



PODRECZNIK KLINICZNY

PSYCHOFARMAKOLOGIA

Leki psychotropowe w praktyce klinicznej

Wydanie 2 · dostęp cyfrowy

SSRI

SNRI

LPP

STABILIZATORY

INTERAKCJE

Material edukacyjny dla profesjonalistów ochrony zdrowia

Spis treści

01 · Neuroprzekaźniki i receptory	4
02 · Zasady ogólne przepisywania leków psychotropowych	6
03 · Farmakokinetyka i cytochrom P450	8
04 · Ocena wyjściowa i monitorowanie	10
05 · Współpraca z pacjentem i przestrzeganie zaleceń	12
06 · SSRI	15
07 · SNRI i mirtazapina	17
08 · Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inhibitory MAO	19
09 · Zespół serotoninowy	21
10 · Zamiana leków i strategie augmentacji	23
11 · Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji	26
12 · Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji	28
13 · Zespół metaboliczny i monitorowanie	30
14 · Lit	32
15 · Walproinian, karbamazepina i lamotrygina	34
16 · Benzodiazepiny	37
17 · Buspiron i inne leki przeciwlękowe niebenzodiazepinowe	39
18 · Psychofarmakologia w ciąży i laktacji	41
19 · Stany nagłe: złośliwy zespół neuroleptyczny i toksyczność litu	43
20 · Zespoły odstawienne i zasady bezpiecznego odstawiania	45



BLOK I

PODSTAWY PSYCHOFARMAKOLOGII

- 01 Neuroprzekaźniki i receptory
- 02 Zasady ogólne przepisywania leków psychotropowych
- 03 Farmakokinetyka i cytochrom P450
- 04 Ocena wyjściowa i monitorowanie
- 05 Współpraca z pacjentem i przestrzeganie zaleceń

BLOK I - PODSTAWY PSYCHOFARMAKOLOGII

01 • Neuroprzekaźniki i receptory

Zrozumienie podstawowych neuroprzekaźników i receptorów, na które działają leki psychotropowe, jest fundamentem racjonalnego doboru terapii i przewidywania jej działań niepożądanych.

Główne układy neuroprzekaźnikowe

Neuroprzekaźnik	Główna rola kliniczna
Serotonina (5-HT)	Regulacja nastroju, lęku, snu i apetytu; cel działania SSRI i SNRI
Noradrenalina	Czułość, energia, koncentracja; cel działania SNRI i niektórych TLPD
Dopamina	Motywacja, nagroda, funkcje poznawcze; cel działania leków przeciwpsychotycznych
GABA	Główny neuroprzekaźnik hamujący; cel działania benzodiazepin
Glutaminian	Główny neuroprzekaźnik pobudzający; cel działania niektórych nowszych leków

Receptory jako cel działania leków

Większość leków psychotropowych działa poprzez modulację receptorów błonowych (agonizm, antagonizm lub modulacja allosteryczna) lub poprzez wpływ na białka transportujące neuroprzekaźniki (transportery zwrotnego wychwytu). Profil powinowactwa danego leku do różnych podtypów receptorów -- nie tylko receptora głównego celu terapeutycznego -- tłumaczy zarówno dodatkowe korzyści kliniczne, jak i większość działań niepożądanych.

Dlaczego profil receptorowy przewiduje działania niepożądane

Na przykład powinowactwo do receptorów histaminowych H1 wiąże się z sedacją i przyrostem masy ciała, powinowactwo do receptorów muskarynowych z działaniami antycholinergicznymi (suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia poznawcze), a

powinowactwo do receptorów alfa-1-adrenergicznych z hipotonią ortostatyczną. Znajomość tego profilu pozwala przewidzieć tolerancję danego leku u konkretnego pacjenta, zanim jeszcze zostanie on przepisany.

Zasada praktyczna

Wybierając lek psychotropowy, warto myśleć nie tylko o jego głównym mechanizmie terapeutycznym, ale o całym profilu receptorowym -- pozwala to przewidzieć, które działania niepożądane są prawdopodobne u danego pacjenta, i dobrać lek, którego profil pasuje do jego indywidualnej sytuacji klinicznej.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Serotonina, noradrenalina, dopamina i GABA są głównymi celami większości leków psychotropowych.
- Profil powinowactwa receptorowego leku przewiduje zarówno korzyści, jak i działania niepożądane.
- Znajomość receptorów H1, muskarynowych i alfa-1 pozwala przewidzieć tolerancję leku przed jego włączeniem.

BLOK I - PODSTAWY PSYCHOFARMAKOLOGII

02 · Zasady ogólne przepisywania leków psychotropowych

Kilka zasad ogólnych obowiązuje niezależnie od konkretnej klasy leku psychotropowego i stanowi fundament bezpiecznej praktyki psychofarmakologicznej.

Zasada niskiej dawki startowej

Większość leków psychotropowych powinna być rozpoczynana od dawki niższej niż docelowa, ze stopniowym jej zwiększaniem w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Zasada ta jest szczególnie istotna u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi wątroby lub nerek, oraz przy pierwszym epizodzie leczenia danego pacjenta jakimkolwiek lekiem z danej klasy.

Odpowiedni czas próby terapeutycznej

Przed uznaniem leku za nieskuteczny należy zapewnić odpowiedni czas próby w dawce terapeutycznej -- zwykle 4-6 tygodni dla leków przeciwdepresyjnych, choć częściowa odpowiedź może być widoczna wcześniej. Przedwczesna zmiana leku, zanim osiągnięto zarówno dawkę terapeutyczną, jak i wystarczający czas jej stosowania, jest częstą przyczyną pozornej oporności na leczenie.

Monoterapia jako punkt wyjścia

Rozpoczęcie od jednego leku, zanim rozważy się terapię skojarzoną, ułatwia ocenę skuteczności i tolerancji, a także upraszcza identyfikację przyczyny ewentualnych działań niepożądanych. Terapia skojarzona powinna być wprowadzana świadomie i stopniowo, z jasnym uzasadnieniem klinicznym dla każdego dodawanego leku.

Cel leczenia: remisja, nie tylko poprawa

Celem leczenia zaburzeń psychicznych lekami psychotropowymi powinna być remisja objawowa, a nie jedynie częściowa poprawa -- pacjenci z objawami resztkowymi mają wyższe ryzyko nawrotu niż pacjenci w pełnej remisji. Dążenie wyłącznie do "wystarczającej" poprawy, bez optymalizacji dawki lub rozważenia zmiany strategii, jest częstym błędem klinicznym.

Częsty błąd kliniczny

Utrzymywanie pacjenta na niskiej, subterapeutycznej dawce leku przez wiele miesięcy, mimo braku pełnej odpowiedzi, zamiast zwiększenia dawki do zakresu terapeutycznego lub zmiany strategii leczenia, opóźnia osiągnięcie remisji i przedłuża cierpienie pacjenta.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Rozpocząć od niskiej dawki, zwiększając stopniowo do dawki terapeutycznej, szczególnie u pacjentów starszych.
- Zapewnić odpowiedni czas próby (zwykle 4-6 tygodni w dawce terapeutycznej) przed uznaniem leku za nieskuteczny.
- Dążyć do pełnej remisji objawowej, nie tylko częściowej poprawy.

BLOK I - PODSTAWY PSYCHOFARMAKOLOGII

03 · Farmakokinetyka i cytochrom P450

Znajomość podstaw farmakokinetyki, a zwłaszcza układu enzymatycznego cytochromu P450, jest niezbędna do bezpiecznego łączenia leków psychotropowych z innymi lekami.

Kluczowe izoenzymy cytochromu P450

Izoenzym	Przykładowe leki metabolizowane	Znaczenie kliniczne
CYP2D6	Wiele TLPD, część SSRI, risperydon	Polimorfizm genetyczny -- wolni i szybcy metabolizerzy
CYP3A4	Wiele leków przeciwpsychotycznych, benzodiazepin	Liczne interakcje z inhibitorami i induktorami
CYP1A2	Klozapina, olanzapina	Aktywność obniżana przez palenie tytoniu
CYP2C19	Niektóre SSRI	Polimorfizm genetyczny wpływający na stężenie leku

Inhibitory i induktory enzymatyczne

Silne inhibitory danego izoenzymu (np. fluoksetyna i paroksetyna jako inhibitory CYP2D6) mogą znacząco podnosić stężenie innych leków metabolizowanych przez ten sam szlak, zwiększając ryzyko toksyczności. Induktory enzymatyczne (np. karbamazepina) mogą z kolei obniżać stężenie leków metabolizowanych przez indukowany izoenzym, prowadząc do nieskuteczności terapii przy niezmienionej dawce.

Polimorfizm genetyczny i metabolizerzy

Populacja dzieli się na wolnych, pośrednich, prawidłowych i ultraszybkich metabolizerów danego izoenzymu, co przekłada się na znaczącą zmienność międzyosobniczą w odpowiedzi na tę samą dawkę leku. Testy farmakogenetyczne, choć nie są rutynowo wymagane, mogą być pomocne u pacjentów z nietypową odpowiedzią na standardowe dawkowanie lub z powtarzającą się nietolerancją wielu leków z tej samej klasy.

Praktyczna zasada bezpieczeństwa

Przed dodaniem nowego leku do istniejącego schematu psychofarmakologicznego należy zawsze sprawdzić potencjalne interakcje poprzez szlak cytochromu P450, korzystając z dostępnych baz danych interakcji lekowych, a nie polegając wyłącznie na pamięci klinicznej.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C19 są kluczowymi izoenzymami metabolizującymi większość leków psychotropowych.
- Inhibitory i induktory enzymatyczne mogą odpowiednio zwiększać ryzyko toksyczności lub zmniejszać skuteczność leczenia.
- Sprawdzanie interakcji lekowych przed każdą zmianą schematu leczenia jest obowiązkową praktyką bezpieczeństwa.

BLOK I - PODSTAWY PSYCHOFARMAKOLOGII

04 · Ocena wyjściowa i monitorowanie

Systematyczna ocena wyjściowa przed rozpoczęciem leczenia oraz zaplanowane monitorowanie w jego trakcie są podstawą bezpiecznej psychofarmakoterapii.

Elementy oceny wyjściowej

- Pełny wywiad psychiatryczny i somatyczny, w tym choroby współistniejące i przyjmowane leki.
- Podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, elektrolity, czynność wątroby i nerek, profil lipidowy i glikemia przy planowanym leczeniu przeciwpsychotycznym).
- Badanie EKG przed włączeniem leków wydłużających odstęp QT lub przy istotnych czynnikach ryzyka kardiologicznego.
- Ocena masy ciała i wskaźnika masy ciała jako punktu odniesienia przed leczeniem lekami o potencjale metabolicznym.
- Ocena ryzyka samobójczego, szczególnie istotna przy rozpoczynaniu leczenia przeciwdepresyjnego.

Harmonogram monitorowania w trakcie leczenia

Częstość i zakres monitorowania zależą od klasy leku -- szczegółowe schematy dla litu, kłozapiny i leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji zostały przedstawione w odpowiednich rozdziałach bloków III i IV. Ogólna zasada zakłada częstsze kontrole w pierwszych tygodniach i miesiącach leczenia, z wydłużaniem odstępów po osiągnięciu stabilizacji klinicznej i laboratoryjnej.

Dokumentacja jako element bezpieczeństwa

Dokładna dokumentacja wyników wyjściowych oraz każdej zmiany dawki lub leku ułatwia identyfikację związku przyczynowego w razie wystąpienia działania niepożądanego oraz zapewnia ciągłość opieki, gdy pacjent jest widziany przez różnych członków zespołu terapeutycznego.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Ocena wyjściowa obejmuje wywiad, podstawowe badania laboratoryjne, EKG w razie wskazań oraz ocenę ryzyka samobójczego.
- Harmonogram monitorowania różni się między klasami leków i wymaga częstszych kontroli na początku leczenia.
- Dokładna dokumentacja każdej zmiany leczenia jest niezbędna dla bezpieczeństwa i ciągłości opieki.

BLOK I - PODSTAWY PSYCHOFARMAKOLOGII

05 · Współpraca z pacjentem i przestrzeganie zaleceń

Nawet najlepiej dobrany lek nie przyniesie efektu, jeśli pacjent go nie przyjmuje zgodnie z zaleceniem -- współpraca terapeutyczna jest integralną częścią psychofarmakoterapii.

Częste przyczyny nieprzestrzegania zaleceń

- Działania niepożądane odczuwane jako gorsze niż sam leczony objaw, szczególnie na początku leczenia.
- Brak natychmiastowej poprawy, prowadzący do przedwczesnego przekonania o nieskuteczności leku.
- Stygmatyzacja związana z przyjmowaniem leków psychotropowych.
- Złożone schematy dawkowania, szczególnie przy terapii skojarzonej wieloma lekami.
- Niewystarczające wyjaśnienie przez lekarza oczekiwanego przebiegu leczenia i możliwych działań niepożądanych.

Strategie zwiększające przestrzeganie zaleceń

Jasne wyjaśnienie na początku leczenia, że efekt terapeutyczny pojawia się zwykle po kilku tygodniach, podczas gdy niektóre działania niepożądane mogą wystąpić wcześniej i częściowo ustąpić z czasem, przygotowuje pacjenta na ten przebieg i zmniejsza ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia. Uproszczenie schematu dawkowania (np. leki raz dziennie, gdy to możliwe) oraz regularne, zaplanowane wizyty kontrolne w pierwszych tygodniach leczenia dodatkowo wspierają przestrzeganie zaleceń.

Wspólne podejmowanie decyzji

Zaangażowanie pacjenta w wybór między lekami o zbliżonej skuteczności, ale różnym profilu działań niepożądanych (np. lek bardziej sedatywny wieczorem u pacjenta z bezsennością, w porównaniu z lekiem bardziej aktywizującym rano u pacjenta z dominującym spowolnieniem), zwiększa poczucie kontroli pacjenta nad leczeniem i poprawia długoterminowe przestrzeganie zaleceń.

Pytanie warte zadania na każdej wizycie

"Czy zdarzyło się, że pominął Pan/Pani dawkę leku w ciągu ostatniego tygodnia?" -- pytanie zadane w sposób niekrytyczny i normalizujący częściej ujawnia rzeczywiste przestrzeganie zaleceń niż bezpośrednie pytanie "czy bierze Pan/Pani lek regularnie?", które skłania do odpowiedzi zgodnej z oczekiwaniami lekarza.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Działania niepożądane, brak natychmiastowej poprawy i stygmatyzacja są głównymi przyczynami nieprzestrzegania zaleceń.
- Jasne wyjaśnienie oczekiwanego przebiegu leczenia na starcie zmniejsza ryzyko przedwczesnego przerwania terapii.
- Pytania zadawane w sposób niekrytyczny i normalizujący ujawniają rzeczywiste przestrzeganie zaleceń skuteczniej niż pytania bezpośrednie.



BLOK II

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

06 SSRI

07 SNRI i mirtazapina

08 Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inhibitory MAO

09 Zespół serotoninowy

10 Zamiana leków i strategie augmentacji

BLOK II - LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

06 • SSRI

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) pozostają lekami pierwszego rzutu w większości zaburzeń depresyjnych i lękowych ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa.

Przedstawiciele klasy i ich cechy szczególne

Lek	Cecha wyróżniająca
Sertralina	Korzystny profil interakcji, często wybierana jako lek pierwszego wyboru
Escitalopram	Wysoka selektywność, dobra tolerancja
Fluoksetyna	Bardzo długi okres półtrwania, użyteczna przy obawie o objawy odstawienne
Paroksetyna	Silniejsze działanie antycholinergiczne, wyraźniejsze objawy odstawienne
Fluwoksamina	Silny inhibitor CYP1A2, istotne interakcje lekowe

Wskazania

SSRI są zarejestrowane w leczeniu zaburzeń depresyjnych, zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia lękowego z napadami paniki, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, zaburzenia lękowego społecznego oraz zespołu stresu pourazowego, z różnicami rejestracyjnymi między poszczególnymi krajami i przedstawicielami klasy.

Działania niepożądane

- Nudności i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, najczęściej przemijające w pierwszych tygodniach.
- Zaburzenia funkcji seksualnych, częste i mogące utrzymywać się przez cały czas leczenia.
- Przemijające nasilenie lęku na początku leczenia, szczególnie przy zaburzeniach lękowych z napadami paniki.

- Rzadko: hiponatremia, szczególnie u pacjentów starszych.
- Zwiększone ryzyko krwawień przy jednoczesnym stosowaniu z lekami przeciwzakrzepowymi lub NLPZ.

Dawkowanie praktyczne

Leczenie rozpoczyna się zwykle od niskiej dawki startowej, zwiększanej po 1-2 tygodniach w zależności od tolerancji, do osiągnięcia dawki terapeutycznej. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi z napadami paniki zaleca się szczególnie powolne miareczkowanie od bardzo niskiej dawki początkowej, ze względu na wyższą wrażliwość tej grupy na przejściowe nasilenie lęku.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- SSRI są lekami pierwszego rzutu w większości zaburzeń depresyjnych i lękowych, ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa.
- Zaburzenia funkcji seksualnych i nudności są najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi omówienia z pacjentem.
- U pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami paniki wskazane jest szczególnie powolne miareczkowanie dawki.

BLOK II - LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

07 • SNRI i mirtazapina

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz mirtazapina stanowią ważną alternatywę dla SSRI, szczególnie przy dominującym zmęczeniu lub bólu przewlekłym współistniejącym.

Wenlafaksyna i duloksetyna

Wenlafaksyna przy niskich dawkach działa głównie serotoninerpicznie, a jej działanie noradrenergiczne ujawnia się w pełni dopiero przy wyższych dawkach terapeutycznych. Duloksetyna posiada zrównoważone działanie na oba układy neuroprzekaznikowe od dawki początkowej i jest dodatkowo zarejestrowana w leczeniu bólu neuropatycznego oraz fibromialgii, co czyni ją szczególnie użyteczną przy współistniejącym bólu przewlekłym.

Działania niepożądane charakterystyczne dla SNRI

Poza działaniami niepożądanymi wspólnymi z SSRI, SNRI wiążą się z ryzykiem podwyższenia ciśnienia tętniczego, szczególnie przy wyższych dawkach wenlafaksyny, co wymaga okresowej kontroli ciśnienia w trakcie leczenia. Objawy odstawienne po wenlafaksynie bywają szczególnie nasilone ze względu na krótki okres półtrwania tego leku.

Mirtazapina

Mirtazapina działa poprzez odmienny mechanizm -- antagonizm receptorów alfa-2-adrenergicznych presynaptycznych oraz receptorów serotoninowych 5-HT₂ i 5-HT₃, co przekłada się na działanie przeciwdepresyjne przy jednoczesnym silnym działaniu sedatywnym (szczególnie przy niższych dawkach) oraz pobudzeniu apetytu. Jest to korzystne u pacjentów z bezsennością i utratą apetytu współistniejącymi z depresją, natomiast niekorzystne u pacjentów z otyłością lub nadmierną sennością dzienną.

Lek	Szczególnie korzystny profil u pacjenta z
Duloksetyna	Współistniejącym bólem przewlekłym lub neuropatycznym

Lek	Szczególnie korzystny profil u pacjenta z
Wenlafaksyna	Depresją oporną na SSRI, wymagającą silniejszego działania noradrenergicznego
Mirtazapina	Bezsенnością i utratą apetytu, przy braku problemu z masą ciała

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Duloksetyna łączy działanie przeciwdepresyjne z udokumentowanym działaniem przeciwbólowym, korzystnym przy bólu współistniejącym.
- Wenlafaksyna wymaga kontroli ciśnienia tętniczego, szczególnie przy wyższych dawkach.
- Mirtazapina jest korzystna przy bezsenności i utracie apetytu, ale niekorzystna przy otyłości współistniejącej.

BLOK II - LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

08 · Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i inhibitory MAO

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) i inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) są dziś rzadziej stosowane jako leki pierwszego rzutu, ale zachowują ważne miejsce w depresji odpornej na leczenie.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina, klomipramina i nortryptylina należą do najczęściej stosowanych przedstawicieli tej klasy. Ich skuteczność w ciężkiej depresji jest dobrze udokumentowana, jednak profil działań niepożądanych (antycholinergiczne, kardiotoksyczność w przedawkowaniu, sedacja) ogranicza ich zastosowanie jako leków pierwszego wyboru, szczególnie u pacjentów z ryzykiem samobójczym, ze względu na wąski indeks terapeutyczny w przedawkowaniu.

Monitorowanie kardiologiczne

Przed włączeniem TLPD, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka kardiologicznego lub w wieku powyżej 40 lat, zaleca się wykonanie EKG wyjściowego ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QT i zaburzeń przewodnictwa przy wyższych dawkach lub przedawkowaniu.

Inhibitory monoaminooksydazy

IMAO (np. fenelzyna, tranylcypromina) są zarezerwowane głównie dla depresji odpornej na inne klasy leków, ze względu na konieczność przestrzegania restrykcyjnej diety ubogiej w tyraminę (unikanie dojrzewających serów, wędzonych mięs, niektórych win) oraz liczne, potencjalnie niebezpieczne interakcje lekowe, w tym ryzyko przełomu nadciśnieniowego przy nieprzestrzeganiu diety oraz ryzyko zespołu serotoninowego przy łączeniu z lekami serotoninergicznymi.

Okres wypłukiwania (washout) przy zamianie na lub z IMAO

Zamiana z innego leku przeciwdepresyjnego na IMAO lub odwrotnie wymaga zachowania odpowiedniego okresu wypłukiwania (zwykle co najmniej dwa tygodnie, a po fluoksetynie ze względu na długi okres półtrwania co najmniej pięć tygodni), aby uniknąć zespołu serotoninowego opisanego szczegółowo w rozdziale 9.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- TLPD zachowują skuteczność w ciężkiej depresji, ale ich wąski indeks terapeutyczny ogranicza zastosowanie przy ryzyku samobójczym.
- EKG wyjściowe jest wskazane przed włączeniem TLPD u pacjentów z czynnikami ryzyka kardiologicznego.
- IMAO wymagają restrykcyjnej diety i odpowiedniego okresu wypłukiwania przy zamianie z lub na inne leki serotoninergergiczne.

BLOK II - LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

09 • Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem nadmiernej aktywności serotoninergicznej, które każdy lekarz przepisujący leki przeciwdepresyjne musi umieć rozpoznać.

Przyczyny i sytuacje wysokiego ryzyka

Zespół serotoninowy najczęściej występuje przy łączeniu dwóch lub więcej leków o działaniu serotoninergicznym (np. SSRI z tramadolem, SSRI z IMAO, SNRI z triptanami) lub przy przedawkowaniu pojedynczego leku serotoninergicznego. Ryzyko wzrasta również przy niewłaściwie krótkim okresie wypłukiwania przy zamianie leków, jak opisano w rozdziale 8.

Triada objawów klasycznych

Kategoria	Objawy
Zaburzenia autonomiczne	Tachykardia, nadciśnienie, hipertermia, poty, biegunka
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe	Drżenie, hiperrefleksja, klonus, sztywność mięśniowa (szczególnie kończyn dolnych)
Zaburzenia stanu psychicznego	Pobudzenie, splątanie, w ciężkich przypadkach majaczenie

Postępowanie

1. Natychmiastowe odstawienie wszystkich leków serotoninergicznych.
2. Leczenie podtrzymujące: nawodnienie, kontrola temperatury ciała, benzodiazepiny w celu kontroli pobudzenia i sztywności mięśniowej.
3. W ciężkich przypadkach z hipertermią rozważenie cyproheptadyny jako antagonisty serotoninowego oraz hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii.
4. Monitorowanie funkcji nerek ze względu na ryzyko rhabdmiolizy przy nasilonej sztywności mięśniowej.

Różnicowanie ze złośliwym zespołem neuroleptycznym

Zespół serotoninowy bywa mylony ze złośliwym zespołem neuroleptycznym (omówionym w rozdziale 19), jednak zespół serotoninowy zwykle rozwija się szybciej (w ciągu godzin, a nie dni), wiąże się z hiperrefleksją i klonusem (a nie sztywnością typu "rurowego" bez hiperrefleksji) oraz ma wyraźny związek czasowy z lekiem serotoninergicznym, a nie przeciwpsychotycznym.

Zasada bezpieczeństwa

Przy przepisywaniu jakiegokolwiek nowego leku pacjentowi już leczonemu lekiem serotoninergicznym należy zawsze sprawdzić potencjał serotoninergiczny nowego leku, w tym pozornie niezwiązanych leków, takich jak tramadol, niektóre triptany czy linezolid.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Triada objawów autonomicznych, nerwowo-mięśniowych i zaburzeń stanu psychicznego charakteryzuje zespół serotoninowy.
- Natychmiastowe odstawienie leków serotoninergicznych i leczenie podtrzymujące są podstawą postępowania.
- Szybszy początek i obecność hiperrefleksji/klonusu odróżniają zespół serotoninowy od złośliwego zespołu neuroleptycznego.

BLOK II - LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

10 • Zamiana leków i strategie augmentacji

Gdy pierwszy lek przeciwdepresyjny nie przynosi wystarczającej odpowiedzi mimo odpowiedniej dawki i czasu stosowania, dostępnych jest kilka strategii dalszego postępowania.

Strategie przy braku odpowiedzi

Strategia	Kiedy rozważyć
Zwiększenie dawki	Częściowa odpowiedź przy dobrej tolerancji, dawka poniżej maksymalnej
Zamiana na inny lek tej samej klasy	Brak odpowiedzi lub nietolerancja przy dobrej ogólnej tolerancji klasy
Zamiana na lek innej klasy	Brak odpowiedzi na dwie próby w tej samej klasie
Augmentacja (dodanie drugiego leku)	Częściowa odpowiedź na monoterapię w dawce optymalnej

Techniki zamiany leku

Zamiana bezpośrednia (nagłe odstawienie jednego leku i rozpoczęcie drugiego następnego dnia) jest możliwa między niektórymi SSRI o podobnym profilu, natomiast zamiana krzyżowa stopniowa (jednoczesne zmniejszanie dawki jednego leku przy równoczesnym zwiększaniu dawki drugiego) jest bezpieczniejsza przy zamianie między różnymi klasami lub przy lekach o istotnym ryzyku objawów odstawiennych, z zachowaniem świadomości potencjalnych interakcji w okresie nakładania się obu leków.

Najczęściej stosowane strategie augmentacji

- Dodanie niskiej dawki leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji jako augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego.
- Dodanie litu do istniejącego leczenia przeciwdepresyjnego, z udokumentowaną skutecznością w depresji lekoopornej.

- Połączenie leku o działaniu głównie serotonergicznym z lekiem o działaniu głównie noradrenergicznym (np. SSRI z mirtazapiną), z zachowaniem czujności na ryzyko zespołu serotoninowego.
- Dodanie hormonu tarczycy (trijodotyroniny) jako augmentacji, szczególnie rozważane przy granicznych z dolną normą wartościach TSH.

Zasada praktyczna

Każda strategia augmentacji powinna być wprowadzana pojedynczo, z jasną oceną odpowiedzi po odpowiednim czasie, zanim rozważy się dodanie kolejnego elementu -- łączenie wielu strategii jednocześnie utrudnia identyfikację, co rzeczywiście przyniosło poprawę, i zwiększa ryzyko interakcji.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Zwiększenie dawki, zamiana leku i augmentacja to trzy główne strategie przy niewystarczającej odpowiedzi na leczenie.
- Zamiana krzyżowa stopniowa jest bezpieczniejsza niż zamiana bezpośrednia przy większości zamian między klasami leków.
- Lit, niska dawka leku przeciwpsychotycznego i trijodotyronina są najlepiej udokumentowanymi strategiami augmentacji.



BLOK III

PRZECIWPSYCHOTYCZNE I STABILIZATORY

- 11 Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji
- 12 Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji
- 13 Zespół metaboliczny i monitorowanie
- 14 Lit
- 15 Walproinian, karbamazepina i lamotrygina

BLOK III - PRZECIWPSYCHOTYCZNE I STABILIZATORY

11 · Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji

Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe, klasyczne) pozostają użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, mimo że w praktyce ustąpiły miejsca lekom drugiej generacji jako leczeniu pierwszego rzutu.

Mechanizm działania

Leki tej klasy (haloperydol, chlorpromazyna, perfenazyna) działają głównie poprzez silny antagonizm receptorów dopaminowych D2, co tłumaczy zarówno ich skuteczność przeciwpsychotyczną, jak i charakterystyczny profil działań niepożądanych pozapiramidowych.

Objawy pozapiramidowe

Objaw	Typowy czas wystąpienia	Postępowanie
Ostra dystonia	Godziny do dni od rozpoczęcia leczenia	Lek antycholinergiczny doraźnie
Akatzja	Dni do tygodni	Zmniejszenie dawki, propranolol, benzodiazepina
Parkinsonizm polekowy	Tygodnie	Zmniejszenie dawki lub lek antycholinergiczny
Późne dyskinezy	Miesiące do lat stosowania	Zmiana leku, rozważenie leków ukierunkowanych na późne dyskinezy

Współczesne miejsce w praktyce

Haloperydol pozostaje szeroko stosowany w opanowywaniu ostrego pobudzenia psychotycznego oraz w postaci długodziałającej iniekcji w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z udokumentowanym dobrym efektem tego konkretnego leku w przeszłości. Wybór leku pierwszej generacji zamiast drugiej generacji powinien być uzasadniony konkretną sytuacją kliniczną, a nie wyłącznie kosztem, biorąc pod uwagę wyższe ryzyko

objawów pozapiramidowych.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Silny antagonizm receptorów D2 tłumaczy zarówno skuteczność, jak i profil działań pozapiramidowych tej klasy.
- Ostra dystonia, akatyzja, parkinsonizm polekowy i późne dyskinezy różnią się czasem wystąpienia i postępowaniem.
- Haloperydol zachowuje miejsce w opanowywaniu ostrego pobudzenia i w wybranych schematach podtrzymujących.

BLOK III - PRZECIWPSTYCHOTYCZNE I STABILIZATORY

12 · Leki przeciwpstychotyczne drugiej generacji

Leki przeciwpstychotyczne drugiej generacji (atypowe) są dziś leczeniem pierwszego rzutu w większości wskazań, ze względu na niższe ryzyko objawów pozapiramidowych przy wyższym ryzyku działań metabolicznych.

Przedstawiciele i profil kliniczny

Lek	Cecha wyróżniająca
Risperidon	Wyższe ryzyko objawów pozapiramidowych i hiperprolaktynemii spośród leków tej grupy
Olanzapina	Silne działanie sedatywne, wysokie ryzyko przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych
Kwetiapina	Szerokie zastosowanie również w zaburzeniach afektywnych, działanie sedatywne zależne od dawki
Arypiprazol	Częściowy agonista receptora D2, niższe ryzyko metaboliczne, możliwa akatyżja
Zyprazydon	Neutralny profil metaboliczny, wymaga przyjmowania z posiłkiem dla właściwego wchłaniania

Ryzyko metaboliczne jako główne wyzwanie klasy

Przyrost masy ciała, dyslipidemia oraz insulinooporność prowadząca do cukrzycy typu drugiego są najważniejszymi długoterminowymi wyzwaniami związanymi ze stosowaniem tej klasy leków, ze szczególnie wysokim ryzykiem przy olanzapinie i kłozapinie, a niższym przy aripiprazolu i zyprazydonie. Ryzyko to uzasadnia systematyczne monitorowanie metaboliczne opisane w rozdziale 13.

Wybór leku dostosowany do profilu pacjenta

U pacjenta z istniejącą otyłością lub cukrzycą warto preferować leki o niższym ryzyku metabolicznym, podczas gdy u pacjenta z nasilonym pobudzeniem i bezsennością towarzyszącą epizodowi psychiatrycznemu lek o silniejszym działaniu sedatywnym może być korzystniejszym wyborem początkowym, z planem ewentualnej zmiany po ustabilizowaniu stanu ostrego.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Leki drugiej generacji mają niższe ryzyko objawów pozapiramidowych, ale wyższe ryzyko działań metabolicznych niż leki pierwszej generacji.
- Olanzapina i kłozapina niosą najwyższe ryzyko metaboliczne, aripiprazol i zyprazydon najniższe.
- Wybór konkretnego leku powinien uwzględniać indywidualny profil ryzyka metabolicznego i sercowo-naczyniowego pacjenta.

BLOK III - PRZECIWPSYCHOTYCZNE I STABILIZATORY

13 · Zespół metaboliczny i monitorowanie

Systematyczne monitorowanie parametrów metabolicznych u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji jest standardem opieki, nie opcjonalnym dodatkiem.

Harmonogram monitorowania

Parametr	Wyjściowo	Kontrola
Masa ciała i wskaźnik masy ciała	Tak	Co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, potem co kwartał
Glikemia na czczo	Tak	Po 3 miesiącach, potem co roku
Profil lipidowy	Tak	Po 3 miesiącach, potem co roku
Ciśnienie tętnicze	Tak	Przy każdej wizycie w pierwszych miesiącach
Obwód talii	Tak	Co kwartał

Postępowanie przy nieprawidłowych wynikach

Wykrycie istotnego przyrostu masy ciała, nieprawidłowej glikemii lub dyslipidemii powinno skutkować rozważeniem interwencji behawioralnych (dieta, aktywność fizyczna), konsultacją z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej w celu leczenia zaburzenia metabolicznego, a w przypadkach istotnego nasilenia -- rozważeniem zamiany na lek przeciwpsychotyczny o korzystniejszym profilu metabolicznym, o ile stan psychiczny pacjenta na to pozwala.

Dlaczego to monitorowanie jest często zaniedbywane

W praktyce klinicznej monitorowanie metaboliczne bywa zaniedbywane z powodu rozproszenia odpowiedzialności między psychiatrą a lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej, braku jasno przypisanej odpowiedzialności za zlecenie badań, oraz priorytetyzowania stabilizacji stanu psychicznego nad profilaktyką metaboliczną. Jasne

ustalenie w zespole terapeutycznym, kto odpowiada za zlecenie i przegląd wyników tych badań, poprawia rzeczywiste wskaźniki monitorowania.

Konsekwencje zaniedbania monitorowania

Pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami psychicznymi leczeni długoterminowo lekami przeciwpsychotycznymi mają istotnie skróconą oczekiwaną długość życia w porównaniu z populacją ogólną, w znacznej mierze z powodu chorób sercowo-naczyniowych związanych z zespołem metabolicznym -- systematyczne monitorowanie i wczesna interwencja mają bezpośrednie znaczenie dla długości życia pacjenta, nie tylko dla komfortu leczenia.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Monitorowanie masy ciała, glikemii, profilu lipidowego i ciśnienia tętniczego jest standardem, nie opcją.
- Nieprawidłowe wyniki wymagają interwencji behawioralnej, konsultacji lub rozważenia zamiany leku.
- Jasne przypisanie odpowiedzialności za monitorowanie w zespole terapeutycznym poprawia rzeczywiste wskaźniki jego wykonywania.

BLOK III - PRZECIWPSYCHOTYCZNE I STABILIZATORY

14 • Lit

Lit pozostaje jednym z najlepiej udokumentowanych leków w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, ze szczególnie silnymi dowodami na zmniejszenie ryzyka samobójstwa, ale wymaga starannego monitorowania ze względu na wąski indeks terapeutyczny.

Wskazania i dowody skuteczności

Lit jest zarejestrowany w leczeniu epizodów maniakałnych oraz w leczeniu podtrzymującym choroby afektywnej dwubiegunowej, z unikalnymi wśród leków psychotropowych dowodami na zmniejszenie ryzyka samobójstwa w tej populacji, niezależnie od jego działania na sam nastrój.

Wąski indeks terapeutyczny

Zakres stężenia litu w surowicy	Znaczenie
0,6-0,8 mmol/l	Typowy zakres terapeutyczny dla leczenia podtrzymującego
0,8-1,2 mmol/l	Zakres stosowany czasem w ostrej manii, wymaga ścisłego monitorowania
Powyżej 1,5 mmol/l	Zwiększone ryzyko toksyczności
Powyżej 2,0 mmol/l	Zakres potencjalnie zagrażający życiu

Monitorowanie długoterminowe

- Stężenie litu w surowicy: co tydzień do uzyskania stabilnego stężenia terapeutycznego, następnie co 3-6 miesięcy.
- Czynność nerek (kreatynina, eGFR): przed rozpoczęciem leczenia i co 6-12 miesięcy, ze względu na ryzyko przewlekłej nefropatii związanej z długotrwałym stosowaniem litu.
- Czynność tarczycy (TSH): przed rozpoczęciem leczenia i co 6-12 miesięcy, ze względu na ryzyko niedoczynności tarczycy.
- Parametry gospodarki wapniowej: okresowo, ze względu na możliwy wpływ na czynność przytarczyc.

Objawy toksyczności litu

Wczesne objawy toksyczności obejmują nasilone drżenie, biegunkę, wymioty i splątanie, natomiast cięższa toksyczność może prowadzić do zaburzeń świadomości, drgawek, zaburzeń rytmu serca i śpiączki. Odwodnienie, niewydolność nerek oraz interakcje z niektórymi lekami (diuretyki tiazydowe, NLPZ, inhibitory konwertazy angiotensyny) istotnie zwiększają ryzyko toksyczności poprzez zmniejszenie klirensu litu.

Sytuacje wymagające szczególnej czujności

Odwodnienie z jakiegokolwiek przyczyny (biegunka, wymioty, upał, ograniczone przyjmowanie płynów w chorobie) u pacjenta leczonego litem wymaga pilnej oceny stężenia litu, ze względu na ryzyko szybkiego narastania toksyczności przy zmniejszonej objętości krążącej.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Lit posiada unikalne dowody na zmniejszenie ryzyka samobójstwa w chorobie afektywnej dwubiegunowej.
- Wąski indeks terapeutyczny wymaga regularnego monitorowania stężenia w surowicy oraz czynności nerek i tarczycy.
- Odwodnienie i interakcje z diuretykami tiazydowymi lub NLPZ istotnie zwiększają ryzyko toksyczności.

BLOK III - PRZECIWPSYCHOTYCZNE I STABILIZATORY

15 · Walproinian, karbamazepina i lamotrygina

Poza litem, trzy leki przeciwdrgawkowe znalazły ugruntowane zastosowanie jako stabilizatory nastroju, każdy z odmiennym profilem wskazań i bezpieczeństwa.

Walproinian

Walproinian jest skuteczny w leczeniu ostrej manii oraz w leczeniu podtrzymującym choroby afektywnej dwubiegunowej. Wymaga monitorowania czynności wątroby oraz morfologii krwi ze względu na ryzyko hepatotoksyczności i trombocytopenii, a jego stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym wymaga szczególnej ostrożności ze względu na udokumentowane ryzyko wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych przy stosowaniu w ciąży.

Karbamazepina

Karbamazepina jest skuteczna w leczeniu ostrej manii i w profilaktyce nawrotów, ale jej stosowanie jest ograniczone przez istotny potencjał indukcji enzymatycznej cytochromu P450 (wpływający na metabolizm wielu innych leków, w tym niektórych leków przeciwpsychotycznych i antykoncepcji hormonalnej) oraz rzadkie, ale poważne ryzyko agranulocytozy i zespołu Stevensa-Johnsona, szczególnie u pacjentów z określonymi wariantami genetycznymi HLA częstszymi w niektórych populacjach azjatyckich.

Lamotrygina

Lamotrygina wykazuje szczególną skuteczność w zapobieganiu epizodom depresyjnym w chorobie afektywnej dwubiegunowej, przy relatywnie słabszym działaniu przeciwmaniakalnym, co czyni ją odmiennym wyborem od pozostałych stabilizatorów omówionych w tym rozdziale. Wymaga bardzo powolnego, stopniowego zwiększania dawki według ścisłego schematu, aby zminimalizować ryzyko wysypki skórnej, w tym rzadkiego, ale poważnego zespołu Stevensa-Johnsona.

Lek	Mocna strona	Główne ryzyko wymagające monitorowania
Walproinian	Ostra mania, szerokie spektrum działania	Hepatotoksyczność, teratogenność

Lek	Mocna strona	Główne ryzyko wymagające monitorowania
Karbamazepina	Profilaktyka nawrotów	Indukcja enzymatyczna, agranulocytoza
Lamotrygina	Profilaktyka epizodów depresyjnych	Wysypka skórna przy zbyt szybkim miareczkowaniu

Zasada miareczkowania lamotryginy

Dawkę lamotryginy należy zwiększać ściśle według zalecanego schematu tygodniowego, nigdy szybciej, niezależnie od pilności klinicznej -- przyspieszenie miareczkowania jest głównym, możliwym do uniknięcia czynnikiem ryzyka ciężkich reakcji skórnych.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Walproinian jest przeciwwskazany lub wymaga szczególnej ostrożności u kobiet w wieku rozrodczym ze względu na teratogenność.
- Karbamazepina wymaga uwagi na interakcje wynikające z indukcji enzymatycznej cytochromu P450.
- Lamotrygina wymaga ścisłego, powolnego schematu miareczkowania, aby zminimalizować ryzyko ciężkiej reakcji skórnej.



BLOK IV

PRZECIWLĘKOWE I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

16 Benzodiazepiny

17 Buspiron i inne leki przeciwlękowe niebenzodiazepinowe

18 Psychofarmakologia w ciąży i laktacji

19 Stany nagłe: złośliwy zespół neuroleptyczny i toksyczność litu

20 Zespoły odstawienne i zasady bezpiecznego odstawiania

BLOK IV - PRZECIWLĘKOWE I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

16 • Benzodiazepiny

Benzodiazepiny pozostają skutecznymi lekami w krótkoterminowym leczeniu lęku i bezsenności, ale ich długoterminowe stosowanie wymaga starannego rozważenia ryzyka tolerancji i uzależnienia.

Klasyfikacja według czasu działania

Czas działania	Przykłady	Typowe zastosowanie
Krótki	Alprazolam, midazolam	Szybkie opanowanie ostrego lęku, ryzyko szybszego rozwoju tolerancji
Pośredni	Lorazepam, oksazepam	Dobry wybór przy niewydolności wątroby ze względu na prosty metabolizm
Długi	Diazepam, klonazepam	Dogodne dawkowanie, kumulacja u pacjentów starszych

Zasady bezpiecznego stosowania

Benzodiazepiny powinny być stosowane w najniższej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas, najlepiej nie dłużej niż kilka tygodni, jako leczenie pomostowe w oczekiwaniu na efekt leków przeciwdepresyjnych lub jako doraźne wsparcie w ostrym kryzysie, a nie jako leczenie długoterminowe pierwszego wyboru w przewlekłych zaburzeniach lękowych.

Grupy szczególnego ryzyka

- Pacjenci starsi: zwiększone ryzyko upadków, zaburzeń poznawczych i paradoksalnego pobudzenia.
- Pacjenci z historią uzależnień: podwyższone ryzyko nadużywania i uzależnienia krzyżowego.
- Pacjenci z niewydolnością oddechową: ryzyko depresji ośrodka oddechowego, szczególnie przy łączeniu z opioidami.

- Cięża: ryzyko zespołu wiotkiego dziecka przy stosowaniu w trzecim trymestrze.

Zasady odstawiania

Odstawianie benzodiazepin po dłuższym stosowaniu musi być stopniowe, z redukcją dawki zwykle o 10-25 procent co 1-2 tygodnie, dostosowaną indywidualnie do nasilenia objawów odstawiennych (lęk z odbicia, bezsenność, w ciężkich przypadkach drgawki). Zamiana na benzodiazepinę o dłuższym czasie działania przed rozpoczęciem stopniowej redukcji bywa stosowana jako strategia ułatwiająca ten proces.

Zasada bezwzględna

Nigdy nie należy nagle odstawiać benzodiazepiny stosowanej regularnie przez dłuższy czas -- ryzyko drgawek odstawiennych jest realne i potencjalnie zagrażające życiu, szczególnie przy wysokich dawkach lub długim czasie stosowania.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Benzodiazepiny są najlepiej dopasowane do krótkoterminowego, doraźnego stosowania, nie do przewlekłego leczenia lęku.
- Pacjenci starsi, z historią uzależnień lub niewydolnością oddechową wymagają szczególnej ostrożności.
- Odstawianie po długotrwałym stosowaniu musi być stopniowe, nigdy nagłe, ze względu na ryzyko drgawek odstawiennych.

BLOK IV - PRZECIWLĘKOWE I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

17 · Buspiron i inne leki przeciwlękowe niebenzodiazepinowe

Poza benzodiazepinami dostępnych jest kilka alternatywnych opcji farmakologicznych w leczeniu lęku, o odmiennym profilu bezpieczeństwa i innym czasie do wystąpienia efektu.

Buspiron

Buspiron, częściowy agonista receptora serotoninowego 5-HT_{1A}, jest zarejestrowany w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego. Nie powoduje sedacji ani uzależnienia typowego dla benzodiazepin, ale jego pełny efekt terapeutyczny rozwija się dopiero po 2-4 tygodniach regularnego stosowania, co czyni go nieprzydatnym w opanowywaniu ostrego napadu lęku.

SSRI i SNRI jako podstawa leczenia przewlekłego lęku

Jak omówiono w rozdziałach 6-7, SSRI i SNRI są dziś podstawą długoterminowego leczenia większości zaburzeń lękowych, ze względu na dobrze udokumentowaną skuteczność i brak potencjału uzależniającego, mimo opóźnionego początku działania w porównaniu z benzodiazepinami.

Hydroksyzyna i pregabalina

Hydroksyzyna, lek przeciwhistaminowy o działaniu sedatywnym i przeciwlękowym, oraz pregabalina, ligand podjednostki alfa-2-delta kanału wapniowego, stanowią alternatywę w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego, szczególnie użyteczne u pacjentów z przeciwwskazaniami do benzodiazepin lub obawą o potencjał uzależniający, choć obie substancje posiadają własny profil działań niepożądanych (sedacja przy hydroksyzynie, zawroty głowy i potencjał nadużywania przy pregabalinie) wymagający indywidualnej oceny.

Lek	Czas do efektu	Potencjał uzależniający
Benzodiazepiny	Minuty do godzin	Wysoki przy długotrwałym stosowaniu
Buspiron	2-4 tygodnie	Bardzo niski

Lek	Czas do efektu	Potencjał uzależniający
SSRI/SNRI	2-6 tygodni	Brak, ale możliwe objawy odstawienne
Pregabalina	Dni do tygodni	Umiarkowany, opisany w rozdziale 27 innego tomu farmakologii bólu

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Buspiron nie powoduje sedacji ani uzależnienia, ale wymaga 2-4 tygodni do pełnego efektu i nie nadaje się do leczenia doraźnego.
- SSRI i SNRI pozostają podstawą długoterminowego leczenia większości zaburzeń lękowych.
- Hydroksyzyna i pregabalina są użytecznymi alternatywami przy przeciwwskazaniach do benzodiazepin.

BLOK IV - PRZECIWLĘKOWE I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

18 · Psychofarmakologia w ciąży i laktacji

Decyzje dotyczące leczenia psychotropowego w ciąży i podczas karmienia piersią wymagają starannego zważenia ryzyka nieleczzonej choroby psychicznej wobec potencjalnego ryzyka związanego z ekspozycją na lek.

Zasada nadrzędna: nieleczona choroba też niesie ryzyko

Nieleczona lub niedostatecznie leczona depresja lub inne zaburzenie psychiczne w ciąży wiąże się z własnym, udokumentowanym ryzykiem dla matki i dziecka, w tym gorszą opieką prenatalną, ryzykiem samobójstwa oraz niekorzystnym wpływem na rozwój więzi z dzieckiem po porodzie. Decyzja o odstawieniu leczenia w ciąży bez rozważenia tego ryzyka jest równie błędna jak automatyczne kontynuowanie leczenia bez indywidualnej oceny.

Ogólne zasady wyboru leku w ciąży

- Preferować leki o dłuższej historii stosowania w ciąży i większej bazie danych bezpieczeństwa, o ile są klinicznie odpowiednie.
- Unikać walproinianu u kobiet w ciąży ze względu na udokumentowane ryzyko wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych.
- Rozważyć konsultację z ośrodkiem referencyjnym lub linią informacyjną dotyczącą bezpieczeństwa leków w ciąży przy skomplikowanych decyzjach.
- Unikać częstych, niepotrzebnych zmian leku w trakcie ciąży -- stabilność leczenia ma samodzielną wartość kliniczną.

Karmienie piersią

Większość leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI przenika do mleka matki w niewielkim stopniu i jest uznawana za relatywnie bezpieczną podczas karmienia piersią, z sertralina i paroksetyna jako często preferowanymi wyborami ze względu na najniższe stężenia wykrywane u karmionego dziecka. Decyzja powinna zawsze uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną matki i dziecka oraz aktualne dane bezpieczeństwa.

Zasada praktyczna

Decyzje dotyczące farmakoterapii psychiatrycznej w ciąży i laktacji powinny być podejmowane wspólnie z pacjentką, po przedstawieniu bilansu ryzyka i korzyści obu opcji (leczenia i braku leczenia), najlepiej we współpracy z położnikiem prowadzącym ciążę.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Nieleczona choroba psychiczna w ciąży niesie własne, udokumentowane ryzyko -- odstawienie leczenia nie jest automatycznie bezpieczniejszą opcją.
- Walproinian powinien być unikany u kobiet w ciąży ze względu na ryzyko teratogenne.
- Sertralina i paroksetyna należą do często preferowanych SSRI podczas karmienia piersią ze względu na niskie stężenia w mleku.

BLOK IV - PRZECIWLĘKOWE I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

19 · Stany nagłe: złośliwy zespół neuroleptyczny i toksyczność litu

Dwa stany nagłe związane z lekami psychotropowymi -- złośliwy zespół neuroleptyczny i ostra toksyczność litu -- wymagają natychmiastowego rozpoznania ze względu na ryzyko zgonu.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Rzadkie, ale potencjalnie śmiertelne powikłanie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (rzadziej innymi lekami blokującymi receptory dopaminowe), charakteryzujące się gorączką, uogólnioną sztywnością mięśniową typu "rurowego", zaburzeniami świadomości oraz niestabilnością układu autonomicznego (wahania ciśnienia tętniczego, tachykardia, poty).

Cecha	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Zespół serotoninowy
Typowy czas rozwoju	Dni do tygodni	Godziny
Charakter sztywności mięśniowej	Uogólniona, typu rurowego	Głównie kończyny dolne, z hiperrefleksją
Odruchy ścięgniste	Zwykle prawidłowe lub obniżone	Wzmoczone (hiperrefleksja, klonus)
Lek wywołujący	Przeciwpsychotyczny (antagonista D2)	Serotoninergetyczny

Postępowanie w złośliwym zespole neuroleptycznym

1. Natychmiastowe odstawienie leku przeciwpsychotycznego.
2. Intensywne leczenie podtrzymujące: nawodnienie, chłodzenie w przypadku hipertermii, monitorowanie czynności nerek ze względu na ryzyko rhabdmiolizy.
3. Rozważenie dantrolenu lub bromokryptyny w cięższych przypadkach, zgodnie z lokalnym protokołem oddziału intensywnej terapii.
4. Hospitalizacja, zwykle na oddziale intensywnej terapii, do czasu ustąpienia objawów.

Ostra toksyczność litu -- przypomnienie kluczowych punktów

Jak opisano w rozdziale 14, ostra toksyczność litu objawia się nasilonym drżeniem, splątaniem, zaburzeniami koordynacji oraz w cięższych przypadkach drgawkami i zaburzeniami rytmu serca. Postępowanie obejmuje natychmiastowe odstawienie litu, nawodnienie oraz, w ciężkich przypadkach z bardzo wysokim stężeniem litu w surowicy, rozważenie hemodializy w warunkach szpitalnych.

Zasada wspólna dla obu stanów

Zarówno w złośliwym zespole neuroleptycznym, jak i w toksyczności litu, najważniejszym pojedynczym działaniem jest natychmiastowe rozpoznanie i odstawienie leku sprawczego -- opóźnienie tej decyzji w oczekiwaniu na pełne potwierdzenie diagnostyczne zwiększa ryzyko nieodwracalnych powikłań.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Złośliwy zespół neuroleptyczny rozwija się wolniej niż zespół serotoninowy i charakteryzuje się sztywnością bez hiperrefleksji.
- Natychmiastowe odstawienie leku sprawczego jest pierwszym i najważniejszym krokiem w obu omawianych stanach nagłych.
- Ciężka toksyczność litu może wymagać hemodializy w warunkach szpitalnych.

BLOK IV - PRZECIWLĘKOWE I SYTUACJE SZCZEGÓLNE

20 · Zespoły odstawienne i zasady bezpiecznego odstawiania

Rozdział zamykający podsumowuje zasady bezpiecznego odstawiania głównych klas leków psychotropowych omówionych w tym podręczniku.

Zespół odstawienny leków przeciwdepresyjnych

Nagłe odstawienie SSRI lub SNRI, szczególnie leków o krótkim okresie półtrwania (paroksetyna, wenlafaksyna), może wywołać zespół charakteryzujący się zawrotami głowy, uczuciem "przeskoków" w głowie, drażliwością, zaburzeniami snu i objawami grypopodobnymi, zwykle ustępujący w ciągu 1-2 tygodni. Fluoksetyna, ze względu na bardzo długi okres półtrwania, rzadko wywołuje istotny zespół odstawienny nawet przy nagłym przerwaniu.

Zasady stopniowego odstawiania według klasy leku

Klasa leku	Typowy schemat odstawiania
SSRI/SNRI (poza fluoksetyną)	Stopniowa redukcja dawki w ciągu kilku tygodni
Benzodiazepiny po długotrwałym stosowaniu	Redukcja o 10-25 procent co 1-2 tygodnie
Lit	Może być odstawiony względnie szybko, ale wymaga planowania ze względu na ryzyko nawrotu manii
Leki przeciwpsychotyczne długoterminowe	Stopniowa redukcja z uważną obserwacją objawów nawrotu psychozy

Odróżnianie zespołu odstawiennego od nawrotu choroby

Kluczowym wyzwaniem klinicznym po odstawieniu leku jest odróżnienie przejściowego zespołu odstawiennego (zwykle ustępującego samoistnie w ciągu dni do kilku tygodni) od rzeczywistego nawrotu leczonej choroby (zwykle narastającego stopniowo i utrzymującego się bez tendencji do samoistnej poprawy). Obserwacja przebiegu w czasie oraz charakter objawów (fizyczne objawy odstawienne kontra powrót pierwotnych objawów psychicznych) pomagają w tym rozróżnieniu.

Karta praktyczna -- pięć pytań przed odstawieniem jakiegokolwiek leku psychotropowego

1. Czy pacjent jest w stabilnej remisji od wystarczająco długiego czasu, aby rozważyć odstawienie?
2. Jaki jest udokumentowany profil ryzyka odstawiennego dla tej konkretnej klasy i tego konkretnego leku?
3. Czy ustalono jasny, stopniowy harmonogram redukcji dawki?
4. Czy pacjent i, w razie potrzeby, jego bliscy wiedzą, jakich objawów nawrotu należy wypatrywać?
5. Czy zaplanowano wizytę kontrolną w odpowiednim czasie po zakończeniu procesu odstawiania?

Piśmiennictwo i źródła

Niniejszy podręcznik opiera się na ugruntowanych zasadach psychofarmakologii klinicznej, zgodnych z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych oraz powszechnie stosowanymi podręcznikami psychiatrii klinicznej. Ma charakter edukacyjny i nie zastępuje indywidualnej oceny klinicznej ani aktualnych, lokalnie obowiązujących wytycznych i charakterystyk produktów leczniczych.

Podsumowanie praktyczne rozdziału

- Zespoły odstawiennicze różnią się istotnie między klasami leków i wymagają odrębnych schematów stopniowej redukcji.
- Odróżnienie zespołu odstawiennego od nawrotu choroby opiera się na charakterze objawów i ich przebiegu w czasie.
- Pięć pytań kontrolnych przed odstawieniem każdego leku psychotropowego stanowi praktyczne podsumowanie całego podręcznika.