

JANUSZ RYBAKOWSKI \*

## Psychofarmakologia – *Quo vadis?*

### Narodziny współczesnej psychofarmakologii

Substancje wpływające na stan psychiczny znane były od starożytności, natomiast o psychofarmakologii jako dziedzinie wiedzy można mówić wtedy, jeżeli będziemy mieli leki, które w sposób specyficzny działają terapeutycznie na określone objawy psychopatologiczne, takie jak psychoza, depresja, mania, lęk itp. Wprowadzenie takich leków psychotropowych jest odpowiedzialne za „kopernikańską” rewolucję farmakologiczną w psychiatrii, która dokonała całkowitej zmiany oblicza tej dziedziny. Odkryto bowiem zadziwiające własności środków chemicznych mogących w sposób efektywny wpływać terapeutycznie na objawy psychopatologiczne. Jeszcze 100 lat temu nikt nie przypuszczał, że będziemy świadkami takiego przełomu. W rezultacie tego psychiatria dokonała reorientacji swego paradygmatu terapeutycznego, upodobniając się do niezabiegowych dziedzin medycyny.

Narodziny współczesnej psychofarmakologii klinicznej zwiastują dwie publikacje naukowe przełomu lat 40. i 50. ubiegłego stulecia. W 1949 roku w *Medical Journal of Australia* ukazała się praca australijskiego psychiatry Johna F. Cade’a (1912–1980). Prowadził on badania nad biologicznymi przyczynami zaburzeń psychicznych, a jego obiektem doświadczalnym były świnki morskie. Stwierdzając, że mocz chorych będących w stanie maniakalnym wykazywał szczególną toksyczność dla tych zwierząt, wysunął przypuszczenie, że w manii występuje nadmiar moczanów i postanowił dla weryfikacji tej hipotezy podać „czystą” sól moczanową w postaci dobrze rozpuszczalnego moczanu litu. Okazało się, że po podaniu moczanu litu następowało wyraźne zmniejszenie objawów toksyczności i uspokojenie zwierząt. Ale gdy podał świnkom morskim węglan litu, uzyskał podobny efekt, czyli uspokojenie i zapadnięcie w stan podobny do letargu, co mogło wskazywać, że odpowiedzialny za ten efekt był sam jon litu. Następnie Cade przeprowadził eksperyment kliniczny na sobie samym, zażywając przez kilka dni węglan litu. Gdy okazało się, że nie doprowadziło to do zatrucia, zdecydował się na podanie węglanu litu 10 chorym z ostrymi i przewlekłymi stanami maniakalnymi. Rezultaty były nadszpedziewanie dobre. Chociaż nie można było wykluczyć spontanicznej remisji u niektórych chorych z ostrymi objawami manii, na uwagę zasługiwała istotna poprawa

---

\* Prof. dr hab. Janusz Rybakowski (janusz.rybakowski@gmail.com), Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

u pacjentów, u których objawy maniakalne utrzymywały się przez wiele miesięcy. Cade nawet spekulował, czy w etiologii choroby nie ma znaczenia niedobór litu. Publikację Cade'a można uznać za pierwsze wykazanie skutecznej specyficznej farmakoterapii stanu maniakalnego [1].

W roku 1952 ukazała się natomiast praca autorów francuskich, której pierwszym autorem był Jean Delay (1907–1987), a drugim Pierre Deniker (1917–1998), psychiatrzy pracujący w szpitalu św. Anny w Paryżu. Artykuł dotyczył zastosowania chlorpromazyny, środka o strukturze trójpierścieniowej, u pacjentów z objawami psychotycznymi, głównie w przebiegu schizofrenii [2]. Chlorpromazyna została zsyntetyzowana w 1950 roku przez francuskiego chemika Paula Charpentiera pracującego w laboratorium firmy farmaceutycznej Rhone-Rhône-Poulenc, jako lek o potencjalnym działaniu antyhistaminowym [3]. Wkrótce francuski chirurg Henri Laborit (1914–1995) wykazał, że chlorpromazyna ma działanie „przeciwstresowe” i normalizujące czynność układu neurovegetatywnego [4]. Obserwacje Delaya i Denikera dowiodły wszakże, że lek ten wywiera wpływ terapeutyczny na fundamentalne manifestacje zaburzeń psychicznych, jaką są objawy psychotyczne. Skłoniło to do nazwania chlorpromazyny lekiem neuroleptycznym, od greckiego słowa *lepto* mogącego znaczyć „poprawiam” (czynność układu nerwowego). Termin „neuroleptyczny” przechodził później różne modyfikacje, jak np. „wielki środek uspokajający” (ang. *major tranquilizer*), by w końcu uzyskać najbardziej adekwatną nazwę „przeciwpsychotyczny” (ang. *antipsychotic*). Istnieje też pogląd, że to właśnie praca Delaya i Denikera wyznacza początek współczesnej psychofarmakologii, jako że dotyczy odkrycia skutecznego leczenia objawów psychotycznych, takich jak urojenia i omamy, najbardziej spektakularnych symptomów psychiatrii.

Zarówno działanie przeciwmaniakalne litu, jak i działanie przeciwpsychotyczne chlorpromazyny zostały wykryte w sposób przypadkowy, w następstwie szczęśliwego zbiegu okoliczności określanego w języku angielskim jako *serendipity*. W przypadku litu było to dążenie do redukcji kwasu moczowego w manii, a w przypadku chlorpromazyny weryfikacja działania przeciwstresowego. Termin *serendipity* nawiązuje do starej perskiej bajki *Trzej księżęta z Serendipu* (obecnie: Sri Lanka), w której tytułowi księżęta w trakcie swej podróży dokonywali ciągle niepodziewanych odkryć, co jednak nigdy nie było ich podstawowym zamierzeniem. Angielski wyraz *serendipity* wymyślił w 1754 roku angielski pisarz i arystokrata Horace Walpole (1717–1797).

Termin *serendipity* można z powodzeniem zastosować do odkrycia dwóch kategorii leków przeciwdepresyjnych. W roku 1952 do leczenia gruźlicy wprowadzono w USA antybiotyki o nazwie iproniazyd. U osób otrzymujących ten lek zauważono jego spektakularny wpływ na stan psychiczny, o charakterze działania euforyzującego i socjalizującego. W prasie pojawiły się opisy pacjentów, m.in. szpitala Staten Island Sea View „tańczących na korytarzach szpitalnych pomimo dziur w płucach”. Po kilku latach wykazano,

że iproniazyd jest inhibitorem enzymu oksydazy monoaminowej (*monamine oxidase* – MAO) rozkładającego aminy biogenne, przez co powoduje zwiększenie ich zawartości w mózgu. W 1958 roku amerykański psychiatra Nathan Kline (1916–1983) stwierdził przeciwdepresyjne działanie iproniazydu, przez co lek ten stał się prekursorem leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów MAO [5].

Natomiast po odkryciu przeciwpsychotycznego działania chlorpromazyny badano inne związki o strukturze trójpierścieniowej w kierunku ich efektu psychotropowego. Szwajcarski psychiatra Roland Kuhn (1912–2005) oceniał substancję o kodzie G22355, pochodną iminodibenzylu, nazwaną później imipraminą. Stwierdzając brak efektu przeciwpsychotycznego tego preparatu, wykazał jego silne działanie przeciwdepresyjne, co opisał w roku 1957 [6]. Imipramina stała się zatem prekursorem wprowadzonych wkrótce leków przeciwdepresyjnych o strukturze trójpierścieniowej (ang. *tricyclic antidepressants* – TCA), takich jak amitriptylina, klomipramina czy doksepina. Po kilku latach wykazano, że leki te hamują wychwyt zwrotny amin biogennych (noradrenaliny i serotoniny), przez co zwiększają ich zawartość w mózgu.

Wprowadzenie nowoczesnych leków przeciwłękowych, czyli anksjolitycznych (od łacińskich słów *anxietas* – niepokój i *lysis* – uwolnienie) nastąpiło na zasadzie „ulepszenia” znanych środków o działaniu uspokajającym (sedatywnym). Nazwa „leki sedatywne” pochodzi od łacińskiego słowa *sedatio* – uspokojenie. Do lat 50. ubiegłego stulecia lekami takimi były niemal wyłącznie barbituraty. Pierwszym z nowych leków sedatywnych niebędących pochodną barbituratów był meprobumat, wprowadzony w roku 1955. Odpowiedzialnym za jego syntezę był Frank Berger (1913–2008), farmakolog pochodzenia czeskiego, pracujący w firmie amerykańskiej. Meprobumat zyskał wielką popularność jako nowy lek uspokajający. W odróżnieniu od barbituratów nazywanych lekami sedatywnymi, ze względu na działanie określane jako trankwilizujące (od łacińskiego słowa *tranquillus* – spokojny) zyskał miano *minor tranquilizer*. Jednak prawdziwy przełom w zakresie leków anksjolitycznych nastąpił po wprowadzeniu pochodnych benzodiazepiny – chlordiazepoksydu w 1960 roku i diazepamu w 1963 roku. Ich syntezę dokonał w USA Leo Sternbach (1908–2005), chemik polskiego pochodzenia, absolwent Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, który wyemigrował do USA w roku 1941. W późniejszych latach Sternbach uczestniczył w opracowaniu takich znanych pochodnych benzodiazepiny, jak flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam i klonazepam. Do dnia dzisiejszego benzodiazepiny stanowią jedne z najczęściej przepisywanych leków w medycynie ze względu na ich przydatność w leczeniu stanów lękowych, ale również w bezsenności, niepokoju, napięciu mięśniowym, abstynencyjnym zespole alkoholowym czy premedykacji do zabiegów chirurgicznych [7].

Wprowadzenie leków normotymicznych, których zasadniczą własnością jest zapobieganie nawrotom chorób afektywnych, dokonało się na podstawie obserwacji efektu

długotrwałego podawania soli litu. W roku 1963, a więc 14 lat po wykazaniu terapeutycznego działania litu w stanie maniakałnym [1], angielski psychiatra Geoffrey Hartigan (1917–1968) wykazał, że kilkuletnie stosowanie węglanu litu zapobiega występowaniu nawrotów stanów manii i depresji w chorobie afektywnej jedno- i dwubiegunowej [8]. W następnym roku podobne obserwacje dotyczące choroby afektywnej dwubiegunowej przedstawił duński psychiatra Poul Christian Baastrup (1918–2002) [9]. W kolejnych latach nastąpiła weryfikacja „profilaktycznego” działania litu [10], jak również miało miejsce wykrycie możliwości takiego profilaktycznego działania walpronianów [11] i karbamazepiny [12], używanych jako leki przeciwpadaczkowe. Oba te leki razem z litem zaliczane są do leków normotymicznych tzw. I generacji [13].

### **Odkrycie neuroprzebieżnikowego mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych**

W bieżącym roku obchodzimy sześćdziesiątą rocznicę publikacji pracy, w której po raz pierwszy wskazano na możliwą rolę mózgowego układu dopaminergicznego w mechanizmie działania leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych), takich jak chlorpromazyna i haloperidol. Autorami pracy są farmakolodzy z Göteborga Arvid Carlsson i Margit Lindqvist [14]. Artykuł ukazał się po 11 latach od wykazania przez psychiatrów francuskich przeciwpsychotycznego działania chlorpromazyny [2] oraz po 4 latach od udokumentowania przez psychiatrów belgijskich przeciwpsychotycznego działania haloperidolu [15]. Arvid Carlsson otrzymał w 2000 roku Nagrodę Nobla za badania nad patogenetyczną i terapeutyczną rolą dopaminy w zaburzeniach psychicznych i neurologicznych. W roku 1966 holenderski farmakolog Jacobus Van Rossum wysunął koncepcję, że mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych polega na blokowaniu receptorów dopaminergicznych [16], a w latach 70. ubiegłego stulecia kanadyjski badacz Philip Seeman wykazał, że chodzi tutaj o blokowanie receptorów dopaminergicznych typu D2 [17].

W latach 60. ubiegłego wieku sformułowano również katecholaminową i serotoninową koncepcję patogenetyki depresji. Jej podstawą było terapeutyczne działanie inhibitorów MAO i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, powodujących zwiększenie stężenia tych substancji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W 1965 roku psychiatra amerykański Joseph Schildkraut (1934–2006) postulował deficyt noradrenaliny w depresji i jej nadmiar w manii [18]. Koncepcję tę poszerzył o dopaminę kilka lat później inny amerykański psychiatra William Bunney [19]. Natomiast w roku 1969, psychiatra brytyjski Alec Coppen (1923–2019) oraz psychofarmakolodzy radzieccy z Leningradu – Izjasław Łapin (1930–2012) oraz Grigorij Oxenkrug – zaproponowali koncepcję terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych przez wzrost aktywności serotonergicznej w OUN [20, 21].

Mimo upływu sześciu dekad od tych wydarzeń okazuje się, że działanie leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych można wciąż z powodzeniem interpretować w oparciu o mechanizmy przekazywania dopaminergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego. Oczywiście należy przy tym uwzględnić najnowsze dane dotyczące różnorodnych receptorów, jak również transporterów tych neuroprzekazników.

### Rozwój leków przeciwpsychotycznych

Jak wspomniano powyżej, w roku 1957 do leczenia psychiatrycznego wprowadzono haloperidol, lek przeciwpsychotyczny o strukturze butyrofenonowej [15]. Natomiast prace nad syntezą pochodnych fenotiazyny mogących mieć podobnie jak chlorpromazyna działanie przeciwpsychotyczne, doprowadziły do zsyntetyzowania takich substancji jak perfenazyna, trifluoperazyna i flufenazyna, będące piperazynowymi pochodnymi fenotiazyny. Ostatni z tych leków stał się jednocześnie pierwszym, w odniesieniu do którego opracowano w latach 60. ubiegłego stulecia preparat w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (ang. *long-acting injectable* – LAI). Natomiast w roku 1959, wychodząc z założenia o podobieństwie struktury chemicznej tioksantenu do fenotiazyny, wprowadzono pierwszą pochodną tioksantenu – chlorprotiksen, a w latach 60. ubiegłego stulecia tiotiksen, klopentiksol i flupentiksol. Te dwie ostatnie substancje i ich pochodne są nadal jednymi z najbardziej popularnych w Europie leków stosowanych w postaci LAI [22]. Oprócz pochodnych fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu, należy jeszcze wspomnieć o lekach przeciwpsychotycznych o strukturze benzamidowej. Za debiut pierwszego leku przeciwpsychotycznego o tej strukturze można uznać rok 1968, kiedy do leczenia psychiatrycznego wprowadzono sulpiryd [23].

Szczególne miejsce wśród leków przeciwpsychotycznych zajmuje klozapina. Lek ten wprowadzono do psychiatrii na początku lat 70. ubiegłego stulecia, pomimo że badania przedkliniczne nie wskazywały jednoznacznie na jego własności neuroleptyczne. Natomiast obserwacja działania klinicznego klozapiny zadawała kłam powszechnie panującemu pogładowi mówiącemu, że efekt przeciwpsychotyczny musi pociągać za sobą objawy ze strony układu pozapiramidowego. W 1975 roku w Finlandii wystąpiła epidemia agranulocytozy u pacjentów leczonych klozapiną obejmująca 16 przypadków, spośród których 8 osób zmarło z powodu wtórnej infekcji. W związku z tym klozapina została na kilka lat wycofana, a następnie ponownie wprowadzona z zaleceniem ścisłej i częstej kontroli układu białokrwinkowego [24]. W końcu lat 80. ubiegłego stulecia klozapina zadebiutowała w USA, gdzie przeżyła „drugą młodość”. Stwierdzono jej skuteczność terapeutyczną w schizofrenii lekoopornej, tj. takiej, w której dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne nie były efektywne [25]. Badania nad mechanizmem działania klozapiny wykazały, że lek ma działanie wieloreceptorowe, a istotnym jego elementem, obok działania na układ dopaminergiczny, jest wpływ na układ serotonergiczny [26].

Z tego względu klozapina została uznana za lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji i prekursor atypowych leków neuroleptycznych. Natomiast obserwacje działania leku w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD) i schizofrenii doprowadziły w 1995 roku do sugestii, że klozapina posiada własności normotymiczne [27].

Lata 90. ubiegłego wieku to okres wprowadzania tzw. atypowych leków przeciwpsychotycznych, czyli drugiej generacji tych leków. Pierwszym z tej grupy był risperidon, następnie olanzapina, kwetiapina, ziprasidon, sertindol i asenapina. W odniesieniu do schizofrenii leki te działają na szersze spektrum objawów psychopatologicznych, ponieważ obok objawów psychotycznych wywierają wpływ terapeutyczny na objawy deficytowe i afektywne. Wszystkie te leki mają działanie przeciwmaniakalne, a niektóre posiadają ewidentne własności normotymiczne. W porównaniu z klasycznymi lekami neuroleptycznymi wywołują mniej objawów pozapiramidowych, a niektóre – głównie olanzapina i wspomniana uprzednio klozapina – mogą powodować znaczne objawy metaboliczne.

Na początku XXI wieku do grupy leków przeciwpsychotycznych zastosowanych w leczeniu psychiatrycznym wszedł aripiprazol, pierwszy częściowy agonista receptorów dopaminergicznych  $D_2$ . Pojawiły się też inne środki o specyficznym działaniu na receptory dopaminergiczne i serotonergiczne, takie jak breksiprazol, kariprazyna, lurasidon oraz lumateperon, które nazywa się lekami przeciwpsychotycznymi trzeciej generacji [28]. Obok terapeutycznego działania w schizofrenii, w odniesieniu do niektórych tych leków wykazano działanie normotymiczne (aripiprazol, lurasidon), przydatność w leczeniu manii (aripiprazol, breksiprazol, kariprazyna) oraz depresji w przebiegu CHAD (lurasidon, kariprazyna, lumateperon) [29]. Kilka nowych leków przeciwpsychotycznych takich, jak risperidon, paliperidon, olanzapina i aripiprazol stało się dostępnych w postaci LAI. Wzrosła również tendencja do stosowania takich preparatów u chorych na schizofrenię we wczesnym okresie choroby, jak również w celu profilaktyki nawrotów CHAD.

### Rozwój leków przeciwdepresyjnych

Początek lat 80. ubiegłego wieku to inauguracja leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRI). Ich opracowanie stanowi pokłosie serotoninowej koncepcji depresji. Za ojczyznę SSRI można uznać Szwecję, dzięki zaangażowaniu wspomnianego już wybitnego psychofarmakologa z Göteborga Arvida Carlssona. Pierwszym lekiem z tej grupy była zimelidyna, która wkrótce została wycofana z powodu przypadków zespołu Guillain-Barre opisanych w przebiegu jej podawania [30]. Natomiast fluwoksamina zapoczątkowana w roku 1984 jest z powodzeniem stosowana do chwili obecnej [31]. W połowie lat 80. ubiegłego wieku wprowadzono również do leczenia depresji bupropion, lek o dominującym działaniu na układ dopaminergiczny (inhibitor wychwyty zwrotnego dopaminy).

Koniec lat 80. ubiegłego wieku przyniósł zainicjowanie w USA leku z grupy SSRI, fluoksetyny, pod handlową nazwą Prozac. Fakt ten można uznać za wydarzenie kulturowe w tym kraju. Szczególną cechą fluoksetyny był spektakularny efekt terapeutyczny w depresjach o lekkim nasileniu, które z reguły były kwalifikowane do leczenia psychoterapeutycznego. W roku 1990 w magazynie „Newsweek” Prozac został okrzyknięty „pigułką roku” (ang. *pill of the year*). W tym samym roku w konkurencyjnym magazynie „Time” przytoczono pierwsze obserwacje kliniczne wskazujące, że zażywanie leku może zwiększać tendencję do zachowań agresywnych i samobójczych [32]. W 1993 roku amerykański psychiatra Peter Kramer napisał książkę *Listening to Prozac*, gdzie zawarł szereg interesujących obserwacji. Jedna z nich dotyczy np. możliwości uzyskania w trakcie terapii fluoksetyną pożądanych zmian osobowości wymagających często znacznie dłuższego postępowania psychoterapeutycznego. Kramer wyrażał jednak obawę, czy Prozac nie zapoczątkuje dziedziny tzw. psychofarmakologii kosmetycznej związanej z modyfikacją objawów psychopatologicznych o minimalnym nasileniu [33]. W 1995 roku książka została wydana w polskim tłumaczeniu jako *Wysłuchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji* [34]. W kolejnych latach ukazały się książki pisane przez psychiatrów o nastawieniu sceptycznym, takie jak *Talking back to Prozac* [35] oraz *Beyond Prozac* [36]. W pierwszej z nich mówi się o wadach fluoksetyny, w drugiej o możliwości poprawiania układu serotoninowego, niekoniecznie przy zastosowaniu tego leku. W roku 1996 Elizabeth Wurzel napisała książkę *Prozac nation*, w której opisała własną depresję, leczoną za pomocą Prozacu, również w kontekście swej aktywności pisarskiej. Na podstawie tej książki w 2001 roku powstał film pod tym samym tytułem [37]. Natomiast książka *Prozac backlash. Overcoming the dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and other antidepressants with safe, effective alternatives*, której tytuł można przetłumaczyć jako *Atak na Prozac* zawiera wielce negatywną ocenę leków z grupy SSRI i wskazuje na niebezpieczeństwa związane z ich stosowaniem [38]. Wreszcie publikacja *Better than Prozac* mówi o nowej generacji leków psychotropowych, których wypracowanie uwzględnia osiągnięcia neurobiologii i genetyki molekularnej [39].

Oprócz wspomnianych już fluwoksaminy i fluoksetyny, trzy leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (sertralina, paroksetyna, citalopram) wprowadzono w pierwszej połowie lat 90. ubiegłego stulecia, natomiast escitalopram w 2001 roku. Leki te do tej pory stanowią najczęściej używaną grupę leków przeciwdepresyjnych. Oprócz stosowania w depresji, znalazły one szerokie zastosowanie w różnych zespołach lękowych, takich jak zespół obsesyjno-kompulsyjny, zespół lęku napadowego, zespół lęku społecznego oraz zespół lęku uogólnionego. W połowie lat dziewięćdziesiątych wprowadzono wenlafaksynę i mirtazapinę, leki o „podwójnym” działaniu, czyli podobnie jak TCA, o wpływie zarówno na układ serotonergiczny, jak i noradrenergiczny. Wenlafaksyna zapoczątkowała grupę inhibitorów wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin and*

*norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI), podczas gdy mirtazapinę określa się jako lek o akronimie NaSSA (ang. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*) [32].

Najważniejsze leki przeciwdepresyjne wdrożone już w XXI wieku to duloksetyna (2004), agomelatyna (2009) i wortioksetyna (2013). Wejściu na rynek każdego z nich towarzyszyły atrakcyjne dane firmowe o specyfice działania na określone objawy depresji oraz wyjątkowości mechanizmu farmakologicznego. Tak więc duloksetynę, lek z grupy SNRI, promowano ze względu na potencjalny efekt przeciwbólowy, agomelatynę, działającą na receptory melatonergiczne  $M_1$  i  $M_2$ , – z uwagi na wpływ na zaburzenia rytmów biologicznych i sen, a wortioksetynę, lek wieloreceptorowy, (oprócz SSRI, częściowy agonista receptorów serotonergicznym  $5-HT_{1A}$  i  $5-HT_{1B}$  oraz antagonistą receptorów  $5-HT_3$ ,  $5-HT_{1D}$  i  $5-HT_7$ ) – na możliwość korzystnego działania na funkcje poznawcze [32].

Ciekawym wydarzeniem w psychofarmakologii XXI wieku było wykazanie przeciwdepresyjnego działania ketaminy, substancji używanej dotychczas do znieczulenia oraz nadużywanej w celach rekreacyjnych. W roku 2006 ukazała się praca, w której stosując metodę podwójnie ślepej próby z użyciem placebo wykazano, że jednorazowy wlew ketaminy, antagonisty receptora glutaminergicznego NMDA, w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, powoduje szybką poprawę, a nawet całkowite ustąpienie objawów depresji [40]. Korzystne efekty wlewu ketaminy jako dodatek do leków normotymicznych wykazano u pacjentów z depresją w przebiegu CHAD [41]. W wielu badaniach stwierdzono również, że wlew ketaminy powoduje szybkie ustąpienie myśli samobójczych. W ostatnich latach opracowano preparat esketaminy w postaci donosowej i wykazano jego skuteczność dla potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej [42].

### Rozwój leków normotymicznych

Lek normotymiczny (ang. *mood stabilizer*) można zdefiniować jako skuteczny w ostrym epizodzie manii i/lub depresji oraz mający działanie profilaktyczne (zapobiegające nawrotom), udowodnione poprzez obserwację trwającą co najmniej rok. Lek taki nie powinien również powodować pogorszenia w żadnym z istotnych elementów choroby afektywnej dwubiegunowej. Nie spełniają więc takiego kryterium typowe leki przeciwpsychotyczne mające działanie depresjogenne oraz leki przeciwdepresyjne, mogące sprzyjać wystąpieniu stanów maniakalnych. Autor niniejszej pracy przedstawił w roku 2007 propozycję podziału leków normotymicznych opartą na chronologii ich wprowadzenia. Leki takie, jak lit (wprowadzony w latach 60. ubiegłego stulecia) oraz wprowadzone w latach 1970–1980 walproinian i karbamazepina uznane zostały za leki normotymiczne I generacji. W roku 1995 wykazano normotymiczne działanie atypowego leku neuroleptycznego, kłozapiny [27], a w latach późniejszych takich leków, jak olan-



zapina, kwetiapina, aripiprazol i risperidon oraz nowego leku przeciwpadaczkowego, lamotriginy. Z tego względu powyższe leki przeciwpsychotyczne oraz lamotriginę można traktować jako leki normotymiczne II generacji [13].

Lit będący pierwszym lekiem normotymicznym nadal pozostaje środkiem z wyboru dla profilaktyki nawrotów chorób afektywnych, wykazując największą skuteczność wśród wszystkich leków normotymicznych [43]. Doświadczenia z profilaktycznym stosowaniem litu przewyższają pod względem długości wszystkie leki normotymiczne. W ośrodku poznańskim opisaliśmy niedawno znakomite wyniki 50-letniego stosowania litu [44]. W 50 rocznicę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii psychiatra kanadyjski czeskiego pochodzenia Paul Grof przedstawił koncepcję *excellent lithium responders*, czyli grupę osób z CHAD, u których monoterapia litem doprowadza do całkowitego ustąpienia choroby [45]. W ośrodku poznańskim dokonano oceny odsetka tzw. *excellent lithium responders*, wykazując, że u ok. 1/3 pacjentów z CHAD, które ukończyły 10-letnią obserwację stosowania litu, w jej trakcie nie występowały nawroty choroby [46]. Istnieje szereg czynników związanych z dobrą skutecznością profilaktyczną litu m.in. umiarkowana liczba epizodów afektywnych z wyraźnymi okresami remisji między nimi, sekwencja epizodów mania-depresja-remisja, niewystępowanie szybkiej zmiany faz (ang. *rapid cycling*) oraz współchorobowości psychiatrycznej [47].

Długotrwałe stosowanie litu przynosi dodatkowe korzyści. Prawdopodobnie najważniejszą z nich jest zapobieganie samobójstwom – pod tym względem lit wykazuje najsilniejsze działanie spośród wszystkich leków normotymicznych [48]. Ponadto lit ma działanie przeciwwirusowe, zwłaszcza w odniesieniu do wirusów opryszczki [49], oraz neuroprotektoryjne, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia otępienia [50]. Szczegółowe omówienie własności psychotropowych litu zostało zawarte w książce pióra autora niniejszego artykułu [51] oraz w numerze 3/2022 niniejszego czasopisma [52].

### Leki prokognitywne

Terminem leki „prokognitywne” określa się środki poprawiające funkcje poznawcze (od łacińskiego czasownika *cognosco* – poznaję). Używany był również termin „leki notropowe” od greckich słów *nous* – rozum i *trepein* – skierować, który w roku 1972 zaproponował rumuński badacz Corneliu Giurgea (1923–1995). Leki prokognitywne obejmują wiele grup środków, w tym substancje stosowane dla poprawy pamięci i skuteczności nauki, używane również przez osoby zdrowe, jak również środki stymulujące, podawane w narkolepsji oraz zespole deficytu uwagi z nadruchliwością (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* – ADHD). Do pierwszej grupy należy piracetam, zsyntetyzowany przez Giurgea w roku 1964. Do dziś jest on szeroko stosowany, np. przez studentów, w celu poprawy zdolności uczenia się. Mechanizm działania piracetamu jest prawdopodobnie związany z jego wpływem na układ glutaminergiczny i cholinergiczny.

Do środków prokognitywnych zalicza się też substancje poprawiające krążenie mózgowe, takie jak winpocetyna, nicergolina i nimodypina oraz leki ziołowe, m.in. otrzymany z miłorzębu japońskiego (*Ginkgo Biloba*) [53].

Wśród leków stymulujących stosowanych w leczeniu narkolepsji i hipersomnii najważniejszy jest modafinil, wprowadzony w roku 1994. Mechanizm działania modafinilu polega prawdopodobnie na jego działaniu na układ dopaminergiczny (inhibitor transportera dopaminy) i struktury mózgowe związane z czuwaniem. W leczeniu ADHD od wielu lat używany jest metyfenidat oraz pochodne amfetaminy, a roku 2002 wprowadzona została atomoksetyna będąca inhibitorem transportera noradrenaliny [53].

Istotne znaczenie miało wprowadzenie w latach 90. ubiegłego wieku środków mogących modyfikować przebieg choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease* – AD). Chodzi tutaj głównie o leki działające na układ cholinergiczny, powodujące wzmożenie aktywności tego układu poprzez hamowanie enzymu esterazy acetylocholinowej i stymulację receptorów muskarynowych. Pierwszym takim lekiem była tauryna, która po kilku latach została wycofana z powodu objawów ubocznych. Natomiast leki wprowadzone po taurynie, takie jak donepezyl, riwastigmina i galantamina są z powodzeniem stosowane do chwili obecnej. Były to pierwsze środki, które mogą spowalniać dynamikę przebiegu AD [54]. W roku 2003 do leczenia tej choroby została wprowadzona memantyna, której głównym mechanizmem działania jest blokowanie receptorów glutaminergicznych NMDA. U wielu chorych z AD stosuje się obecnie leczenie skojarzone za pomocą memantyny i inhibitorów esterazy acetylocholinowej (głównie donepezilu), przy czym najlepsze efekty uzyskuje się przy rozpoczęciu leczenia we wczesnym stadium choroby. W ostatnich latach w leczeniu choroby Alzheimera testowane są substancje o charakterze przeciwciał monoklonalnych mających zapobiegać gromadzeniu się amyloidu beta, substancji o istotnym znaczeniu w patogenezie tej choroby [53].

### **Psychofarmakologia w początku lat 20. obecnego stulecia**

Nasuwa się więc pytanie, gdzie jesteśmy, jeśli chodzi o psychofarmakologię na początku lat 20. obecnego wieku i jakie są perspektywy rozwoju tej dziedziny. Psychofarmakologia niewątpliwie w sposób radykalny zmieniła oblicze nie tylko psychiatrii, ale medycyny w ogóle, a jej właściwe stosowanie pozwala na osiągnięcie dobrych efektów terapeutycznych u większości pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. W naszym kraju ukazała się ostatnio książka *Psychofarmakologia kliniczna*, która może stanowić istotny przewodnik w tym zakresie [55]. Jednak, jak w każdej dziedzinie medycyny, zawsze pozostaje odsetek chorych, u których efekty leczenia są z różnych względów niezadowalające. Stanowi to impuls do dalszego rozwoju psychofarmakologii oraz poszukiwania nowych środków i metod leczenia.

Jak dotychczas, najważniejszym kierunkiem rozwoju psychofarmakologii jest opracowanie leków, których profil farmakologiczny stanowi konfigurację odpowiedniego działania na neuroprzekazniki mózgowie mające udział w patogenezie danej choroby. Mimo wielkiej kumulacji wiedzy na temat czynności mózgu działanie większości leków psychotropowych można nadal interpretować w kontekście ich wpływu na neuroprzekazniki mózgowie (ich podtypy, receptory, transportery itp.). Wśród leków przeciwpsychotycznych dotyczy to ich działania głównie na układ dopaminergiczny, jak również serotonergiczny. Jest to nadal uwzględniane m.in. przy wprowadzaniu nowych leków przeciwpsychotycznych, np. lumateperonu. Istnieją też próby testowania leków przeciwpsychotycznych działających głównie na układ glutaminergiczny (preparat LY2140023), serotonergiczny (pimavanseryna) oraz cholinergiczny (ksanomelina-trospium) [56]. Profil leków przeciwdepresyjnych można z kolei wyjaśniać w kontekście ich wpływu na mózgową serotoninę i katecholaminy (noradrenalinę i dopaminę), a efekt przeciwdepresyjny ketaminy – działaniem na układ glutaminergiczny. Dotychczasowe leki stosowane w chorobie Alzheimera oddziałują na układ cholinergiczny lub glutaminergiczny. Nowym nurtem rozwoju byłoby zaprojektowanie środków związanych z nie-neuroprzekaznikowymi mechanizmami patogenetycznymi choroby, np. zaburzeniami neuroplastyczności, układu odpornościowego czy osi stresu. Nadal mało jest interpretacji działania leków psychotropowych opartej na takich procesach patogenetycznych. Przykładem tego może być np. wiązanie efektu leków przeciwdepresyjnych z ich pobudzającym wpływem na neurogenezę w OUN [57] lub leków stosowanych w chorobie Alzheimera z wpływem na białko amyloidowe [53]. Można oczekiwać, że w przyszłości w tym celu przydatne będą również informacje uzyskane z badań genetyczno-molekularnych.

### Środki psychodeliczne i im podobne jako leki psychotropowe

Termin „psychodeliczny” pochodzi od greckich słów *psyche* – dusza i *delos* – widoczny, czyli oznacza „ukazujący duszę”. Środki psychodeliczne stanowią grupę substancji psychoaktywnych wywołujących zmiany percepcji, sposobu myślenia i odczuwania emocji. Stosowane były od starożytności w celach rytualnych i leczniczych. Dotyczy to na przykład wyciągu z kaktusa „pejotl”, zawierającego meskalinę, jak również otrzymywanych z różnych grzybów psylocybiny czy napoju „ayahuasca”, których głównym składnikiem jest dimetylotryptamina (DMT). Nowoczesnym psychodelikiem jest dietylamid kwasu lizergowego (*lysergic acid diethylamide* – LSD), wynaleziony w 1943 roku przez szwajcarskiego chemika Alberta Hofmanna (1906–2008). Mechanizm działania powyższych substancji polega głównie na ich agonistycznym wpływie na receptory serotoninowe, zwłaszcza na receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Próby ich terapeutycznego używania, zwłaszcza LSD, czynione były w latach 60. ubiegłego stulecia, ale później z różnych względów ich zaniechano. W ostatniej dekadzie nastąpił wzrost zainteresowania sto-

sowaniem tych środków w leczeniu psychiatrycznym. Na taką możliwość, głównie w odniesieniu do terapii depresji, wskazała Krystyna Gołębiewska w artykule opublikowanym w niedawnym numerze „Nauki” [58].

Najwięcej badań własności psychotropowych środków psychodelicznych dotyczy syntetycznej psylocybiny. Ostatnia analiza wykazała terapeutyczne działanie psylocybiny w różnych zaburzeniach psychicznych: depresji, zaburzeniach lękowych i uzależnieniach. Efekt podawania psylocybiny (najczęściej w 1–3 kolejnych dawkach) był bardzo szybki i utrzymywał się przez wiele tygodni. Podawanie psylocybiny odbywało się zwykle w kontekście postępowania psychoterapeutycznego, co określono jako psychoterapia wspomagana zastosowaniem psylocybiny (*psylocybin-assisted treatment*). Po zastosowaniu psylocybiny u pacjentów występowała większa elastyczność (*flexibility*) w zakresie procesów poznawczych i psychologicznych umożliwiającą zaangażowanie się w nowe formy aktywności, co mogło być związane z postępowaniem psychologicznym przed sesją z psylocybiną [59, 60]. W odniesieniu do takich środków wprowadzono ostatnio pojęcie „psychoplastogen”, oznaczające substancję pobudzającą plastyczność synaptyczną w ośrodkowym układzie nerwowym [61].

Jako atypowy środek psychodeliczny, mający nieco inny mechanizm działania niż wymienione powyżej klasyczne psychodeliki, może być uznana 3,4-metylenodioksy-metamfetamina (MDMA), znana również pod nazwą „Ecstasy”. Została ona zsyntetyzowana po raz pierwszy w 1912 roku w laboratoriach niemieckiej firmy Merck, a od lat 70. ubiegłego stulecia jest używana w celach rekreacyjnych. Lat 70. tegoż stulecia sięgają również próby jej stosowania terapeutycznego, natomiast uległy one znacznej intensyfikacji w XXI wieku. W celach leczniczych MDMA, podobnie jak psylocybina, stosowana jest jako wspomaganie postępowania psychoterapeutycznego (*MDMA-assisted psychotherapy*). Jej próby zastosowania w leczeniu zaburzenia stresowego pourazowego (ang. *Posttraumatic Stress Disorder* – PTSD) zwykle w 1–3 dawkach wykazały, że substancja ta redukuje reakcję na bodźce prowokujące lęk, przez co umożliwia konfrontację z traumatycznymi wspomnieniami. Jednocześnie indukuje otwartość i zachowania prospołeczne, przez co istotnie wzmacnia relację terapeutyczną, co przekłada się na jej skuteczność w redukcji objawów i uzyskiwaniu remisji. Niektórzy traktują tę substancję jako „empatogen” (środek pobudzający empatię) lub „entaktogen” (środek pobudzający odczuwanie wewnętrzne, *en* – gr. wewnętrzny, *tactus* – łac. dotykany) [62].

Wśród substancji zażywanych w celach rekreacyjnych należy też wspomnieć o kannabinoidach stanowiących jedno z najczęściej stosowanych środków psychoaktywnych. Dwa podstawowe komponenty konopi *Cannabis sativa* obejmują delta-9-tetrahydrokannabinol (*tetrahydrocannabinol* – THC) oraz kannabidiol (*cannabidiol* – CBD). Pierwszy z nich jest odpowiedzialny za właściwości psychotomimetyczne i uzależniające wynikające z wiązania się z receptorami kannabinoidowymi CB1 (*cannabinoid receptor 1*)

i CB2 w ośrodkowym układzie nerwowym. Natomiast CBD nie wiąże się z receptorami kanna-binoidowymi i nie posiada własności euforycznych i psychotomimetycznych. Badania kliniczne wskazują na możliwy efekt przeciwpsychotyczny CBD u chorych na schizofrenię, gdy substancja jest stosowana w postaci monoterapii lub dodawana do prowadzonego leczenia przeciwpsychotycznego [63]. Mechanizm działania przeciwpsychotycznego CBD jest prawdopodobnie związany z zahamowaniem rozkładu endogennego kannabinoidu, anandamidu, który wpływa na aktywację receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub>. Ostatnie badania mogą również wskazywać na przydatność CBD w leczeniu uzależnienia alkoholowego oraz uzależnienia od kokainy, zwłaszcza w zakresie redukcji „głodu” substancji. Może to mieć związek z efektem przeciwlękowym CBD oraz jego hamującym wpływem na rekonsolidację wspomnień związanych z uprzednim zażyciem danej substancji [64].

### Rola psychoterapii

W epoce współczesnej psychofarmakoterapii nastąpił również znaczny rozwój metod psychoterapeutycznych. Prawdopodobnie największe znaczenie dla psychiatrii ma terapia poznawczo-behawioralna, której twórca Aaron Beck odszedł w roku 2021 w wieku 100 lat. Początkowo miała ona główne zastosowanie dla terapii depresji, ale w dalszych latach, przy jej dynamicznym rozwoju, rozszerzyło się to na wiele innych schorzeń. Stało się tak w szczególności dzięki powstaniu tzw. trzeciej fali terapii behawioralnych i poznawczych [65]. Wprowadzono też wiele metod specyficznych dla poszczególnych zaburzeń, czego przykładem może być np. terapia interpersonalna i rytmów społecznych (ang. *Interpersonal and Social Rhythm Therapy*) dla leczenia CHAD. Jednak wielu doświadczonych psychoterapeutów stosuje podejście eklektyczne, dostosowując rodzaj najlepszej metody psychoterapeutycznej dla określonego pacjenta.

Farmakoterapia i psychoterapia w leczeniu zaburzeń psychicznych stanowią metody komplementarne i wzajemnie się wspomagające. U każdego pacjenta podstawowe znaczenie ma postępowanie psychoedukacyjne wskazujące na ewentualne korzyści z odpowiedniego stosowania leków psychotropowych. Psychoterapia w istotny sposób wzmacnia skuteczność farmakoterapii, aczkolwiek u większości pacjentów nie jest w stanie jej całkowicie zastąpić. Przykładem komplementarności tych dwóch metod jest np. *entourage* stosowania psylocybiny w leczeniu depresji [60].

### Współczesne kontrowersje dotyczące leków przeciwdepresyjnych

Od co najmniej trzech dekad nie ustają kontrowersje odnośnie do leczenia depresji i skuteczności leków przeciwdepresyjnych. Można uznać, że stanowią one istotny „hot topic” współczesnej psychofarmakologii i są szeroko obsługiwane przez media. A wed-

ług prognoz Światowej Organizacji Zdrowia w 2030 roku depresja może być najczęstszą chorobą występującą na świecie.

Po omówionych już polemikach na temat Prozacu należy wspomnieć o trzech książkach, które ukazały się w latach 2009–2010. W pierwszej z nich *The emperor's new drugs. Exploding the antidepressant myth* Irving Kirsch podważa wyniki badań nad lekami przeciwdepresyjnymi, w większości których, według niego, nie stwierdzono istotnej ich przewagi nad placebo, co wykazała m.in. jego metaanaliza [66]. W książce *Manufacturing depression. The secret history of a modern disease* Gary Greenberg wskazuje na znaczenie rozpoznawania depresji i stosowania leków przeciwdepresyjnych jako główny czynnik socjalnego sukcesu psychiatrii w ostatnich latach [67]. Wreszcie, w publikacji *Anatomy of an epidemics. Magic bullets, psychiatric drugs, and the astonishing rise of mental illness in America* Robert Whitaker zwraca uwagę, że w następstwie rozwoju diagnostyki psychiatrycznej i psychofarmakologii liczba osób z zaburzeniami psychicznymi uległa w USA podwojeniu w ciągu 20 lat [68]. Wybitni psychiatrzy europejscy napisali komentarz do tych książek, wskazując, że nie reprezentują one rzetelnej wiedzy naukowej, natomiast powodują dezinformację opinii publicznej [69].

Z kolei ostatnio olbrzymi oddźwięk medialny wywołała praca napisana pod przewodnictwem angielskiej psychiatry Joanny Moncrieff, opublikowana w lipcu 2022 roku w prestiżowym czasopiśmie „Molecular Psychiatry”. Autorzy pracy wskazują, że nie ma dowodów na istotne znaczenie przekąźnictwa serotoninowego w patogenezie depresji, jak również na skuteczność terapeutyczną leków przeciwdepresyjnych działających na układ serotoninowy [70].

Już w lipcu 2022 roku w portalu Wirtualna Polska podano, że ogłoszono przełomowe wyniki badań obalające serotoninową teorię depresji i podważające możliwości jej leczenia za pomocą leków wpływających na układ serotonergiczny. W odpowiedzi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zwrócono uwagę, że tzw. serotoninowa teoria depresji była tylko pewnym elementem rozwoju wiedzy na temat patogenezy zaburzeń psychicznych, a wiązanie rozwoju zaburzeń depresyjnych tylko z niskim stężeniem serotoniny jest niedopuszczalnym uproszczeniem. Natomiast terapeutyczne działanie leków przeciwdepresyjnych doświadczają miliony osób, u których są one stosowane. A przy upowszechnianiu artykułów na temat depresji należy pamiętać, że jest to stan związany z olbrzymim cierpieniem osób ją przeżywających, jak i ich bliskich, oraz że depresja, w związku z ryzykiem samobójczym, jest chorobą zagrażającą życiu. Terapeutyczne działanie leków przeciwdepresyjnych związane jest m.in. z wpływem na neuroplastyczność mózgu, tolerancję na stres i przetwarzanie negatywnych bodźców z otoczenia, a tylko w niektórych z tych procesów uczestniczy układ serotonergiczny. Nie ma absolutnie żadnego powodu, aby podawać w wątpliwość skuteczność i bezpieczeństwo leków

przeciwdepresyjnych, m.in. z grupy SSRI, ponieważ potwierdzają to zarówno liczne badania, jak i po prostu praktyka kliniczna.

Dyskusja na ten temat zarówno w Polsce, jak i na świecie trwa do chwili obecnej. Wypowiadają się celebryci, najczęściej przeciwni stosowaniu leków w depresji, natomiast chętni do zażywania środków psychodelicznych, o których ponoć słyszeli wiele dobrego. Ale jednocześnie wiele znanych osób dokonuje *acting out*-u dotyczącego własnej depresji i skuteczności terapeutycznej leków przeciwdepresyjnych. W bieżącym roku ukazały się w naszym kraju już dwie książki na ten temat [71, 72]. Ciąg dalszy nastąpi...

### Piśmiennictwo

- [1] Cade J.F.K. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. Med. J. Aust. 1949; 36: 349–352.
- [2] Delay J., Deniker P., Harl J.-M. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective*. Ann. Méd.-Psychol. 1952; 110: 112–131.
- [3] Charpentier P., Gailliot P., Jacob R., et al. 1952. *Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phénothiazines substituées*. Comptes Rendus Acad. Sci. 1952; 235: 59–60
- [4] Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. *Un nouveau stabilisateur neuro-vegetatif, le 4560 RP*. Presse Med. 1952; 60: 206–208.
- [5] Kline N. *Clinical experience with iproniazid*. J. Clin. Exp. Psychopathol 1958; 19: (suppl) 72–78.
- [6] Kuhn R. *Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355)*. Schw. Med. Wschr. 1957; 87: 1135–1140.
- [7] Sternbach L.H. *The benzodiazepine story*. J. Med. Chem. 1979; 22: 1–7.
- [8] Hartigan G.P. *The use of lithium salts in affective disorders*. Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
- [9] Baastrup P.C. *The use of lithium in manic-depressive psychoses*. Compreh. Psychiatry 1964; 5: 396–408.
- [10] Schou M., Thompsen K. *Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders*. [W:] *Lithium Research and Therapy*. Johnson F.N. (red.), Academic Press, London, 1975: 63–84.
- [11] Lambert P.A., Borselli S., Marcou G., Bouchardy M., Cabrol G. *Action thymorégulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-dépressive*. Ann. Med. Psychol. 1971; 2: 442–447.
- [12] Okuma T., Kishimoto A., Inue K. *Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis*. Folia Psychiatr. Neurol. Japn. 1973; 27: 283–297.
- [13] Rybakowski J.K. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol 2007; 10: 709–711.
- [14] Carlsson A., Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. 1963; 20: 140–144.
- [15] Divry P., Bobon J., Collard J., Pinchard A., Nois E. *Etude et expérimentations cliniques du*

- R 1625 ou halopéridol, nouveau neuroleptique et "neurodysleptique". Acta Neurol. Psychiatr. Belg. 1959; 59: 337–366.*
- [16] Van Rossum J.M. *The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs.* J. Pharm. Pharmacol. 1966; 160: 492–494.
- [17] Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., Wong K. *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors.* Nature 1976; 261: 717–719.
- [18] Schildkraut J.J. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence.* Am. J. Psychiatry 1965; 122: 509–522.
- [19] Bunney W.E. *The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders.* Psychopharmacol Commun. 1975; 1: 599–609.
- [20] Coppen A. *Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes.* Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1969; 72: 173–180.
- [21] Lapin I.P., Oxenkrug G.F. *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect.* Lancet 1969; 7586: 132–136.
- [22] Lassen N. *Die Geschichte der Thioxanthene.* [W:] *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit.* Red. Linde O.K., Tilia Verlag. Mensch und Medizin, Klingenmünster, 1988, 170–183.
- [23] Justin-Besançon L. *Die Benzamide – Entdeckung und Entwicklung in der Psychiatrie.* [W:] *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit.* Red. Linde O.K., Tilia Verlag. Mensch und Medizin, Klingenmünster, 1988, 349–371.
- [24] Stille G., Fischer-Cornelssen. *Die Entwicklung von Clozapin (Leponex) – ein Mysterium?* [W:] *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit.* Red. Linde O.K., Tilia Verlag. Mensch und Medizin, Klingenmünster, 1988, 333–348.
- [25] Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine.* Arch. Gen. Psychiatry. 1988; 45: 789–796.
- [26] Meltzer H.Y. *The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine.* Br. J. Psychiatry Suppl. 1992; 17: 22–29.
- [27] Zarate C.A., Tohen M., Banov M.D., Weiss M.K., Cole J.O. *Is clozapine a mood stabilizer?* J. Clin. Psychiatry 1995; 56: 108–112.
- [28] Siwek M., Wojtasik-Bakalarz K. *Leki przeciwpsychotyczne.* [W:] *Psychofarmakologia kliniczna.* Red. Rybakowski J. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 2022, 109–175.
- [29] Rybakowski J.K. *Application of antipsychotic drugs in mood disorders.* Brain Sciences 2023; 13: 414.
- [30] Fagius J., Osterman P.O., Sidén A., Wiholm B.E. *Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1985; 48: 65–69.
- [31] Jaracz J., Rybakowski J. *Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny.* Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2006; 22: 167–175.
- [32] Rybakowski J. *Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii.* Część III. Psychofarmakologia. Psychiatr. Pol. 2020; 54: 845-864.
- [33] Kramer P.D. *Listening to Prozac.* Penguin Books, New York, 1993.
- [34] Kramer P.D. *Wysłuchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji.* Jacek Santorski & Co, Warszawa, 1995.
- [35] Breggin P.R., Breggin G.R. *Talking Back To Prozac: What Doctors Aren't Telling You About Today's Most Controversial Drug.* St. Martins Press, New York, 1995.



- [36] Norden M.J. *Beyond Prozac*. Harper Collins, New York, 1995.
- [37] Wurzel E. *Prozac Nation. Young and Depressed in America*. Quartet Books, London, 1996.
- [38] Glenmullen J. *Prozac Backlash: Overcoming the Dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and Other Antidepressants with Safe, Affective Alternatives*. Simon & Schuster, New York, 2001.
- [39] Barondes S.H. *Better than Prozac. Creating the Next Generation of Psychiatric Drugs*. Oxford University Press. New York, 2003.
- [40] Zarate C.A. Jr, Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A. i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 856–864.
- [41] Rybakowski J.K., Permoda-Osip A., Bartkowska-Sniatkowska A. *Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2017; 21: 99–103.
- [42] Jawad M.Y., Di Vincenzo J.D., Ceban F., Jaber S., Lui L.M.W., Gillissie E.S. i wsp. *The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. Expert Opin. Drug Saf. 2022; 21: 841–852.
- [43] Kessing L.V., Bauer M., Nolen W.A., Severus E., Goodwin G.M., Geddes J. *Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies*. Bipolar Disord. 2018; 20: 419–431.
- [44] Ferensztajn-Rochowiak E., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J.K. *Ultra-long-term lithium administration: all important matters and a case report of successful 50-year lithium treatment*. Braz. J. Psychiatry 2021; 43: 407–413.
- [45] Grof P. *Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis*. [W:] *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Birch N.J., Gallicchio V.S., Becker R.W. (red.) Weidner Publishing Group, Cheshire, Connecticut, 1999: 36–51.
- [46] Rybakowski J.K., Chłopocka-Woźniak M., Suwalska A. *The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s*. Bipolar Disord. 2001; 3: 63–67.
- [47] Rybakowski J.K., Ferensztajn-Rochowiak E. *Updated perspectives on how and when lithium should be used in the treatment of mood disorders*. Expert Rev. Neurother. 2023 Feb 21: 1–11. doi: 10.1080/14737175.2023.2181076. Online ahead of print.
- [48] Lewitzka U., Severus E., Bauer R., Ritter P., Müller-Oerlinghausen B., Bauer M. *The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review*. Int. J. Bipolar Disord. 2015; 3: 32.
- [49] Rybakowski J.K., Amsterdam J.D. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections*. Lithium 1991; 2: 43–47.
- [50] Rybakowski J.K., Suwalska A., Hajek T. *Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect*. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 194–199.
- [51] Rybakowski J. *Lit – niezwykle lek w psychiatrii*. Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2019.
- [52] Rybakowski J. *Jon litu – niezwykle środek psychotropowy*. Nauka 2022; 3: 25–40.
- [53] Rybakowski J. *Rys historyczny psychofarmakologii klinicznej*. [W:] *Psychofarmakologia kliniczna*. Rybakowski J. (red.), Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 2022, str. 3–20.
- [54] McGlennon B.M., Dynan K.B., Passmore A.P. *Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 48: 471–480.

- [55] Rybakowski J. (red.) *Psychofarmakologia kliniczna*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 2022.
- [56] Rybakowski J. *Sześćdziesiąt lat historii mechanizmu dopaminergicznego leków przeciwpsychotycznych*. Farmakot. Psychiatr. Neurol. 2023; 39 (w druku).
- [57] Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S. i wsp. *Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants*. Science. 2003; 301: 805–809.
- [58] Gołębiewska K. *Psychodeliki – lepsza alternatywa leczenia depresji*. Nauka 2021; 4: 93–104.
- [59] Van Amsterdam J., van den Brink W. *The therapeutic potential of psychocytin: a systematic review*. Expert Opin. Drug Saf. 2022 Mar 2:1–8. doi: 10.1080/14740338.2022.2047929. Online ahead of print.
- [60] Gukasyan N., Davis A.K., Barrett F.S., Cosimano M.P., Sepeda N.D., Johnson M.W. i wsp. *Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up*. J. Psychopharmacol. 2022; 36: 151–158.
- [61] Olson D.E. *Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics*. J. Exp. Neurosci. 2018; 12: 1–4.
- [62] Kozera K., Cichoń L., Wilczyński K.M., Janas-Kozik M. *MDMA – nadzieje i obawy związane z zastosowaniem w terapii zaburzeń psychicznych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2020; 36: 187–204.
- [63] McGuire P., Robson P., Cubala W.J., Vasile D., Morrison P.D., Barron R. i wsp. *Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial*. Am. J. Psychiatry 2018; 175: 225–231.
- [64] Kessler F.H., von Diemen L., Ornell F., Sordi A.O. *Cannabidiol and mental health: possibilities, uncertainties, and controversies for addiction treatment*. Braz. J. Psychiatry 2021; 43: 455–457.
- [65] Hayes S.C., Hofmann S.G. *“Third-wave” cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process-based approach to intervention in psychiatry*. World Psychiatry. 2021; 20: 363–375.
- [66] Kirsch I. *The Emperor’s New Drugs. Exploding the Antidepressant Myth*. The Bodley Head, London, 2009.
- [67] Greenberg G. *Manufacturing Depression. The Secret History of a Modern Disease*. Bloomsbury Publishin Plc. London–New York, 2010.
- [68] Whitaker R. *Anatomy of An Epidemics. Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. Broadway Paperbacks, New York, 2010.
- [69] Fountoulakis K.N., Hoschl C., Kasper S., Lopez-Ibor J., Möller H.-J. *The media and intellectuals’ response to medical publications: the antidepressants’ case*. Ann. Gen. Psychiatry 2013; 12: 11.
- [70] Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T., Amendola S., Hengartner M.P., Horowitz M.A. *The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence*. Mol. Psychiatry. 2022 Jul 20. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0. Online ahead of print.
- [71] Serafin M., Siekielski M. *Jest OK. To dlaczego nie chcę żyć?* Wydawnictwo Agora, Warszawa, 2023.
- [72] Dłużewska E. *Jak płakać w miejscach publicznych*. Wydawnictwo Znak, Kraków 2023.

### **Psychofarmakologia – Quo vadis?**

Psychofarmakologia jest dziedziną wiedzy na temat leków, które w sposób specyficzny działają terapeutycznie na określone objawy psychopatologiczne, takie jak np. psychoza, depresja, mania czy lęk. Narodziny współczesnej psychofarmakologii zwiastuje praca australijskiego psychiatry Johna Cade'a z 1949 roku opisująca terapeutyczne działanie litu w stanie maniakalnym oraz artykuł psychiatrów francuskich z roku 1952 dokumentujący leczniczy wpływ chlorpromazyny na objawy psychotyczne. W niniejszym artykule omówiono rozwój leków przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych, normotymicznych (zapobiegających nawrotom w chorobach afektywnych), anksjolitycznych (przeciwłękowych) i prokognitywnych (poprawiających funkcje poznawcze). Na podstawie chronologii wprowadzania do leczenia psychiatrycznego oraz przejawianego spektrum terapeutycznego wśród leków przeciwpsychotycznych można obecnie wyróżnić trzy generacje, natomiast dwie generacje leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. Mimo wielkiej kumulacji wiedzy na temat czynności mózgu, działanie większości leków psychotropowych można nadal interpretować w kontekście ich wpływu na neuroprzebieżniki mózgowie (ich podtypy, receptory, transportery itp.) dotyczące układu dopaminergicznego, serotonergicznego, noradrenergicznego, glutaminergicznego i cholinergicznego. W pracy przedstawiono również kierunki dalszego rozwoju współczesnej psychofarmakologii, możliwości zastosowania środków psychodelicznych i im podobnych jako leków psychotropowych, jak również znaczenie postępowania psychoterapeutycznego w kontekście psychofarmakologii. Na zakończenie przedstawiono istniejące od trzech dekad kontrowersje na temat leczenia depresji i stosowania leków przeciwdepresyjnych. Temat ten zyskuje ostatnio wielki oddźwięk medialny również w naszym kraju.

**Słowa kluczowe:** psychofarmakologia, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne, leki normotymiczne, leki anksjolityczne, leki prokognitywne

### **Psychopharmacology – Quo Vadis?**

Psychopharmacology is the field of knowledge concerning drugs acting specifically on distinct psychopathological symptoms such as e.g. psychosis, depression, mania, anxiety, etc. The birth of contemporary psychopharmacology was heralded by a paper by Australian psychiatrist, John Cade, in 1949, describing the therapeutic action of lithium in mania and a paper by French psychiatrists from 1952 demonstrating the therapeutic action of chlorpromazine on psychotic symptoms. Here, the development of antipsychotic, antidepressive, mood-stabilizing (preventing affective recurrences), anxiolytic and pro-cognitive drugs is outlined. Based on the chronology of their introduction into psychiatric treatment and the therapeutic spectrum, three generations of antipsychotic drugs can be distinguished, and two antidepressive and mood-stabilizing drugs. Despite a great accumulation of knowledge on brain function, the mechanism of the majority of psychotropic drugs can be interpreted by their effect on brain neurotransmitters (subtypes, receptors, transporters) such as dopamine, serotonin, noradrenaline,

glutamate, and acetylcholine. In the paper, the directions of the development of psychopharmacology, the possibilities of using psychedelics and the like as psychotropic drugs, and the role of psychotherapy in pharmacological context are delineated. Finally, the ongoing controversies on antidepressant drugs, increasing for three decades, are presented, achieving a great media reaction, also in Poland.

**Key words:** psychopharmacology, antipsychotic drugs, antidepressant drugs, mood-stabilizing drugs, anxiolytic drugs, pro-cognitive drugs