130
Podsumowanie .....	132
Dyskusja .....	132
<b>10 Zaburzenia lękowe jako wskazanie do zastosowania leków przeciwdepresyjnych Borwin Bandelow .....</b>	<b>135</b>
Klasyfikacja zaburzeń lękowych .....	135
Skuteczność różnych metod w terapii zaburzeń lękowych – przeгляд .....	136
Terapia łączona .....	136
Miejsce działania leków przeciwdepresyjnych w przypadku zaburzeń lękowych .....	137
Skuteczność terapii w agorafobii z napadami paniki .....	138
Leki skuteczne w zaburzeniach lękowych uogólnionych .....	139
Leki skuteczne w fobiach społecznych .....	140
Leki skuteczne w specyficznych postaciach fobii .....	141
Leki skuteczne w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych .....	141
Zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane .....	142
Problemy terapii za pomocą leków z grupy SSRI .....	142
Problemy terapii za pomocą trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych .....	143
Mirtazapina jako nowa propozycja terapii .....	143
Podsumowanie .....	144
Literatura .....	145
<b>Indeks .....</b>	<b>147</b>

# Indeks

Skróty: (r) ryцина, (t) tabela

## A

- Agorafobia z napadami paniki 135, 138  
 Agranulocytoza 81(t)  
 Alprazolam 138, 139  
 Amisulpiryd 7(t)  
 Amitriptylina, objawy uboczne 73–74  
 – skuteczność 53, 54(t)  
 – wydłużenie odstępu QT 29, 30(t)  
 Astenizol 30(t)
- B**
- Badania AMUP 79, 80  
 BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*) 5  
 Benzodiazepiny 97, 136  
 Bezpieczeństwo Terapii Farmakologicznej w Psychiatrii 79  
 Buspiron 136, 138, 139, 140
- C**
- Chinina 30(t)  
 Chlorpromazyna 30(t)  
 Cięża, stosowanie leków przeciwdepresyjnych 121  
 Cisaprid 30(t)  
 Citalopram 1(t), 7(t), 10, 14, 26(t), 27(t), 33, 122, 138  
 – budowa chemiczna 19(r)  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – siła i szybkość działania, porównanie 44(t), 46–47  
*Clinical Global Impression* (CGI) 53  
 CREB (*Cyclic adenosine monophosphate response binding*) 5  
 Cyklosporyna 32  
 Cytochrom P-450 18, 20–22  
 – – hamowanie 28–29, 114–115  
 – – interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi 22–29  
 – – izoenzymy 20–22  
 Częstoskurcz komorowy polimorficzny 29
- D**
- Depresja ciężka, leki 55–58  
 Deprywacja snu 7(t)  
 Desipramina 30(t)  
 Diazepam 139

- CGI (*Clinical Global Impression*) 53  
 Chinidyna 30(t)

- Doksepina 30(t)  
Down-regulacja receptorów 5-HT<sub>2</sub>  
5  
– receptorów D1 5  
– β 5, 7  
Drogi serotoninergiczne 137  
DSA (*Dual serotoninergic anti-depressants*) 1(t), 2  
– objawy uboczne 12–13  
Dziurawiec pospolity 7(t), 22, 32, 33
- H  
Haloperidol 30(t)  
*Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) 51, 52  
5-hydroksytryptamina 2  
Hydroksyzyna 139  
Hyperforyna 22
- I  
Imipramina 57, 58, 138  
– farmakokinetyka 114(t)  
– skuteczność 53, 54(t)  
– wydłużenie odstępu QT 30(t)  
Impotencja 142  
Inhibitory MAO 1(t), 2, 7(t), 136  
– wchłaniania zwrotnego  
noradrenaliny; skuteczność 55–58  
– wychwytu zwrotnego noradrenaliny; selektywne 1(t), 2, 10, 11, 55–58  
– – – serotonin i noradrenaliny selektywne 1(t), 2, 11  
– – – – selektywne 1(t), 2, 136, 138, 141
- K  
Karmienie piersią, leki przeciw-depresyjne 121  
Kawa-kawa preparat 140  
Kawaina 140  
Klompiramina 138  
– skuteczność 53, 55(t)  
– wydłużenie odstępu QT 30(t)  
Klonazepam 140  
Klozapina 30(t)
- Kodeina, interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi 32–33  
Krzepiące krwi, wpływ leków przeciwdepresyjnych 121  
Kwetiapina 30(t)
- L  
Leki β-adrenolityczne 136, 138–140  
– przeciwdepresyjne 140  
– badania kontrolne 111  
– dawkowanie 51–53, 99–100, 110  
– farmakokinetyka 113–114  
– grupy 1(t)  
– hamowanie cytochromu P-450 22–28  
– interakcje 18  
– mechanizm działania 4–6  
– metabolizm 18–20  
– nowe 25–26  
– objawy uboczne 8, 9, 73, 74, 80, 81, 82, 84, 101–104, 111–113  
– – – – warunkowane farmakologicznie 117, 118  
– – – – zaburzenia neurologiczne 85–87  
– – – – – psychiczne 85, 86(t)  
– – – – – porównanie 79, 80  
– – – – – prowadzenie pojazdów 122  
– – – – – siła działania 37, 38  
– – – – – skuteczność 51–53, 100, 101, 127–133  
– – – – – stała hamowania 27(t)  
– – – – – szybkość działania 37, 38  
– – – – – terapia długotrwała 65–68, 70, 71, 104, 105  
– – – – – wskazania 75  
– – – – – toksyczność 28, 29, 115–117
- M  
MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) 52, 53  
Maprotylina 30(t)  
Meflochina 30(t)  
Mianseyna, objawy uboczne 12, 84, 85  
Milnacipran 1(t), 55, 57  
Mioklonie 86  
Mirtazapina 1(t), 2, 7(t), 26(t), 27(t), 33, 55, 58, 143, 144  
– budowa chemiczna 19(t)  
– dawkowanie 48(t)  
– farmakokinetyka 24, 114(t)  
– objawy uboczne 11, 12, 73, 74, 84, 85, 112(t)  
– siła i szybkość działania 42, 43, 44(t), 45–48  
– terapia długotrwała 69, 70(t)  
Moklobemid 1(t), 2, 26(t), 27(t), 55, 58, 122, 136, 140  
– budowa chemiczna 19(t)  
– objawy uboczne 13, 84
- N  
Nadżór nad Terapią Farmakologiczną w Psychiatrii 79
- Flufenazyina 30(t)  
Fluoksetyna 1(t), 10, 26(t), 27(t), 28, 29, 57, 138, 141  
– budowa chemiczna 19(t)  
– farmakokinetyka 114(t)  
– siła i szybkość działania 43–45  
– skuteczność 40, 53, 54(t)  
– terapia długotrwała 69, 70(t)  
– wydłużenie odstępu QT 30(t)  
Fluwoksamina 1(t), 10, 26(t), 27(t), 29, 57, 138, 141  
– budowa chemiczna 19(t)  
– farmakokinetyka 114(t)  
– interakcje z lekami 32  
– skuteczność 53, 54(t)  
– terapia długotrwała 71(t)  
Fobie społeczne 135, 143  
– – – – leki 140–141

- NARI, skuteczność 55–58  
 NaSSA (*Noradrenergic and selective serotonergic antidepressants*) 1(t), 2  
 – objawy uboczne 11, 12  
 – skuteczność 55–58  
 Nefazodon 1(t), 7(t), 26(t), 27(t), 109  
 – budowa chemiczna 19(f)  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – objawy uboczne 12, 13, 84, 85, 112(t)  
 Nerwica natręctw 135, 141, 142  
 Neuroleptyki 80, 83, 84, 138, 139  
 Neutropenia 81(t)  
*Noradrenergic and selective serotonergic antidepressants*  
 (NaSSA) 1(t), 2, 11, 12, 55–58  
 Norfluoksetyna 26(t), 27(t), 33  
 – wydłużenie odstępu QT 30(t)
- O**
- Odstęp QT, wydłużenie 29, 30(t)  
 Olanzapina 30(t)  
 Opipramol 139
- P**
- Paroksetyna 1(t), 7(t), 10, 26(t), 27(t), 28, 29, 32, 33, 138–140  
 – budowa chemiczna 19(f)  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – siła i szybkość działania 44(t), 45, 46  
 – skuteczność 41, 42, 53, 54(t)  
 – terapia długotrwała 69, 70(t)  
 – zespół abstynencyjny 119  
 Perazyjna 30(t)
- Pimozyd 29, 30(t)  
*Piper methysticum* 140  
 Preparat Kawa-Kawa 140  
 Projekt AMSP 79, 80, 83, 89(f)  
 – AMÜP 79, 89(f)  
 Prometazyjna 30(t)  
 Propranolol, interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi 32  
 Przelonny nadciśnieniowe 81(t)
- R**
- Rebooksetyna 1(t), 14, 26(t), 27(t), 33, 55  
 – budowa chemiczna 19(f)  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – objawy uboczne 10, 11, 84, 85, 112(t)  
 – terapia długotrwała 70(t), 71  
 Receptory histaminowe, blokowanie 8, 9  
 – muskarynowe, blokowanie 9  
*Restless-legs syndrome* 86  
 RIMA (*Reversible inhibitors of mono-aminooxidase A*) 2, 136, 140  
 – objawy uboczne 13, 112(t)  
 – skuteczność 55–58  
 Risperidon 30(t)
- S**
- Serralina 1(t), 10, 26(t), 27(t), 28, 33, 138  
 – budowa chemiczna 19(f)  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – skuteczność 41  
 – terapia długotrwała 70(t), 71  
 Skala Depresji Hamiltona 51, 52  
 – Montgomery-Asberg 38, 52, 53
- Ogólnego Wrażenia Klinicznego 53  
 SNRI (*Selective noradrenalin reuptake inhibitors*) 1(t), 2  
 – objawy uboczne 10, 11  
 – skuteczność 55–58  
 SSNRI (*Selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors*) 1(t), 2, 11  
 SSRI (*Selective serotonin reuptake inhibitors*) 1(t), 2, 136, 138, 141  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – objawy uboczne 9, 10, 84, 112(t), 142  
 – – – zaburzenia neurologiczne 86, 87(t), 120  
 – – – psychiczne 85, 86(t)  
 – odstawienie, zespół abstynencyjny 119  
 – siła i szybkość działania 42–48  
 – skuteczność 53–55  
 – – – porównanie 39–42  
 – toksyczność 116, 117  
*Switch* efekt 67, 118, 119  
 Synapsy noradrenergiczne 2  
 – serotonergiczne 2
- T**
- Techniki behawioralne 136, 141  
 Terapia elektrostrząsowa 7(t)  
 – kognitywna 136, 141  
 Terfenadyna 29, 30(t)  
 Tiorydazyna 30(t)  
*Torsade de pointes* 29  
 Trazodon, objawy uboczne 13  
 Trifluoperazyjna 30(t)  
 Trimpriamina 2, 7(t), 29, 32  
 – wydłużenie odstępu QT 30(t)
- U**
- Układ adrenergiczny 3  
 – serotonergiczny 3
- W**
- Wenlafaksyna 1(t), 7(t), 26(t), 27(t), 38, 40, 41, 55, 57, 109, 136, 139, 140  
 – budowa chemiczna 19(f)  
 – dawkowanie 48(t)  
 – farmakokinetyka 114(t)  
 – objawy uboczne 11, 84, 85, 112(t)  
 – siła i szybkość działania 47, 48  
 – terapia długotrwała 71(t), 72  
 Włókazyna, objawy uboczne 10, 11
- Z**
- Zaburzenia depresyjno-lękowe 143  
 – funkcji seksualnych 120  
 – lekowe i depresyjne 135  
 – – – terapia 136  
 – – – uogólnione 135, 143  
 – – – leczenie 139, 140  
 – obsesyjno-kompulsyjne 135, 141, 142  
 – pozapiramidowe 81(t), 120  
 Zawał serca 122  
 Zespoły katatoniczne 81(t)  
 – urojenowo-omamowe 81(t)  
 Zespół abstynencyjny 119  
 – neurodeptyczny 81(t)  
 – niespokojnych nóg 86  
 – serotoninowy 119  
 Zoraplina 30(t)  
 Zulklopientksol 30(t)