

## Objawy niepożądane (objawy uboczne i powikłania) w czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych

*Side effects and complications during treatment with antidepressive drugs*

ELŻBIETA BOGDANOWICZ, ANTONI KALINOWSKI

*Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie*

*Autorzy omawiają charakter i częstość objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi w zakresie różnych układów i narządów. Wskazują też na postępowanie wobec nich (red.).*

---

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne - objawy niepożądane

---

Leki przeciwdepresyjne są lekami użytecznymi i bezpiecznymi w terapii zespołów depresyjnych. W bilansie zysków (leczenie depresji, która stanowi zagrożenie życia) i niedogodności (objawy niepożądane) przeważają korzyści wynikające ze stosowania tej grupy leków. Wynikają one zarówno ze skuteczności terapeutycznej, jak i bezpieczeństwa prawidłowo prowadzonej terapii. Poza konwencjonalnymi lekami o budowie trójpierścieniowej wciąż trwają poszukiwania nowych leków, które wywołałyby mniej objawów niepożądanych, a równocześnie pozwalały na bardziej celowany dobór leku (leki tzw. drugiej i trzeciej generacji).

Część objawów niepożądanych jest integralnie związana z podstawowymi mechanizmami działania leków, część – to skutek niewłaściwego prowadzenia kuracji – a więc możliwa do uniknięcia.

Lista objawów niepożądanych (objawów ubocznych i powikłań) występujących w toku kuracji lekami przeciwdepresyjnymi jest obszerna. W piśmiennictwie spotyka się różne próby klasyfikacji tych objawów (3, 6). Z jednej strony dąży się do ich uszeregowania na podstawie patomechanizmów wynikających np. z bezpośredniej toksyczności, niepożądanych efektów farmakologicznych związanych z mecha-

nizmem działania, nadwrażliwości, zaostrzeniem innej podstawowej sprawy chorobowej (np. jaskry). Z drugiej strony klasyfikuje się je uwzględniając czas wystąpienia, np. wczesne, utrzymujące się przez całą kurację i późne.

Przy stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) objawy niepożądane występują u ponad 50% osób, u 10% leczonych mogą mieć nasilenie powikłań (33). Nasilenie i częstość występowania objawów niepożądanych wykazuje znaczne różnice w zależności od rodzaju leków. "Stare" leki przeciwdepresyjne uchodzą za bardziej niebezpieczne niż nowe. Leki przeciwdepresyjne drugiej generacji (mianseryna, maprotylina, trazodon i inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny) nie wywołują niektórych objawów niepożądanych charakterystycznych dla TLPD, zaś ryzyko t.zw. kardiotoksyczności jest małe. Jednakże gromadzone dane z piśmiennictwa coraz wyraźniej sugerują, że nowe leki nie są w pełni bezpieczne, zwłaszcza w zakresie wpływu na układ krwiotwórczy i dlatego toksyczność ich wymaga dalszych badań.

W opracowaniu tym pomijamy inhibitory MAO, gdyż leki tej grupy nie są w Polsce zarejestrowane (oprócz selegiliny – leku stosowanego głównie w neurologii).

## WPLYW LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY - DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE Z ZAKRESU SFERY PSYCHICZNEJ

### Zaburzenia świadomości - majaczenie (ośrodkowy zespół antycholinergiczny)

Ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości (głównie majaczenie) w toku kuracji TLPD oceniane jest na około 6%. Najczęściej występują one w czasie stosowania amitryptyliny i imipraminy oraz wszelkich skojarzeń TLPD z lekami o działaniu antycholinergicznym (18, 35). Wystąpienie w pełni rozwiniętego majaczenia poprzedza faza wstępna, zwykle trwająca od kilku do kilkunastu godzin. Obserwuje się wysychanie śluzówek jamy ustnej, często utrudniające prawidłową artykulację mowy, zaburzenia akomodacji (upośledzenie ostrości wzroku, nadwrażliwość na światło), zaburzenia równowagi, zmiany ciśnienia krwi, przyspieszenie czynności serca, drobnofaliste drżenie kończyn i głowy. Chorzy skarżą się na bóle i zawroty głowy, szum w uszach.

Zaburzenia psychiczne charakteryzują objawy przynglenia świadomości (zaburzenia koncentracji uwagi, obniżenie zdolności percepcji, utrata kontaktu z otoczeniem; chorzy wydają się być bezradni i zagubieni, w nastroju tętym lub euforycznym). Często znika tematyka depresyjna, chorzy stereotypowo proszą o wypis do domu. Część chorych bywa nadmiernie senna w ciągu dnia. W nocy występuje bezsenność, lęk, zaburzenia orientacji w czasie.

Faza ta może być niezauważona lub błędnie interpretowana jako pogorszenie stanu psychicznego.

Majaczenie występuje przeważnie w godzinach wieczornych i nasila się nocą, w ciągu dnia zaburzenia świadomości utrzymują się na poziomie przynglenia. Objawy trwają zwykle około 3 dni.

Za czynniki ryzyka wystąpienia o.z.a. przyjmuje się wiek powyżej 55 r.ż., wysoki poziom leku we krwi (ponad 450 ng/ml zwiększa ryzyko

10-krotnie), rodzaj leku, interakcja z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym, zmiany organiczne o.u.n. (32). Mianseryna i selektywne inhibitory wychwytu serotoniny nie wywołują o.z.a., natomiast powikłanie to wywołuje trazodon (7).

*Postępowanie lecznicze.* Należy przerwać podawanie leku przeciwdepresyjnego. W celu zmniejszenia nasilenia objawów majaczenia stosować można fizostygmineę podskórnie lub domięśniowo w dawce 1 mg, którą w razie potrzeby można powtórzyć po kilku godzinach. Z własnych doświadczeń wynika, że znaczną poprawę można uzyskać po zastosowaniu we wlewach kroplowych roztworu soli fizjologicznej, 5% glikozy, PWE.

Po ustąpieniu zaburzeń świadomości można wznowić dotychczasową kurację z zastosowaniem mniejszej dobowej dawki leku lub zastosować lek o słabszym działaniu antycholinergicznym lub wolnym od takiego wpływu.

### Wystąpienie zespołu maniakałnego (hipomaniakałnego) (zmiana fazy depresyjnej w maniakałną)

Omówienie tego zjawiska przytaczamy za opracowaniem S. Pużyńskiego (34).

U osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej częstym zjawiskiem jest pojawienie się zespołu maniakałnego w toku farmakoterapii depresji (t.zw. zmiana fazy). W świetle doświadczeń Oddziału Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej IPiN zmiana fazy depresyjnej w maniakałną w toku farmakoterapii występuje wyłącznie u osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i dotyczy 28% faz depresyjnych. Zmianę fazy obserwowano najczęściej przy stosowaniu amitryptyliny, chlorimipraminy oraz imipraminy, względnie bezpiecznymi w tym zakresie okazały się noksyptylina oraz mianseryna (leki o słabym działaniu cholinolitycznym ośrodkowym). Łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych i węglanu litu prawdopodobnie zmniejszają ryzyko przejścia depresji w manię.

### Niekorzystne zmiany obrazu klinicznego depresji

Zmiany takie wystąpić mogą w czasie stosowania TLPD, a także leków przecidepresyjnych o innej budowie. Najczęściej polegają one na pojawieniu się lub narastaniu lęku i niepokoju, podniecenia psychoruchowego, drażliwości, nawet agresji, bądź nadmiernej sedacji, rzadziej - narastaniu zahamowania psychoruchowego (6, 18).

*Postępowanie:* W pierwszym wypadku można dołączyć niewielkie dawki neuroleptyków o właściwościach przeciwdepresyjnych lub anksjolityków, w drugim - obniżenie dawki leku przeciwdepresyjnego lub zmiana leku.

### Zaostrzenie psychozy schizofrenicznej

Leki przeciwdepresyjne (TLPD), a także leki drugiej generacji stosowane u osób z psychozą schizoafektywną lub schizofrenią mogą spowodować wystąpienie objawów paranooidalnych lub ich (2, 3) zaostrzenie.

*Postępowanie:* W przypadku wystąpienia objawów paranooidalnych o małym lub umiarkowanym nasileniu należy obniżyć o połowę dawkę stosowanego leku przeciwdepresyjnego i dołączyć kurację neuroleptyczną (np. perazyną, lewomepromazyną). Obecność objawów paranooidalnych o dużym nasileniu jest wskazaniem do odstawienia leczenia przeciwdepresyjnego i wdrożenia kuracji neuroleptykiem.

### Zespół odstawienia

Jest to zespół różnorodnych objawów somatycznych, neurologicznych, psychicznych, występujących po nagłym odstawieniu dłużej stosowanych TLPD (6, 7, 25, 40). Pojawia się u 25 - 50% osób, u których nagle przerwano stosowanie TLPD. Objawy występują na ogół w ciągu pierwszych 48 godzin, wyjątkowo później (do dwóch tygodni) i utrzymują się przez 2-4 dni, niekiedy dłużej. Wystąpienie tego zespołu objawów prawdopodobnie wiąże się z obwodowym antycholinergicznym działaniem tej grupy leków oraz ze zmianami adaptacyjnymi w receptorach innych układów neuroprzekaznikowych (m. in. NA).

Wg Dilsavera (9) zespół odstawienia obejmuje cztery grupy objawów, są to:

1. *ogólne objawy choroby somatycznej* (osłabienie, bóle mięśniowe, nadmierne pocenie) z towarzyszącym lękiem lub podnieceniem ruchowym, objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, bóle brzucha),
2. *zaburzenia snu:* intensywne, plastyczne i wyraziste marzenia senne, zaburzenia snu I i II fazy,
3. *objawy neurologiczne w postaci sztywności mięśniowej typu "kota zębatego", akatyzi, objawów zespołu parkinsonowskiego, dyskinez*
4. u części chorych występuje *hipomania lub mania*.

Czasami objawy przypominają infekcję wirusową (katar, ogólne osłabienie, nudności, bóle brzucha, poczucie choroby cielesnej), ale bez wzrostu temperatury ciała (flu-like syndrome). Autorzy zajmujący się tym zagadnieniem zwracają uwagę na błędne rozpoznawanie tego zespołu jako choroby gorączkowej bądź wirusowej oraz na duże ryzyko nawrotu depresji po jego ustąpieniu. Opisywano ponadto zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości (maja-czenie), stany paniki (związane z odstawieniem TLPD) (25).

*Postępowanie lecznicze.* 1. Ponowne zastosowanie TLPD. 2. W przypadkach, w których podanie TLPD jest niemożliwe (np. uczulenie na lek) należy zastosować pochodne atropiny, np. benzatropinę bądź metyloskopolaminę, które w ciągu kilku godzin łagodzą ośrodkowe i obwodowe objawy zespołu odstawienia.

### OŚRODKOWY I OBWODOWY UKŁAD NERWOWY – POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE

#### Napady drgawkowe

TLPD obniżają próg drgawkowy i u około 1% leczonych są przyczyną wystąpienia napadów drgawkowych. Najczęściej dotyczy to kuracji imipraminą, amitryptyliną, chlorimipraminą podawaną dożylnie (7, 18, 26). Podkreśla się, że wystąpienie drgawek jest związane z takimi czynnikami ryzyka jak: wystąpienie drga-

wek w przeszłości, napady drgawkowe wśród bliskich krewnych, organiczne uszkodzenie o.u.n., w tym okołoporodowe (26).

Maprotylina obarczona jest szczególnym ryzykiem działania drgawkowego, zwłaszcza w pierwszych trzech tygodniach kuracji (18, 38).

Przy leczeniu mianseryną występowanie napadów nie jest rzadkim powikłaniem, zwłaszcza u osób, u których w przeszłości miały miejsce napady padaczkowe (7, 18). Również w czasie leczenia amoksapiną opisywano napady drgawkowe (7).

Brak jest danych o występowaniu drgawek w czasie stosowania innych leków drugiej generacji, chociaż Blackwell (6) sądzi, że wszystkie leki przeciwdepresyjne powinny być stosowane ostrożnie u osób z organicznym uszkodzeniem o.u.n.

*Postępowanie lecznicze:* Niektórzy autorzy (26) zalecają u osób z dużym ryzykiem wystąpienia drgawek równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Przy wystąpieniu drgawek może zachodzić potrzeba obniżenia dawki bądź zmiany leku lub łącznego stosowania leków przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych.

### Drżenie mięśniowe i objawy pozapiramidowe

Objawy związane z działaniem na układ pozapiramidowy występują w trakcie stosowania wysokich dawek leków przeciwdepresyjnych, a w szczególności TLPD i amoksaminy, rzadziej - maprotyliny (6, 18). Zauważono większą podatność kobiet w starszym wieku. Częstość występowania objawów pozapiramidowych u osób otrzymujących wysokie dawki imipraminy ocenia się na 1 - 2% leczonych (2). Najczęściej są to następujące objawy: drżenie mięśniowe, także języka, wzmożenie napięcia mięśniowego, a nawet sztywność mięśniowa z objawem "koła zębatego", akatyzja, hipokineza i akineza, ruchy płasawicze, dyskinezy mięśni twarzy i języka. Opisano przypadki późnych dyskinez po przewlekłym stosowaniu amoksapiny (6). W trakcie stosowania mianseryny obserwowano pojedynczych chorych, u których wystąpił zespół "niespokojnych nóg" (31).

Drżenia mięśniowe mogą być także objawem niepożądanym nie związanym z działaniem leków przeciwdepresyjnych na układ pozapiramidowy. Mają one charakter drżeń drobnofalistycznych i dotyczą głównie palców rąk, języka. Utrudniają wykonywanie celowych i precyzyjnych ruchów i są zależne od dawki leku. Spotyka się też chorych szczególnie wrażliwych, u których objaw ten występuje nawet przy niskich dawkach leków.

*Postępowanie lecznicze:* Obniżenie dawki leku przeciwdepresyjnego.

### Narząd wzroku

Objawy niepożądane, dotyczące narządu wzroku są zjawiskiem częstym przy stosowaniu TLPD i wynikają z antycholinergicznego działania tej grupy leków (2, 6, 36). Leki przeciwdepresyjne o innej budowie chemicznej (maprotylina, mianseryna i selektywne inhibitory wychwytu serotoniny) są praktycznie pozbawione tego wpływu (2, 6, 36).

Do najczęściej obserwowanych zaburzeń należą: 1. *nieostre widzenie* związane ze zmianą szerokości źrenicy (najczęściej jej rozszerzenie), 2. *światłowstręt*, 3. *obrzęk brodawki n. wzrokowego* (wymaga różnicowania z obrzękiem tarczy n. wzrokowego), 4. *zwięźlenie kąta przesącza* i zaostrenie objawów jaskry.

*Postępowanie lecznicze:* Przy zmianie szerokości źrenic nie stosuje się odrębnego postępowania; wskazana jest obserwacja wielkości źrenic u osób, u których wśród krewnych występowała jaskra. U chorych z *jaskrą* TLPD nie są bezwzględnie przeciwwskazane, pod warunkiem stałej kontroli okulistycznej i równoległego stosowania leków obniżających ciśnienie śródgałkowe, bezwzględnym przeciwwskazaniem do podawania TLPD są te przypadki jaskry, gdy w przeszłości obserwowano poważne jej zaostrenie przy stosowaniu tej grupy leków.

### NARZĄD KRAŻENIA

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na układ krążenia związany jest z działaniem tych leków na przekąźnictwo i przemiany katecholamin oraz z bezpośrednim działaniem tych leków na

mięsień serca. Rozważa się hipotetyczny wpływ na mechanizmy jonowe komórki mięśnia serca, własności chinidynopodobne leków oraz toksyczne działanie na mięsień serca.

Zmiany ciśnienia tętniczego krwi związane są z obwodowym działaniem na receptory noradrenergiczne, a także są wynikiem działania na czynność serca (np. tachykardia).

### **Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi**

Obniżenie tętniczego ciśnienia krwi i ortostatyczny spadek ciśnienia jest bardzo częstym niepożądanym objawem kuracji TLPD. Występuje u około 50 - 75% leczonych osób, niezależnie od płci, wieku i dawki leku. Najlepszym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia tego objawu jest próba ortostatyczna wykonana przed rozpoczęciem terapii. Wśród TLPD najsilniejszy wpływ na obniżenie tętniczego ciśnienia krwi wywiera imipramina, a najslabszy nortryptylina i lofepramina (44). Następstwem obniżenia tętniczego ciśnienia krwi i ortostatycznych spadków ciśnienia są takie objawy, jak: tachykardia, zawroty głowy, omdlenia, upadki połączone z urazami (najczęściej głowy), szum i dzwonięcie w uszach, upośledzenie słuchu (6, 14, 44). Maprotylina wywiera stosunkowo mały wpływ na tętnicze ciśnienie krwi, a ortostatyczny spadek ciśnienia występuje rzadko.

Mianseryna nie wywiera większego wpływu na tętnicze ciśnienie krwi ani nie powoduje ortostatycznej zmiany ciśnienia (także u osób ze zmianami w układzie krążenia). Trazodon i inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny są lekami bezpiecznymi w tym zakresie i wywierają niewielki wpływ na tętnicze ciśnienie krwi.

Należy zaznaczyć, że przy każdej kuracji lekami przeciwdepresyjnymi może dojść do niebezpiecznych zmian ciśnienia krwi w wyniku interakcji z lekami diuretycznymi i lekami przeciwnadciśnieniowymi.

*Postępowanie lecznicze:* Wykonać przed leczeniem próbę ortostatyczną. Należy pouczyć chorego o konieczności zachowania ostrożności przy zmianach pozycji ciała, kontrolować ciśnienie tętnicze krwi w czasie kuracji, a w przypadku

nasilonych objawów hipotensyjnych - jest konieczna zmiana leku na taki, który nie wywiera wymienionego działania.

### **Wpływ na kurczliwość mięśnia serca**

Z analizy piśmiennictwa dokonanej przez Warringtona i wsp. (44) wynika, iż nie ma pewnych danych świadczących o tym, by TLPD, zwłaszcza w dawkach terapeutycznych wpływały niekorzystnie (t.j. osłabiały kurczliwość mięśnia serca). Objawy niedotlenienia m. serca w toku kuracji TLPD występują bardzo rzadko i dotyczą osób z miokardiopatią i innymi chorobami narządu krążenia. Manifestują się one najczęściej zmianami w zapisie ekg dotyczącymi odcinka ST-T, którym nie towarzyszą typowe objawy kliniczne. Inne leki: maprotylina - brak jest danych by wpływała na kurczliwość m. serca, mianseryna - nie wykazano, aby wywierała bezpośrednie działanie na m. serca, także u osób z chorobami serca i narządu krążenia, trazodon i inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny nie wywierają wpływu na kurczliwość m. serca.

### **Zaburzenia rytmu.**

Przyspieszenie czynności serca (tachykardia) należy do typowych objawów niepożądanych w czasie stosowania TLPD. W zapisie ekg może pojawić się obniżenie odcinka ST-T i spłaszczenie załamka T. W piśmiennictwie znaleźć można opisy migotania przedsionków, częstoskurczu nadkomorowego, a nawet tak ciężkich powikłań jak częstoskurcz i migotanie komór (powikłania te dotyczyły osób z chorobami układu krążenia) (8).

Maprotylina wykazuje pod tym względem podobne działanie do TLPD. Mianseryna jest lekiem bezpiecznym w tym zakresie i nawet u osób z chorobami serca nie obserwowano poważniejszych zaburzeń rytmu. Trazodon i inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny nie powodują istotniejszego przyspieszenia czynności serca ani zaburzeń rytmu, chociaż uważa się, iż przedwczesny jest wniosek, że są one całkowicie bezpieczne pod tym względem u osób z chorobami serca.

## Wpływ na przewodnictwo

Wpływ TLPD na przewodnictwo przejawia się zmianami w zapisie EKG w postaci wydłużenia odcinka PR, zespołu QRS i QT. Może dojść do wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego oraz bloku odnog pęczka Hisa. Podobny do TLPD wpływ na przewodnictwo wykazuje maprotylina. Trazodon uchodzi za lek nie wpływający na przewodnictwo, jednak odnotować trzeba kazuistyczne opisy wystąpienia arytmii w czasie stosowania tego preparatu. Mianseryna i inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny nie wywierają niekorzystnego działania na przewodnictwo.

### Postępowanie lecznicze:

1. u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego otrzymujących *leki rozszerzające naczynia krwionośne* wskazane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie powodujących spadków tętniczego ciśnienia krwi i ortostaticznej hipotensji; należą do nich: inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny, trazodon, mianseryna, a również nortryptylina i lofepramina,
2. u osób z *chorobą wieńcową* należy unikać stosowania leków przyspieszających czynność serca (TLPD), a zaleca się mianserynę, trazodon, inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny,
3. u chorych z *zawałem m. serca* oraz w okresie 2 miesięcy po przebytych zawałach nie powinno się stosować żadnych leków przeciwdepresyjnych, a po upływie tego okresu zaleca się mianserynę, trazodon, inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny,
4. u osób z *zaburzeniami rytmu* przeciwwskazane są wszystkie TLPD, a zaleca się mianserynę, trazodon, inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny,
5. u chorych z niewielkimi *zaburzeniami przewodnictwa wewnątrzkomórkowego* można stosować TLPD i inne leki przeciwdepresyjne, natomiast u osób z zaburzeniami przewodnictwa, jak blok przedsionkowo-komorowy I i II<sup>o</sup>, blok prawej odnogi pęczka Hisa

TLPD są przeciwwskazane, można natomiast korzystać z leków drugiej generacji.

6. u chorych z *rozrusznikiem m. serca* można stosować TLPD i leki drugiej generacji.
7. w przypadku wystąpienia *odchyień od normy w zapisie ekg* u chorych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zachodzi konieczność zasięgnięcia opinii internisty i ewentualnie wdrożenia odpowiedniego postępowania.

## Nagłe zgony związane z wpływem na narząd krążenia

W pierwszych latach stosowania TLPD opublikowano kazuistyczne opisy przypadków nagłych zgonów w toku stosowania terapeutycznych dawek tych leków spowodowanych niewydolnością krążenia, zawałem m. sercowego, arytmia (8). Podkreślić jednak należy, że dotyczyły one osób w starszym wieku, bądź z chorobami narządu krążenia.

Przegląd współczesnych prac (44) doprowadza autorów do wniosku, że bezpośredni związek między stosowaniem TLPD a wystąpieniem nagłej śmierci spowodowanej niewydolnością sercowo-krążeniową nie jest pewny. Możliwości takiej nie można wykluczyć u osób z zaburzeniami przewodnictwa m. serca, rytmu serca i innych chorób narządu krążenia.

## HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

Do stosunkowo częstych objawów towarzyszących kuracji lekami przeciwdepresyjnymi należy podwyższenie poziomu aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej, które, o ile nie towarzyszą im objawy kliniczne uszkodzenia wątroby, nie są niepokojące i nie wpływają na przebieg leczenia.

Wśród leków przeciwdepresyjnych mianserynie przypisuje się szczególnie częste działanie hepatotoksyczne (38). Do rzadko występujących powikłań przy stosowaniu TLPD należy żółtaczką zastoinową (2, 6, 7). Niezwykle rzadkim powikłaniem o przebiegu śmiertelnym jest martwica wątroby (6). Na tak poważne powikłania narażone są osoby, u których jeszcze przed leczeniem występowały zmiany marskie

wątroby (2). U podłoża wymienionych powikłań leży bezpośredni wpływ leku na wątrobę (3).

*Postępowanie lecznicze:* 1. przemijające podwyższenie wskaźników biochemicznych funkcji wątroby nie wymaga odrębnego postępowania, 2. wystąpienie objawów klinicznych uszkodzenia wątroby, np. żółtaczką wymaga odstawienia leków i leczenia specjalistycznego.

## UKŁAD HEMOSTATYCZNY

Powikłania są wynikiem wzmożonej krzepliwości krwi (2). Opisano pojedyncze przypadki takich powikłań w toku kuracji TLPD (głównie imipraminą) w postaci zakrzepów i zatorów naczyń. Zakrzepy żyłne głównie obserwowano u kobiet i to szczególnie predysponowanych z powodu niewydolności krążenia, żylakowatości, nadwagi. W literaturze spotkać można opisy kilku zaledwie przypadków wystąpienia zatorów płucnych i tętnicy podstawnej mózgu w trakcie leczenia imipraminą.

*Postępowanie:* Przerwanie stosowania leku, który spowodował powikłanie, odpowiednie leczenie internistyczne (leczenie przeciwzakrzepowe), w przypadku konieczności leczenia przeciwdepresyjnego - zastosowanie leku przeciwdepresyjnego II generacji.

## UKŁAD KRWIOTWÓRCZY

Objawy niepożądane i powikłania wynikające z toksycznego działania leków przeciwdepresyjnych na układ krwiotwórczy są rzadkie (6, 10, 17, 22, 27). Szczególnym ryzykiem wystąpienia takich powikłań obciążona jest mianseryna, po której opisywano tak poważne zmiany hematotoksyczne jak anemia aplastyczna o przebiegu śmiertelnym (38), co może wskazywać na możliwość bezpośredniego toksycznego działania mianseryny na szpik kostny. Powikłanie to obserwowano między 4 - 6 tygodniem leczenia w dawce 40 - 60 mg dziennie.

Do omawianych objawów toksycznych wpływu na układ krwiotwórczy należą: 1. *agranulocytoza* (obserwowana w toku leczenia mianseryną oraz TLPD, a zwłaszcza imipraminą i chlorimipraminą podawaną doustnie), 2. *trombocytopenia* (kazuistyczne opisy dotyczą amitryptyli-

ny, doksepiny, imipraminy), 3. *neutropenia* (przy maprotylinie i mianserynie), 4. *leukopenia* (kilkakrotnie częściej po mianserynie niż po TLPD), 5. *pancytopenia* (kazuistyczny opis przypadku po chlorimipraminie), 6. *eozynofilia* (rzadko występujący objaw po imipraminie), 7. *obniżenie poziomu hemoglobiny i liczby erytrocytów* (opisane przypadki dotyczyły kuracji imipraminą).

Z podanych wyżej informacji wynika, że poza mianseryną brak jest dotychczas dostatecznie udokumentowanych danych o wpływie leków drugiej generacji na układ krwiotwórczy. Należy jednak podkreślić, że z powodu toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy wycofane zostały takie leki jak indalпина i nomifenzyna (17).

*Postępowanie lecznicze:* Decyzję w sprawie postępowania należy pozostawić interniście, najlepiej hematologowi. Z doświadczeń klinicznych wynika, że w łagodnych postaciach leukopenii wystarcza zmiana leku przeciwdepresyjnego na inny, dodanie węglanu litu. We wszystkich cięższych powikłaniach zachodzi konieczność przerwania leczenia.

## ŁAKNIENIE, MASA CIAŁA

Wpływ leku na łaknienie i masę ciała zależy od podstawowych mechanizmów farmakologicznych poszczególnych preparatów.

Leki przeciwdepresyjne o działaniu noradrenergicznym powodują zwykle wzrost łaknienia i przyrost masy ciała, zaś o działaniu serotonergicznym – obniżają łaknienie i mogą być przyczyną utraty masy ciała (16). Wzrost masy ciała nie zawsze koreluje ze wzrostem łaknienia.

*Masa ciała.* Przyrost masy ciała w trakcie kuracji TLPD jest objawem b. częstym, który występuje u 12 - 60% leczonych, przy czym najczęściej towarzyszy kuracji amitryptyliną, a najrzadziej desmetylimipraminą (2, 37), czasami występuje w toku leczenia mianseryną i maprotyliną (37). Trazodon nie wywiera istotniejszego wpływu na masę ciała, natomiast selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluwoksamina i fluoksetyna) w wyniku hamowania łaknienia często prowadzą do niewielkiego obniżenia masy ciała (15, 16, 37) niekiedy wyraż-

nego u osób w wieku podeszłym. Nie stwierdzono wyraźnego związku między wzrostem masy ciała a dawką leku, wiekiem, płcią, wagą przed rozpoczęciem leczenia oraz skutecznością leku. Ustalono natomiast takie powiązania z długością kuracji (przewlekłe podawanie małych dawek TLPD stanowi jedną z ważnych przyczyn nadwagi) (5, 16).

**Łaknienie.** Zwiększenie łaknienia jest często obserwowanym objawem przy kuracji TLPD, a także mianseryną i maprotyliną. Niektórzy autorzy sugerują, że u podłoża tego zjawiska leży zwiększenie zapotrzebowania na węglowodany opisywane jako "głód słodczy" (5, 37). Inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny mogą być przyczyną obniżenia łaknienia, przy czym objaw ten jest niekiedy wtórny do innych objawów niepożądanych związanych z tą grupą leków, np. wiązać się może z nudnościami i innymi zaburzeniami przewodu pokarmowego (2).

**Postępowanie lecznicze:** Przyrost masy ciała bywa istotnym problemem dotyczącym terapii, gdyż może być przyczyną przerwania leczenia przez chorego. W takiej sytuacji należy obniżyć dawkę leku bądź zastosować inny lek wolny od takiego działania niepożądanego. Ponadto celowe jest zalecenie nisko kalorycznej diety i zwiększenie efektywności ruchowej.

## PRZEWÓD POKARMOWY

Objawy niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego należą do bardzo częstych i występują w czasie leczenia niemal wszystkimi lekami przeciwdepresyjnymi. Zalicza się do nich: 1. **obniżenie wydzielania śliny:** szczególnie wyraźne przy stosowaniu leków o silnym działaniu antycholinergicznym: TLPD, maprotyliny, a również trazodonu (wzrost ilości wydzielanej śliny towarzyszy kuracji mianseryną) (6). Wysychanie śluzówek dotyczy także śluzówek nosa, które przejawiać się może przykrymi trudnościami w oddychaniu (2). Następstwem zaburzeń wydzielania śliny mogą być zmiany zapalne jamy ustnej i języka, a nawet uszkodzenia zębiny, 2. **zaburzenia jelitowe:** zaparcia występują u około 40% chorych leczonych TLPD. Skutkiem antycholinergicznego działania TLPD jest

hamowanie perystaltyki jelit, co może prowadzić do porażennej niedrożności jelit. Niebezpieczeństwo tego powikłania jest szczególnie duże u osób w starszym wieku (6, 7, 18), 3. **dolegliwości żołądkowo-jelitowe,** takie jak: nudności, wymioty, bóle brzucha, brak łaknienia są charakterystyczne dla inhibitorów selektywnego wychwyty serotoniny i występują znacznie częściej niż przy TLPD (6), 4. **pojawienie się przepukliny rozworu przełykowego przepony** u chorych otrzymujących TLPD związane jest z antycholinergicznym działaniem na mięśniówkę przewodu pokarmowego leków przeciwdepresyjnych (18, 42).

**Postępowanie lecznicze:** 1. **Przy wysychaniu śluzówek jamy ustnej:** częste płukanie jamy ustnej (wodą, wodą z rumiankiem), stosowanie prostych środków pobudzających wydzielanie śliny (guma do żucia). Przy wysychaniu śluzówek nosa można stosować witaminę A w kroplach. 2. **Zaparcia:** w łagodnych - wystarcza często odpowiednia dieta, przy uporczywych niezbędne są leki z grupy laxantia bądź lewatywa. Nie należy lekceważyć skarg chorych na przewlekłe i uporczywe zaparcia, ze względu na ryzyko niedrożności jelit - bywa wskazane wykonanie badania rtg przewodu pokarmowego. 3. **Inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe:** brak jest postępowania specyficznego; w przypadku znacznego nasilenia może okazać się konieczna zmiana leku.

## UKŁAD MOCZOWY

Niepożądane objawy dotyczące układu moczowego występują najczęściej w toku kuracji TLPD (u około 5% leczonych osób), rzadziej po maprotylinie. Są związane z antycholinergicznym działaniem tych leków, które powoduje m. in. wzrost napięcia mięśnia zwieracza pęcherza moczowego (2, 6, 18). Po lekach drugiej generacji (trazodon, mianseryna, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny) niepożądany wpływ na układ moczowy nie stanowi problemu klinicznego.

Do typowych objawów należą zaburzenia mikcji polegające na utrudnieniu wydalania moczu, niekiedy zatrzymanie wydalania moczu. Powikłanie to dotyczy głównie mężczyzn z prze-



rostem (nawet dotychczas bezobjawowym) gruczołu krokowego (39).

Upośledzenie funkcji nerek występuje wyjątkowo rzadko, pojedyncze opisy dotyczą oligurii, anurii, azotemii (2, 6).

**Postępowanie lecznicze:** 1. *W zaburzeniach mikcji* zaleca się stosowanie doustne kropli 2% pilokarpiny (jednorazowo 8 kropli), bądź dihydroergotaminy 3 x dz. 20 kropli. 2. *U mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego*, u których doszło do zatrzymania moczu – odstawienie leku i zmiana na lek wolny od działania antycholinergicznego; jednak niekiedy może zająć potrzeba cewnikowania pęcherza moczowego.

### SKÓRNE REAKCJE ALERGICZNE

Występują najczęściej (u 6 - 8% leczonych osób) po maprotylinie, nieco rzadziej (u 2 - 4%) po TLPD, rzadko - przy stosowaniu trazodonu, mianseryny, selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (43). Nie ustalono aby ten rodzaj objawów niepożądanych miał związek z wiekiem chorych lub dawką leku, stwierdzono, że występują one częściej u kobiet (2).

Mechanizm zmian alergicznych jest złożony, wiąże się m. in. z nadwrażliwością na lek i reakcję immunologiczną, niekiedy jest to przejaw synergistycznego działania leku przeciwdepresyjnego i innego stosowanego leku, zdarza się, że alergenem są składniki chemiczne formy leku, np. barwnik powłoki tabletki (43).

Do typowych skórnych reakcji alergicznych należą: 1. *świąd*, 2. *nadwrażliwość na światło* (zacerwienie skóry, obrzęk, a następnie hiperpigmentacja i złuszczenie naskórka), najczęściej obserwowana po TLPD i maprotylinie, 3. *pokrzywka* (może wystąpić po kilku minutach, godzinach bądź dniach od podania leku, a także w czasie nagłego odstawienia leku, 4. *wyprysk* (zmiany są symetryczne i dotyczą głównie górnej części tułowia, mogą uogólnić się na całe ciało i błony śluzowe), 5. *złuszczające zapalenie skóry*, 6. *rumień wielopostaciowy* (występuje symetrycznie, najczęściej na kończynach, ale może uogólnić się na spojówki, śluzówki oraz śluzówkę układu moczowo-płciowego). W przypadkach o skrajnym nasileniu zmiany te opisy-

wano jako zespół Stevens-Johnsona, obserwowany u chorych leczonych m. in. mianseryną bądź fluoksetyną. Do rzadko obserwowanych zmian skórnych zalicza się zmiany typu trądzikowego (szczególnie po maprotylinie), a wyjątkowo rzadkich - martwicze toksyczne zapalenie skóry (kazuistyczne opisy po amoksapinie i mianserynie).

**Postępowanie lecznicze:** 1. *W łagodnych reakcjach skórnych*, zwłaszcza u osób hospitalizowanych, poza zastosowaniem leczenia objawowego (np. przeciwświądowego, leków antyhistaminowych) nie należy modyfikować leczenia przeciwdepresyjnego. 2. *Przy bardziej nasilonych reakcjach skórnych* wskazane jest odstawienie leku i wznowienie kuracji po jednodobnej przerwie, za pomocą leku przeciwdepresyjnego o innej budowie chemicznej (ale nie maprotyliny). 3. *Poważne skórne reakcje alergiczne* (zapalenia skóry) wymagają odstawienia leku i specjalistycznego leczenia dermatologicznego (zazwyczaj sterydoterapii).

### ZABURZENIA SEKSUALNE

Ocena częstości występowania zaburzeń seksualnych jako objawów niepożądanych w czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych jest trudna z powodu braku dostatecznie udokumentowanych danych oraz z faktu, iż zaburzenia seksualne należą do pospolitych cech depresji. Mitchell i wsp. (28) na podstawie przeglądu piśmiennictwa wyciągają pesymistyczny wniosek, że nie można ustalić w sposób pewny związku pomiędzy występowaniem zaburzeń seksualnych i stosowaniem leków przeciwdepresyjnych.

Za przyczynę występowania omawianej grupy zaburzeń niektórzy autorzy uważają bezpośredni wpływ leków przeciwdepresyjnych na układ wegetatywny oraz hormonalny związany z działaniem noradrenergicznym i serotonergicznym.

Zaburzenia seksualne częściej są zgłaszane przez mężczyzn niż kobiety. U mężczyzn najczęściej zgłaszanym objawem są zaburzenia ejakulacji (brak, opóźnienie bądź bolesność wytrysku) i występują głównie w toku kuracji TLPD (6). U kobiet najczęściej skargi dotyczą

zaburzeń orgazmu (aż do anorgazmii włącznie) i obserwowane są również głównie w czasie stosowania TLPD (20, 24, 29).

Do innych zaburzeń seksualnych należą: zaburzenia wzdrodu (osłabienie aż do całkowitego braku) w toku kuracji TLPD (nawet przy małych dawkach) a również przy leczeniu maprotyliną i mianseryną (6, 28), zaburzenia libido (szczególnie trudne do odróżnienia od objawów depresyjnych). Częściej opisywany był spadek libido w czasie stosowania TLPD i maprotyliny, ale spotyka się opisy pojedynczych przypadków wzrostu libido w czasie tych kuracji (7), prapizm w czasie stosowania trazodonu (opisy kazuistyczne) (7).

*Postępowanie lecznicze:* Wystąpienie zaburzeń seksualnych bywa przyczyną przerwania kuracji przez pacjenta i nie może być lekceważone przez lekarza. Zwykle obniżenie dawki leku przynosi poprawę, a czasami objawy te są przejściowe i mijają samoistnie po kilku tygodniach leczenia w miarę poprawy stanu klinicznego pacjenta.

## INNE OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Niekiedy w czasie kuracji lekami przeciwdepresyjnymi mogą wystąpić objawy niepożądane, które trudno wiązać z określonymi mechanizmami ich działania i/lub zaklasyfikować w omawianym przez nas układzie. Do objawów tych należą: *nadmierne pocenie i uczucie gorąca*, objaw bardzo często (u ok. 30% chorych) towarzyszy kuracji TLPD - pocenie dotyczy przede wszystkim twarzy i górnej połowy tułowia, objaw ten uważany jest za pomyślny czynnik rokowniczy przy kuracji imipraminą (2), *spłycenie snu i pojawienie się marzeń sennych o przykrych treści* w czasie stosowania jednorazowych dawek podawanych pacjentowi w godzinach wieczornych (6), *artralgia*, obserwowana po mianserynie, objawiająca się bólami i sztywnością małych i dużych stawów (7, 38), *obrzęki* w toku kuracji TLPD, ograniczone bądź uogólnione, powstające w wyniku retencji wody (2), podwyższenie temperatury ciała (38), *zespół Loefflera* (kazuistyczne przypadki w czasie leczenia imipraminą) w postaci eozynofilii z towarzyszącymi ła-

godnymi objawami "płucnymi" (suchy kaszel, trudności w oddychaniu) bez wzrostu temperatury ciała. Zespół ten rozpatruje się jako przejaw reakcji alergicznej. Galactorrhoea jest rzadkim objawem obserwowanym głównie u młodych kobiet w toku kuracji TLPD i amoksapiną (2, 6, 7). Objawy niepożądane dotyczące innych układów hormonalnych nie są problemem klinicznym w trakcie prowadzenia kuracji przeciwdepresyjnych.

## WPŁYW LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH NA PŁÓD I STAN ZDROWIA NOWORODKÓW

Analizę tego zagadnienia przytaczamy w całości wg S. Pużyńskiego (34).

*Działanie toksyczne.* TLPD i ich czynne metabolity przenikają przez łożysko i mogą wywierać szkodliwe działanie na płód. Dotyczy to również innych leków przeciwdepresyjnych. Obserwowane u zwierząt doświadczalnych zmiany mają charakter toksyczny, nie zaś teratogeny. W przypadku imipraminy - bardziej toksyczne okazały się metabolity: dezmetyloimipramina i dihydroksyimipramina.

W okresie minionych 30 lat opublikowano jedynie kilka prac zawierających opisy kazuistyczne stanu zdrowia noworodków, których matki w trymestrze poprzedzającym poród przyjmowały TLPD. Analizę tych prac opublikował w 1987 roku Thiels (41). Z analizy wynika, że u noworodków matek leczonych takimi lekami, jak: imipramina, dezypramina, chlorimipramina, nortryptylina mogą występować przemijające zwykle zaburzenia, głównie narządu krążenia i układu oddechowego: tachypnea, sinica, zmiany w zapisie ekg z zaburzeniami rytmu pracy serca, wahania ciśnienia krwi (hipotonia/hipertonía), inne objawy to: hipotermia, drżenie mięśniowe, niekiedy drgawki, obserwowano też zatrzymanie moczu. Niektóre z wymienionych objawów są zależne od działania TLPD i ich metabolitów, inne (np. drgawki) mogą być przejawem zespołu abstynencyjnego związanego z nagłym odstawieniem omawianych leków.

*Działanie teratogenne.* Wyniki badań prowadzone u zwierząt doświadczalnych są sprzeczne

i nie zawierają dostatecznej liczby informacji do rozstrzygnięcia, czy TLPD i ich metabolity wywierają wpływ teratogeny (11, 41). W piśmiennictwie można spotkać szereg pojedynczych opisów wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały w pierwszym tryestrze ciąży TLPD (imipramina, amitryptylina). Wśród wad wrodzonych opisywano: amelię, fokomelię, brak kości strzałkowej, piszczelowej, brak stopy, wady kostne okolicy czołowo-nosowej, wady serca. Opisy te skłoniły do prowadzenia bardziej systematycznych ocen stanu zdrowia dzieci matek otrzymujących w czasie ciąży TLPD bądź też do retrospektywnej analizy leków używanych w ciąży przez matki, które urodziły dzieci z wadami wrodzonymi. Jedynie ten rodzaj badań mógłby rozstrzygnąć wciąż otwarty problem teratogenego działania leków przeciwdepresyjnych. Analizę takich prac przeprowadzili niezależnie od siebie Elia i wsp. (11) oraz Thiels (41). Wnioski autorów okazały się zgodne, mianowicie - brak jest pewnych dowodów, że TLPD mogą wywierać wpływ teratogeny, jednak możliwości takiej nie można w sposób przekonujący wykluczyć. W tej sytuacji autorzy zalecają unikanie stosowania TLPD w I tryestrze ciąży. Dotyczy to również leków przeciwdepresyjnych nowych (II generacji), których działanie na płód ludzki jest jeszcze mniej poznane.

Niemal wszystkie TLPD są wydalane z pokarmem matek karmiących. Szacuje się, że w takiej sytuacji dziecko otrzymuje z pokarmem matki około 1% dawki dobowej leku przeciwdepresyjnego pobieranego przez matkę.

## PIŚMIENICTWO

- Amsterdam J.D.: *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1986, 1, 260-262.
- Angst J., Theobald W.: *Tofranil*, Verlag Stampfil Cie AG, Bern, 1970.
- Beaumont G.: Adverse effects of tricyclic and non-tricyclic antidepressants (praca uzyskana od autora). Opracowanie redakcyjne.
- Behav. Neuropsychiatry* 1976, 7, 30-56.
- Berken G.H., Weinstein D.O., Stern W.C.: *J. Affective Disorders*, 1984, 7, 133-138.
- Blackwell B.: *Antidepressants drugs. W: Meylere's side effects of drugs* (red. Dukes M.N.G.), wyd. 10, Elsevier Science Publishers. B. V., 1984.
- Blackwell B.: *Antidepressant drugs. W: Side effects of drug annual 9* (red. Dukes M.N.G.), Elsevier Publishers B. V., 1985.
- Bogdanowicz E.: *Psychiatr. Pol.*, 1973, 7, 665-671.
- Dilsaver S.C., Greden J.F., Smider R.M.: *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1987, 2, 1-19.
- O'Donnell J.L., Sharman J.R., Begg E.J., Colls B.M., Moller P.W.: *Brit. Med. Journal*, 1985, 291, 1375-1376.
- d'Elia J., Katz J.R., Simpson G.M.: *Psychopharmacol. Bull.*, 1987, 26, 531-586.
- Fann W.E., Sullivan J.L., Richman B.W.: *Brit. J. Psychiatry*, 1976, 128, 490-493.
- Fernstrom M.H., Krowinski R.L., Kupfer D.J.: 1986, 17, 269-273.
- Fleischauer J.: *Int. Pharmacopsychiat.*, 1982, 17, 123-128.
- Fuller R.W., Wong: *Drug Develop. Res.* 1989, 17, 1-15.
- Garland E.J., Remick R.A., Zis A.P.: *Clin. Psychopharmacol.*, 1988, 8, 323-330.
- Gerard M., Biscos-Garreau M.: *J. Affective Dis.*, 1989, 17, 153-158.
- Grohman R., Gunther W., Ruther E.: *Adverse effects of psychotropic drugs*, 378-397.
- Harris B., Young J., Hughes B.: *British J. Psychiatr.*, 1984, 145, 645-648.
- Harrison W.M., Rabkin J.G., Ehrhard A.A., Stewart J.W., Mc Grath P.J., Ross D., Quitkin F.M.: *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1986, 6, 144-149.
- Hermesh H., Aizenberg D., Weizman A., Lapidot M., Munitz H.: *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 1987, 21, 877-879.
- Inman W.H.: *Lancet*, 1988, 1, 90-92.
- Jabbari B., Bryan G.E., Marsch E.E., Gunderson C.H.: *Arch. Neurology*, 1985, 42, 480-481.
- Kowalski A., Stanley R.Q., Dennerstein L., Burriws G., Maguire K.P.: *Br J. Psychiatr.*, 1985, 147, 413-418.
- Lejoyeux M., Ades J.: *Psychiatr. and Psychobiol.*, 1989, 4, 335-345.
- Lowry M.R., Dunner F.J.: *Am. J. Psychiatry*, 1980, 137, 1461-1462.
- Magni G., Urbani A., Silvestro A., Grassetto M.: 1987, 175, 309-310.
- Mitchell J.E., Popkin M.K.: *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1983, 3, 76-79.
- Monteiro W.O., Noshirvani H.F., Marks I.M., Lelliott P.T.: *Br. J. Psychiatry*, 1987, 151, 107-112.
- Nelson J.C., Jatlow P.I., Bock J., Quinlan D.M., Browers M.B.: *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982, 39, 1055-1061.
- Paik I., Lee C., Choi B., Chae Y., Kim C.: *Br J. Psychiatry*, 1989, 155, 415-417.
- Preskorn S.H., Jerkovich G.S.: *J. Clin. Psychopharm.*, 1990, 10, 88-95.
- Pużyński S.: *Leki przeciwdepresyjne i terapia depresji. W: Psychiatria* (red. Dąbrowski S., Jaroszyński J., Pużyński S.), t. 3, PZWL, Warszawa 1989, 171-193.
- Pużyński S.: *Zasady farmakoterapii depresji endogennych. Leki psychotropowe, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, praca w druku.*
- Pużyński S., Jakubik A., Kalinowski A.: *Psychiatr. Pol.*, 1973, 7, 445-452.

36. Reid W.H., Blovin P., Schermer M.: *Inst. Pharmacopsychiat.*, 1976, 11, 163-274.
37. Russ M.J., Ackerman S.H.: *Appetite*, 1988, 10, 103-117.
38. Schmidt L.G., Grohman R., Müller-Oerlinhausen B., Ochsenfahrt H., Schonhoffer P.S.: *British J. Psychiatry*, 1986, 148, 38-43.
39. Schmidt L.G., Schussler G., Linden M., Müller-Oerlinhausen B.: *Nervenarzt*, 1985, 56, 19-24.
40. Shrivastava R.K., Itil T.M.: *Biol. Psychiatry*. 1985, 20, 792- 794.
41. Thiels G.: *Pharmacopsychiatry*, 1987, 20, 133-146.
42. Tyber M.A.: *Am. J. Psychiatry*, 1975, 132, 652-653.
43. Warnock J.K., Knesevich J.W.: *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 425-430.
44. Warrington S.J., Padgham C., Lader M.: *Psychobiol. Med.*, 19, suppl. 16.

*Adres: Dr Elżbieta Bogdanowicz, II Klinika Psychiatryczna IPiN, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa*