



Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek

Dosing psychiatric drugs in patients with chronic kidney disease

MACIEJ BANASIAK¹, TADEUSZ PIETRAS¹, MAGDALENA SZKLAREK-KUBICKA², MICHAŁ NOWICKI²

Z: 1. Kliniki Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. Kliniki Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek UM w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest omówienie dawkowania leków stosowanych w psychiatrii u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Szczegółowo omówiono preparaty, których zastosowanie wymaga redukcji dawki.

Poglądy. Zaburzenia, którymi zajmują się lekarze psychiatrii, często współwystępują u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Z drugiej strony, wśród osób leczonych przez psychiatrę istnieje grupa obciążona ryzykiem rozwoju tej choroby. Wiadomym jest również, że dysfunkcja nerek może zmieniać metabolizm stosowanych leków. Nieprawidłowo dobrana dawka doprowadzi do zatrucia lub może być przyczyną nieskutecznej terapii. Powstaje pytanie: które z preparatów można bezpiecznie zastosować, a w przypadku których zredukować dawkę u chorego z zaburzeniem psychicznym obciążonego PChN?

Podsumowanie. Istnieje niewiele badań opisujących farmakokinetykę leków psychiatrycznych u chorych z PChN w różnych jej stadiach, gdyż większość prospektywnych badań nie obejmuje pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek. Dane farmakokinetyczne wybranych środków często stosowanych w praktyce, zostały zebrane i opisane. Przegląd piśmiennictwa prowadzi do wniosku, że większość leków psychiatrycznych w PChN może być bezpiecznie stosowana, chociaż niezbędnych jest więcej badań w tym zakresie. Wynika to z faktu, że w dużej mierze są to preparaty dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, metabolizowane głównie w wątrobie i wydalane z żółcią.

SUMMARY

Objective. This study is about the dosing of psychiatric drugs in psychiatric patients with chronic kidney disease (CKD). It gives a detailed account of drugs whose dosage must be reduced.

Review. Psychiatric disorders often coexist with renal insufficiency. On the other hand, a number of psychiatric patients are at risk for renal impairment. It is also known that renal dysfunction can alter the metabolism of certain drugs. Inappropriate dosing in patients with chronic kidney disease may lead to intoxication or ineffective therapy. The question therefore arises: which medications can safely be prescribed and which must be administered in reduced doses to psychiatric patients with chronic kidney disease?

Conclusion. Not many studies describe the pharmacokinetics of psychotropic agents in patients with CKD at different stages of renal function impairment because most clinical trials exclude patients with advanced renal insufficiency. The pharmacokinetic properties of a selection of drugs often used in clinical practice are reviewed. The review of the literature suggests that most psychotropic medications are well tolerated in the treatment of patients with renal insufficiency although more clinical trials are needed. This is because most of the drugs are fat soluble and mainly metabolised by the liver and subsequently secreted with the bile.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek / leki psychiatryczne / klirens nerkowy

Key words: chronic kidney disease / psychiatric drugs / renal clearance

Przewlekłą chorobę nerek (PChN) można określić jako wieloobjawowy zespół chorobowy, powstały w następstwie zmniejszenia liczby czynnych nefronów, niszczonego przez różnorodne procesy patologiczne toczące się w miąższu nerek przez ponad 3 miesiące (z obniżeniem filtracji kłębuszkowej, *glomerular filtration rate* – GFR, lub bez niego). Dotyczy to zarówno badań laboratoryjnych, jak i obrazowych. PChN rozpoznajemy również, gdy przez ponad 3 miesiące filtracja kłębuszkowa utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m², nawet pomimo braku wykładników uszkodzenia nerek [1].

W Polsce, w pilotażowym badaniu POLNEF, przeprowadzonym w 2004 r. na grupie liczącej blisko 2,5 tys. osób, cechy uszkodzenia nerek stwierdzono u 16% badanych [2].

Wielu chorych leczonych z powodu zaburzeń psychicznych jest potencjalnie obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju PChN. Wynika to m.in. z powikłań leczenia schizofrenii [3]. U wielu chorych na schizofrenię w wyniku leczenia rozwija się zespół metaboliczny, który z kolei stanowi czynnik ryzyka rozwoju PChN [4].

W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych atypowe leki przeciwpsychotyczne stosowano u 82% chorych na schizofrenię [5]. Przyrost masy ciała oraz zaburzenia metabolizmu glukozy to działania niepożądane neuroleptyków atypowych, zwłaszcza kłozapiny i olanzapiny [6]. Otyłość wiąże się z powstawaniem takich chorób, jak cukrzyca typu 2 oraz nadciśnienie tętnicze [6]. Są to najczęstsze przyczyny rozwoju PChN w Polsce [2]. Nietolerancja glukozy i cukrzyca związane są zarówno ze stosowaniem klasycznych, jak i atypowych neuroleptyków. Jednak, jak wykazały badania

¹ student Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

w dużych grupach chorych, ryzyko jest o 10% większe w przypadku nowszych preparatów [7, 8]. Kimmel i wsp. podkreślają, że pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (end-stage renal disease, ESRD) 1,5–3 razy częściej cierpią na zaburzenia psychiczne niż pacjenci z innymi chorobami przewlekłymi [9]. Badania wykazały, że w okresie jednego roku w Stanach Zjednoczonych około 9% wszystkich dializowanych pacjentów było hospitalizowanych z powodu zaburzeń lękowych, zaburzeń nastroju czy depresji [9].

STOSOWANIE I DAWKOWANIE LEKÓW PSYCHOTROPOWYCH W NIWYDOLNOŚCI NEREK

Właściwości farmakokinetyczne dotyczą szybkości procesów wchłaniania, dystrybucji, wiązania z białkami, biotransformacji i wydalania leków z organizmu, co określa się akronimem LADME (ang.: *liberation, absorption, distribution, metabolism, elimination*) [10]. W przewlekłej chorobie nerek zmianom ulegć mogą wszystkie powyższe elementy [11]. Eliminacja wielu leków i ich metabolitów zachodzi przez nerki drogą filtracji kłębuszkowej lub sekrecji cewkowej [12]. Upośledzenie przesączania kłębuszkowego lub wydzielania cewkowego skutkuje gromadzeniem metabolitów, które z jednej strony same mogą nasilać toksyczność leku, a z drugiej hamować metabolizm wątrobowy preparatu. W przypadku większości leków psychotropowych przeważa jednak metabolizm wątrobowy i eliminacja z żółcią, a później z kałem. Preparaty, które wymagają modyfikacji dawki wyszczególniono w tabl. 1.

Spadek stężenia albumin w surowicy wskutek niedożywienia, utraty masy mięśniowej lub zwiększonej utraty białek, np. w zespole nerczycowym, może zmniejszyć objętość dystrybucji leku, zwiększając jego wolną frakcję i tym samym nasilić działanie. Podobny skutek wywiera retencja toksycznych metabolitów oraz mocznika, które współzawodniczą o miejsca wiązania z białkami [13]. Dotyczy to szczególnie leków silnie wiążących się (>90%) z albuminami, np. fenytoiny czy kwasu walproinowego. Z drugiej strony, wodobrzusze lub obrzęki, zwiększając objętość dystrybucji, spowodują konieczność zwiększenia dawki leków i to zarówno leków silnie związanych z białkami, jak i rozpuszczalnego w wodzie litu. W schyłkowej niewydolności nerek istotnym problemem jest zaburzenie wchłaniania przyjmowanych doustnie preparatów wskutek obrzęku błony śluzowej, zmiany motoryki przewodu pokarmowego, pH soku żołądkowego czy stosowania związków wapnia.

WSKAZÓWKI POMOCNE W USTALENIU DAWKOWANIA

1. Należy ocenić stopień niewydolności nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny za pomocą wzoru Cockrofta-Gaulta:

$$\frac{(140-\text{wiek}) (\text{masa ciała (kg)})}{[c \text{ krea (mg/dl)} 72] 0,85 (\text{dla kobiet})}$$

lub zalecaną obecnie przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne skróconej wersji MDRD [14] (skrót od akronimu badania *Modification of Diet in Renal Diseases*). Przeliczenia MDRD można dokonać korzystając z bezpłatnego kalkulatora dostępnego w internecie [15].

2. Biorąc pod uwagę czynność nerek oraz farmakokinetykę preparatu należy ustalić dawkę początkową oraz podtrzymującą, zastosować wydłużenie odstępu między przyjmowanymi dawkami i/lub zmniejszenie dawki [16].
3. W przypadku niektórych leków, np. normotymicznych, gdy znane są rekomendowane zakresy stężeń terapeutycznych, można posługiwać się zasadami terapii monitorowanej. Preparaty te mają niski indeks terapeutyczny (nie-wielka różnica między dawką toksyczną a leczniczą). Można oznaczać stężenie maksymalne (1–2 godziny po przyjęciu leku p.o. lub 30–60 minut po podaniu pozajelitowym) lub minimalne stężenie leku w surowicy bądź pełnej krwi (bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki) [17].
4. Należy ocenić eliminację leku podczas dializoterapii. Podczas hemodializy w największym stopniu usuwane są leki o niewielkiej masie cząsteczkowej (<500 Da), rozpuszczalne w wodzie, niezwiązane z białkami osocza i krwinkami, o niewielkiej objętości dystrybucji. Większość leków stosowanych przez psychiatrę nie spełnia tych kryteriów. Nie są więc usuwane w trakcie dializy. Do wyjątków zaliczamy sole litu oraz waleniklinę. W niewielkim stopniu usuwane są również: sertralina, nefazodon, kwas walproinowy, alprazolam [11, 23, 18].

KRÓTKIE OMÓWIENIE WYBRANYCH PREPARATÓW

Leki przeciwlękowe, uspokajające, nasenne

Wątrobowy metabolizm benzodiazepin powoduje, że redukcja dawki w przypadku większości preparatów nie jest konieczna. Diazepam, klonazepam, klorazepat czy alprazolam stosowano w standardowych dawkach w trakcie hemodializ [19, 20, 21]. Obowiązuje zachowanie ostrożności przy stosowaniu midazolamu, chlordiazepoksydu, lorazepamu wynikające z ich zmienionej farmakokinetyki [22]. Okres półtrwania lorazepamu ulega wydłużeniu z 8–25 h u zdrowych dorosłych do 32–72 u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [23]. Producent buspironu nie zaleca stosowania go w ESRD. Z grupy leków nasennych ciekawym profilem działania charakteryzuje się zaleplon. Mniej niż 1% leku wydalane jest w postaci niezmienionej przez nerki. Jego właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne sprawiają, że poprawiając jakość snu u pacjentów dializowanych nie daje niepożądanych działań charakterystycznych dla preparatów o podobnym zastosowaniu [24].

Leki przeciwdepresyjne

Mniejszy profil bezpieczeństwa, między innymi występowanie skoniugowanych metabolitów hydroksylowanych, które w niewydolności nerek mogą ulegać kumulacji sprawia, że trójpierścieniowe pochodne są wypierane przez grupę SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors* [25]. Inni autorzy twierdzą, że skoro okres półtrwania amitriptyliny i imipraminy nie ulega wydłużeniu mogą być one stosowane w standardowych dawkach przy upośledzonej funkcji nerek [26]. Profil kinetyczny fluoksetyny, po podaniu pojedynczej dawki, nie zmienia się nawet u pacjentów z ESRD [27]. Podobnie stosowanie fluoksaminy, sertraliny, citalopramu, escitalopramu wydaje się bezpieczne [28, 29]. Dodatkowo, sertralina znajduje zastosowanie w profilaktyce spadków ciśnienia tętniczego związanego z hemodializami [30]. Redukcja dawki o połowę wymagana jest w przypadku paroksetyny (10mg/die) oraz wenlafaksyny o 25%. [31, 50].

Tablica 1. Wybrane leki stosowane w psychiatrii u chorych ze współistniejącą PChN wymagające redukcji dawki.
 Table 1. Selected psychotropic drugs prescribed to patients with chronic kidney disease and requiring dose reduction.

Nazwa międzynarodowa International name	Aktywne metabolity Active metabolites	% wiązania z białkami % binding with protein	Typowa dawka u dorosłych (mg/d) Typical adult dose (mg/d)	T _{1/2} (czynny metabolit) T _{1/2} (active metabolite)	T _{1/2} w ESRD T _{1/2} in ESRD	Dawkowanie leku w niewydolności nerek leczonej zachowawczo z GFR (ml/min) Drug dosage in conservatively treated renal insufficiency with GFR (ml/min)			Uwagi. Działania niepożądane. Zalecenia producenta u osób z niewydolnością nerek. Comments. Adverse effects. Producers' recommendations for patients with renal insufficiency	Piśmiennictwo Literature
						60–90	15–60	<15		
Amisulpryd Amisulpride			400–800 mg/d	12	25	bz	1/2 dawki	1/3 dawki		47, 1123
Bupropion Bupropion	obecne	~85	150–300 mg/d	10–21	40	-	-	150 mg co 3 dni	Rośnie ryzyko wystąpienia napadu drgawek, TDM dla bupropionu – 10–50 µg/l. Aktywne metabolity bupropionu u osób z PChN poddawanych hemodializie ulegają prawdopodobnie kumulacji. Autorzy badania rekomendują wydłużenie okresu między dawkami – 150mg co trzy dni.	45, 1123
Buspiron Buspirone	obecny	86	5 mg q8h	0,5–2,5 (6,3)	1–5 (9)	bz	bz	25–50%	Zalecane obniżenie dawki o 25–50% u pacjentów z ESRD	43, 1123
Chlordiazepoksyd Chlordiazepoxide	kilka	90–98	15–100 mg/d	5–30				7,5–50 mg/d		47, 11, 23
Hydroksyzyna Hydroxyzine	cetyryzyna	93	50–100 mg q8 h	20 h (10 h)	3-krotne wydłużenie dla cetyryzyny	bz	½ dawki	½ dawki	Hydroksyzyna jest całkowicie metabolizowana w wątrobie. Jednym z metabolitów jest cetyryzyna wydalana w postaci niezmienionej w 70% przez nerki U osób z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek oraz poddawanych hemodializie t 1/2 cetyryzyny wydłuża się 3-krotnie, a klirens zmniejsza się o 70%	47, 1123
Klozapina Clozapine	obecny	95	12,5–450 mg/d (stopniowo zwiększana)	4–66, średnio 12 (13.2)	-	-	brak danych	-	Przeciwwskazana w ciężkiej niewydolności nerek	47, 1123
Lit Lithium	brak	-	900–1200 mg	14–28	40	200–600	-	-	Podczas leczenia należy ściśle kontrolować stężenie litu oraz elektrolitów w surowicy. Stężenie powinno mieścić się w przedziale 0,6–1,6 mmol/l	

Stosowanie wenlafaksyny wymaga ponadto kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Leku tego nie powinno się stosować w przypadku współistniejącego nadciśnienia tętniczego.

Wiele preparatów z tej grupy to inhibitory izoenzymu Cyp3A4 cytochromu p450. Należy zwracać szczególną uwagę na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, jeśli pacjent przyjmuje leki o niskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez ten izoenzym. Ryzyko przedawkowania może wystąpić w przypadku stosowania preparatów immunosupresyjnych: cyklosporyny, takrolimusu, a również – sildenafilu [32].

Leki normotymiczne

Lit jest usuwany w trakcie dializy. W przypadku pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, dla zapewnienia stałego stężenia leku w surowicy należy po każdym zabiegu podać dodatkowe 600 mg litu. W chorobie afektywnej jednobiegunowej wystarczy dawka 300 mg. Badanie poziomu leku we krwi należy wykonywać bezpośrednio przed hemodializą [33]. Lit jest nefrotoksyczny, więc jeżeli jest to tylko możliwe, lepiej stosować inne leki normotymiczne, np. kwas walproinowy. Walproinian jest bezpieczniejszy, chociaż redukcja dawki jest konieczna w przypadku hipoproteinemii, jako że rośnie wtedy wolna frakcja leku we krwi. W literaturze opisano przypadki encefalopatii hiperamonicznej indukowanej kwasem walproinowym u osób bez dysfunkcji nerek i wątroby [34]. Lekarz prowadzący powinien pamiętać o takim działaniu niepożądanym walproinianów, podejrzewając encefalopatię mocznicową u pacjenta.

Neuroleptyki

Takie zaburzenia elektrolitowe, jak hipokaliemia, czy hipomagnezemia u chorych z PChN oraz dializowanych mogą zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca. Prowadzić to może do groźnych powikłań pod postacią częstoskurczu *torsade de pointes*, jeżeli dodatkowo pacjent będzie otrzymywał neuroleptyki silnie wydłużające odstęp QT (np. ziprasidon). Z tego względu należy wykonywać kontrolne badania elektrokardiograficzne. Niewiele jest danych na temat kinetyki neuroleptyków u chorych z PChN. Stosowanie haloperidolu nie wymaga redukcji dawki, gdyż mniej niż 1% leku wydalanych jest z moczem [35]. Risperidon i jego aktywny metabolit 9-hydroksy-risperidon są głównie wydalane z moczem, ich okres półtrwania ulega wydłużeniu, klirens spada o 60%. Olanzapina jest w większości metabolizowana w wątrobie. Tylko 7% jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Redukcja dawki nie jest więc konieczna. Inhibitory CYP1A2 mogą powodować zwiększenie stężenia leku w surowicy. Wolniejszy metabolizm wykazano również u kobiet, osób starszych i niepalących tytoniu [36]. Według producenta dawkowanie kwetiapiny powinno rozpoczynać się od dawki 25 mg/die. Aż do osiągnięcia terapeutycznej dawki codziennie zwiększa się o 25–50 mg. U chorych z ciężką niewydolnością nerek klirens jest mniejszy o 25%, nie ma to istotnego wpływu na stężenie leku we krwi [37].

ZAKOŃCZENIE

Ocenia się, że liczba chorych wymagających leczenia nerkozastępczego w roku 2010 ulegnie podwojeniu w porównaniu z rokiem 2005 [38]. Aktualnie w Polsce na ESRD choruje około 58 tys. osób, w USA ponad 300 tys. [11, 38].

Ocenia się, że 1 na 10 z tych osób będzie wymagała konsultacji psychiatrycznej [39].

Leczenie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi z przewlekłą chorobą nerek zmusza lekarza do wnikliwej obserwacji chorych pod kątem występowania objawów niepożądanych, jako że nie ma dokładnych danych na temat farmakokinetyki wielu leków u chorych z różnego stopnia upośledzeniem czynności nerek i leczonych nerkozastępczo [11, 23].

Należy pamiętać, że chorzy z PChN, zwłaszcza dializowani, często otrzymują wiele leków zwiększających ryzyko wystąpienia interakcji oraz działań niepożądanych. Czynniki takie jak podeszły wiek, inne choroby narządowe bądź układowe dodatkowo utrudniają ustalenie prawidłowego dawkowania. Stąd zalecenie zawarte w *Physicians' Desk Reference*, rekomendujące podawanie u pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek w każdym przypadku nie więcej niż dwóch trzecich standardowej dawki leków psychoaktywnych [40]. W pracy zaprezentowanej na łamach *Psychosomatics* w 2004 roku Cohen i wsp. wykazali jednak, że takie postępowanie nie jest konieczne dla większości pacjentów, mimo schyłkowej niewydolności nerek [11]. Doświadczenie kliniczne autorów oraz dane z piśmiennictwa prowadzą do wniosku, że większość osób dobrze toleruje standardowe dawki i istotniejszym problemem, zdaniem autorów, może być paradoksalnie zbyt niska dawka czynnego związku.

Z puli stosowanych preparatów, szczególnym profilem bezpieczeństwa cechować się mogą leki przeciwdepresyjne – zwłaszcza z grupy SSRI, wśród nich najlepiej przebadana jest fluoksetyna [41]. Nie tylko brak konieczności modyfikacji dawki wśród najpopularniejszych preparatów SSRI, ale częste epizody depresji u znacznej części pacjentów z niewydolnością nerek, skłaniają do ich przepisywania w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1–266.
2. Król E, Rutkowski B, Czekalski S, Sułowicz W, Więcek A, Lizakowski S, Czarniak P, Szubert R, Karczewska-Maksymienko Ł, Orlikowska M, Kraszewska E, Magdoń R. Wczesne wykrywanie chorób nerek – wstępne wyniki programu pilotażowego. *Przeegl Lek.* 2005; 62: 690–3.
3. Godlewska BR. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych. *Psych Prakt Ogólno-lek.* 2006; 3: 137–47.
4. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int.* 2007; 71: 719–20.
5. Conley RR, Kelly DL. Second generation antipsychotics for schizophrenia: a review of clinical pharmacology and medication-associated side effects. *Isr J Psychiatr Relat Sci.* 2005; 42: 51–60.
6. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60: 5–9.
7. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 561–6.
8. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ.* 2002; 325: 243.
9. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med.* 1998; 105: 214–21.

10. Danek A, Szymura-Oleksiak J. Farmakokinetyka kliniczna. W: Chodera A, Herman ZS. red. Farmakologia Kliniczna. Warszawa: PZWL; 1993. s. 24.
11. Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, Levy NB. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics*. 2004; 45: 34–48.
12. Myśliwiec M. Rola nerek w farmakoterapii. W: Książek A, Rutkowski B. red. *Nefrologia*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2004. s. 673–86.
13. Sjöholm I, Kober A, Odar-Cederlof I, Borgaa O. Protein binding of drugs in uremic and normal serum: the role of endogenous binding inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 1976; 25: 1205–13.
14. Nowicki M. Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek. *Chor Serc Nacz*. 2007; 4: 137–41.
15. <http://www.nephron.com/mdrd/>
16. Aronoff GR. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*. 4th ed. Philadelphia: Pa American College of Physicians; 1999.
17. Rutkowski B, Chamienia A, Biedunkiewicz B. Zasady stosowania leków u osób z chorobami nerek. W: Szczeklik A. red. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2006. s. 1377–8.
18. Schwenk MH, Verga MA, Wagner JD. Hemodialyzability of sertraline. *Clin Nephrol*. 1995; 44: 121–4.
19. Ochs HR, Greenblatt DJ, Labeledzki L, Smith RB. Alprazolam kinetics in patients with renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol*. 1986; 6: 292–4.
20. Ochs HR, Rauh HW, Greenblatt DJ, Kaschell HJ. Clorazepate dipotassium and diazepam in renal insufficiency: serum concentrations and protein binding of diazepam and desmethyldiazepam. *Nephron*. 1984; 37: 100–4.
21. Amiel M, Bryan S, Herjanic M. Clonazepam in the treatment of bipolar disorder in patients with non-lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychiatry*. 1987; 48: 424.
22. Bauer TM, Ritz R, Habertur C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*. 1995; 346: 145–7.
23. Phipps A, Turkington D. Psychiatry in the renal unit. *Advanc Psych Treat*. 2001; 7: 426–32.
24. Sabbatini M, Crispo A, Pisanía A, Ragostaa A, Cesaroa A, Mirengia F, Cianciarusa B, Federicoa S. Zaleplon Improves Sleep Quality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract*. 2003; 94: 99–103.
25. Lieberman JA, Cooper TB, Suckow RF, Steinberg H, Borenstein M, Brenner R, Kane JM. Tricyclic antidepressant and metabolite levels in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1985; 37: 301–7.
26. Bennett W. Guide to drug dosage in renal failure. *Clin Pharmacokinet*. 1988; 15: 326–54.
27. Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B, Charytan C, Beasley CM Jr, Dubey AK, Solomon RJ, Todd R, Goodman A, Bergstrom RF. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med*. 1997; 27: 71–80.
28. Spigset O, Hägg S, Stegmayr B, Dahlqvist R. Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56: 699–703.
29. Joffe P, Larsen FS, Pedersen V, Ring-Larsen H, Aaes-Jørgensen T, Sidhu J. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54: 237–242.
30. Dheenán S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 624–30.
31. <http://www.mentalhealth.com/>
32. Cohen LM, Germain MJ, Tessier EG. Neuropsychiatric complications and psychopharmacology of end-stage renal disease, in *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, 2nd ed. Edited by Brady HR, Wilcox CS. Philadelphia: WB Saunders; 2003. s.731–746.
33. Port FK, Kroll PD, Rosenzweig J. Lithium therapy during maintenance hemodialysis. *Psychosomatics*. 1979; 20: 130–2.
34. Gomceli YB, Kutlu G, Cavdar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy and Behavior*. 2007; 10: 583–87.
35. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol-an update. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37: 435–6.
36. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37: 177–93.
37. Product Information: Seroquel, quetiapine. Wilmington, Del: Astra Zeneca Pharmaceuticals; 2000.
38. Rydzewska-Rosółowska A, Myśliwiec M. Wczesne wykrywanie przewlekłej choroby nerek. *Lekarz*. 2007; 9: 30–3.
39. Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino T, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric Disorders among Patients Undergoing Haemodialysis Therapy. *Nephron*. 2002; 91: 344–7.
40. Physicians' Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2003.
41. Levy NB, Blumenfeld M, Beasley CM, Dubey AK, Solomon RJ, Todd R, Goodman A, Bergstrom R. Fluoxetine in Depressed Patients with Renal Failure and in Depressed Patients with Normal Kidney Function. *Gen Hosp Psych*. 1996; 18: 8–13.
42. Periclou A, Ventura D, Rao N, Abramowitz W. Pharmacokinetic study of memantine in healthy and renally impaired subjects. *Clin Pharm and Therapeutics*. 2006; 79: 134–43.
43. Caccia S, Vigano GL, Mingardi G, Garattini S, Gammans RE, Placchi M, Mayol RF, Pfeffer M. Clinical pharmacokinetics of oral buspirone in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet*. 1988; 14: 171–7.
44. Informacja o produkcie: Champix, wardeniklina. Polska: Pfizer; 2007.
45. Worrall SPR, Almond MK, Dhillon S. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in haemodialysis patients who smoke. *Nephron Clin Pract*. 2004; 97: 83–9.
46. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, Meibach R, Heykants J. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology*. 1995; 122: 223–9.
47. Indeks leków medycyny praktycznej. Medycyna Praktyczna. Kraków; 2007.
48. Timmer CJ, Ad Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 38: 461–74.
49. Doyle GD, Laher M, Kelly JG, Byrne MM, Clarkson A, Zusman BD. The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 350: 89–90.
50. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 56: 14–21.
51. Product Information: Ambien, zolpidem. GD Searleand Co. Skokie, Ill; 1999.
52. Coulomb F, Ducret F, Laneury JP, Fiorentini F, Poggessi I, Januzzo MG, Fleishaker JC, Houin G, Duchene P. Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 482–87.
53. Salvadori C, Merdjan H, Brouard R, Baumelou A, Nicot G, Friès D. Tianeptine and its main metabolite. Disposition in chronic renal failure and haemodialysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 1990; 4: 663–71.

Wpłynęło: 18.02.2008. Zrecenzowano: 25.03.2008. Przyjęto: 25.03.2008.

Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 91-123 Łódź, tel/fax (42)6782129, mail: cital200@wp.pl