

Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii. Część III: psychofarmakologia

A half-century of participant observation in psychiatry. Part III: psychopharmacology

Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych,
Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

Summary

The third part of the triptych of my 50-year activity in psychiatry is about psychopharmacology. This way of treatment changed the picture of contemporary psychiatry. The introduction of neuroleptic (antipsychotic) drugs and tricyclic antidepressants in the 1950s resulted in a therapeutic revolution and contributed to the 'medicalization' of psychiatry and its therapeutic similarity to other non-surgical specialties. A discovery of prophylactic lithium activity in the 1960s initiated the mood-stabilizing drugs. During the last half-century, the most dynamic was the 1990s when most antipsychotic and antidepressant drugs of the so-called new generation were introduced. The twenty-first century marks a debut of next antidepressant and antipsychotic drugs, some of the latter having long-acting injectable preparations. An interesting event was a demonstration of the antidepressant activity of ketamine. My research domain in psychopharmacology was lithium treatment of affective illnesses. Lithium makes the topic of many papers I authored, more than 150 of them are in the PubMed database. Many clinical and research aspects related to lithium administration have been reported as first in Polish literature and some are pioneering in the world. Recently, I wrote the book *Lithium – the amazing drug in psychiatry* which has also its English version. I have carried much research on antidepressant drugs, pharmacotherapy of treatment-resistant depression, and mood-stabilizing drugs for which I proposed a modern classification. I participated in European projects EUFEST and OPTIMISE on the optimization of using antipsychotic drugs in schizophrenia. I also performed much research on the antidepressant effect of ketamine and electroconvulsive therapy.

Słowa klucze: psychofarmakologia

Key words: psychopharmacology

Psychofarmakologia ostatniego półwiecza

Wprowadzenie w latach 50. XX wieku leków neuroleptycznych (przeciwpowrotnych) [1] i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [2] spowodowało rewolucję terapeutyczną w psychiatrii. Przyczyniło się do jej „medykalizacji”, dzięki czemu zbliżyła się ona w zakresie leczenia do innych niezabiegowych specjalności medycznych. Początek mojej pracy w psychiatrii, czyli lata 70. XX wieku, to czas regularnego już stosowania przez psychiatrów leków neuroleptycznych w schizofrenii i manii oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w depresji.

Mechanizm terapeutycznego działania tych leków interpretowano w kontekście „neuroprzekaznikowym”. Działanie przeciwpowrotne było postrzegane jako zmniejszenie aktywności układu dopaminergicznego; później okazało się, że chodzi tu głównie o blokowanie receptorów dopaminergicznych typu D2. W 1963 roku psychofarmakolog z Göteborga Arvid Carlsson (1923–2018) po raz pierwszy wskazał, że z działaniem leków przeciwpowrotnych związany jest układ dopaminergiczny [3]. Za całokształt badań nad dopaminą, również w kontekście leków neuroleptycznych, badacz ten otrzymał w roku 2000 Nagrodę Nobla. Mechanizm działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych upatrywano we wzmożeniu neuroprzekaznictwa noradrenergicznego i serotonergicznego, związanego z blokowaniem wychwytu zwrotnego tych neuroprzekazników z przestrzeni synaptycznej. Wybitny polski psychofarmakolog Jerzy Vetulani (1936–2017), pracujący w latach siedemdziesiątych na Uniwersytecie Vanderbilta w Nashville, wysunął również hipotezę, że działanie przeciwdepresyjne związane jest z reakcją adaptacyjną receptorów noradrenergicznych (tzw. down-regulacją receptorów beta) komórek nerwowych występującą dopiero po pewnym czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych [4].

Na przełomie lat 60. i 70. XX wieku badacze hiszpańscy zapoczątkowali stosowanie klomipraminy, jednego z trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych o dominującym działaniu na układ serotonergiczny, w zespołach obsesyjno-kompulsyjnych [5]. Badaniom tym przewodził Juan José López-Ibor Aliño (1941–2015), późniejszy prezes Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego (w latach 1999–2002). W tym samym czasie wykazano również terapeutyczne działanie pierwszego trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego, imipraminy, w zespole lęku napadowego. Główne zasługi na tym polu położył Donald Klein (1928–2019), nazywany przez niektórych „ojcem psychofarmakologii amerykańskiej”, będący również twórcą teorii patogenetycznej tego zaburzenia (zwanej *suffocation false alarm theory*) [6].

W 1949 roku australijski psychiatra John Cade (1912–1980) wykazał terapeutyczne działanie litu w stanach maniakałnych [7]. Natomiast na początku lat 60. XX wieku pojawiły się prace wskazujące na możliwość zapobiegania przez lit nawrotom chorób afektywnych. Ich autorami byli psychiatra brytyjski Geoffrey (Toby) Hartigan (1917–1968) [8] oraz psychiatra duński Poul Christian Baastrup (1918–2002) [9]. W 1967 roku psychiatrzy duńscy Poul C. Baastrup i Mogens Schou podsumowali doświadczenia stosowania litu przez dłuższy okres (średnio 6 lat) na dużej grupie 88 pacjentów z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową. Kryterium porównawczym była długość pozostawania w stanie zaburzonego nastroju (manii lub depresji). Re-

zultaty pracy pokazały, że średnia długość zaburzeń nastroju w ciągu roku w trakcie stosowania litu była ponad 6-krotnie mniejsza niż przed stosowaniem litu. Wynikało z tego z dużym prawdopodobieństwem, że lit może wywierać korzystne działanie profilaktyczne na przebieg chorób afektywnych [10].

Wkrótce ukazał się jednak wielce krytyczny wobec badań nad litem artykuł, który opublikowany został w prestiżowym czasopiśmie medycznym „Lancet” i nosił znamieny tytuł: *Prophylactic lithium: Another therapeutic myth? (Właściwości profilaktyczne litu: jeszcze jeden mit terapeutyczny?)*, a jego autorami byli psychiatrzy brytyjscy Barry Blackwell i Michael Shepherd. Wyrażali oni wątpliwość co do wyników uzyskanych przez badaczy duńskich i przedstawili wymóg badań za pomocą metody podwójnie ślepej próby [11].

Postulat ten został spełniony w latach 1970–1973, kiedy to w Danii, Wielkiej Brytanii i USA przeprowadzono osiem badań kontrolowanych z zastosowaniem placebo dotyczących skuteczności profilaktycznej litu. Analiza wszystkich prac wykazała, że nawroty manii lub depresji wystąpiły średnio u 30% pacjentów stosujących lit, natomiast u 70% chorych otrzymujących placebo [12]. Pierwszym autorem tej analizy jest wspomniany już Mogens Schou (1918–2005), najwybitniejszy badacz stosowania litu drugiej połowy XX wieku. W latach 70. XX wieku stosowanie litu w ramach profilaktyki nawrotów chorób afektywnych w wielu krajach zaczęło wzrastać, osiągając swój szczyt na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych.

Działanie litu zapobiegające nawrotom afektywnym określa się jako normotymiczne, czyli stabilizujące nastrój (*mood-stabilizing*). Na przełomie lat 60. i 70. XX wieku pojawiły się również doniesienia na temat możliwości normotymicznego działania leków przeciwpadaczkowych, takich jak walproinian i karbamazepina. W odniesieniu do walproinianów autorami byli Francuzi, którym przewodził Pierre Lambert [13], stosujący wówczas amid kwasu walproinowego, a jego działanie określili jako „thymoregulatrice”. Natomiast wykrycie normotymicznego działania karbamazepiny można uznać za dzieło badaczy japońskich pracujących pod kierownictwem wybitnego psychofarmakologa, jakim był Teruo Ōkuma (1926–2010) [14]. Wracając do litu, w początku lat osiemdziesiątych autorzy kanadyjscy wykazali po raz pierwszy jego działanie potencjalizujące terapeutyczny efekt leków przeciwdepresyjnych [15].

Byłem świadkiem półwiecza historii klozapiny, które rozpoczęło się burzliwymi wydarzeniami w Europie. Lek został wprowadzony do psychiatrii na początku lat 70. XX wieku przez szwajcarską firmę Wander, później Sandoz. Obserwacja działania klinicznego klozapiny zadawała kłam powszechnie panującemu pogładowi mówiącemu, że efekt przeciwpsychotyczny musi pociągać za sobą objawy ze strony układu pozapiramidowego, często o znacznym nasileniu; w przebiegu stosowania klozapiny za objawy parkinsonizmu można byłoby uznać jedynie ślinienie. Natomiast w 1975 roku w Finlandii wystąpiła epidemia agranulocytozy u pacjentów leczonych klozapiną obejmująca 16 przypadków, spośród których 8 osób zmarło z powodu wtórnej infekcji [16]. W związku z tym w końcu lat siedemdziesiątych klozapina została na kilka lat wycofana, a następnie ponownie wprowadzona z zaleceniem ścisłej i częstej kontroli układu białokrwinkowego.

Początek lat 80. XX wieku to inauguracja leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRI). Podstawowym mechanizmem działania tych leków było hamowanie transportera serotoniny, a przez to zwiększenie ilości neuroprzekaźnika w przestrzeni synaptycznej neuronów ośrodkowego układu nerwowego. Ich opracowanie stanowi pokłosie serotoninowej koncepcji depresji. Ojczyzną SSRI jest Szwecja, 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 Guillaina–Barrégo opisanych w przebiegu jej podawania. Natomiast fluwoksamina zapoczątkowana w roku 1984 jest z powodzeniem stosowana do chwili obecnej [17]. W połowie lat osiemdziesiątych wprowadzono również do leczenia depresji bupropion, lek o dominującym działaniu na układ dopaminergiczny.

Koniec lat osiemdziesiątych to 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. Obecność Prozacu na rynku amerykańskim znalazła olbrzymi oddźwięk medialny, a oceny tego zjawiska miały często ekstremalnie przeciwny charakter. W roku 1990 w magazynie „Newsweek” Prozac został okrzyknięty „pigułką roku” (*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.

Magiczne słowo „Prozac” zawarte jest w tytułach licznych książek. W 1993 roku psychiatra Peter Kramer napisał *Listening to Prozac (Wsluchując się w Prozac)*, gdzie zamieścił szereg interesujących obserwacji. Jedna z nich dotyczy np. możliwości uzyskania w trakcie terapii fluoksetyną pożądaných 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 [18]. W 1995 roku książka została wydana w polskim tłumaczeniu pod nazwą *Wsluchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji* [19]. W kolejnych latach ukazały się książki pisane przez psychiatrów o nastawieniu sceptycznym, takie jak *Talking back to Prozac* [20] oraz *Beyond Prozac* [21]. W pierwszej z nich mówi się o wadach fluoksetyny, w drugiej o możliwości poprawiania układu serotoninowego, niekoniecznie z zastosowaniem tego leku. Elizabeth Wurzel z kolei jest autorką książki *Prozac nation*, w której opisuje zmaganie się z objawami depresji leczonej za pomocą Prozacu, również w kontekście swej aktywności pisarskiej [22]. Na podstawie jej książki w 2001 roku powstał film pod tym samym tytułem. Druzgocącą krytykę leku zawiera natomiast książka *Prozac backlash. Overcoming the dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and other antidepressants with safe, effective alternatives* [23]. Tekst, którego tytuł można przetłumaczyć jako „Atak na Prozac”, zawiera wielce negatywną ocenę leków z grupy SSRI i wskazuje na niebezpieczeństwa związane z ich stosowaniem. Wreszcie książka *Better than Prozac (Lepiej niż Prozac)* mówi o nowej generacji leków psychotropowych, których wypracowanie uwzględni osiągnięcia neurobiologii i genetyki molekularnej [24].

Innym ważnym wydarzeniem psychofarmakologicznym w USA końca lat 80. XX wieku było wprowadzenie klopazyny do leczenia schizofrenii. Nie spowodowało to takiego poruszenia medialnego jak w wypadku fluoksetyny, ale można stwierdzić, że klopazyna przeżyła w USA drugą młodość. Po pierwsze, potwierdzono jej skuteczność terapeutyczną w schizofrenii lekoopornej, tj. takiej, w której dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne nie były efektywne. Obserwacje działania w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) i schizoafektywnej doprowadziły natomiast do wniosku, że klopazyna posiada niewątpliwe właściwości normotymiczne. Zasugerowano to w artykule z 1995 roku, którego pierwszym autorem był Carlos Zarate [25]. Klopazyna stała się więc pierwszym lekiem przeciwpsychotycznym o uznanych właściwościach normotymicznych. Właściwości takie wkrótce stwierdzono u kolejnych wprowadzanych atypowych leków psychotycznych, takich jak olanzapina i kwetiapina.

Lata 90. XX wieku mogą zostać uznane za złotą erę psychofarmakologii. W tym czasie wprowadzono większość nowych leków przeciwdepresyjnych, głównie z grupy SSRI, oraz nowe atypowe leki neuroleptyczne. Jest to jednocześnie okres wielkiej prosperity firm farmaceutycznych w psychiatrii promujących te leki. Wiązało to się nawet ze znacznym wpływem tych firm na kierunki badań naukowych w psychiatrii.

Oprócz wspomnianych już fluwoksaminy i fluoksetyny trzy leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (sertralina, paroksetyna, citalopram) wprowadzono w pierwszej połowie lat 90. XX wieku, podczas gdy escitalopram w 2001 roku. Leki te do tej pory stanowią najczęściej używaną grupę leków przeciwdepresyjnych. Oprócz zastosowania w depresji są one szeroko wykorzystywane 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 trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne o wpływie zarówno na układ serotoninergetyczny, jak i noradrenergiczny.

Po trzydziestu latach neuroprzekaznikowych koncepcji terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych na przełomie wieków podjęto próby poszukiwania innych mechanizmów związanych z ich skutecznością leczniczą. Wyszukiwano koncepcję regulacji przez leki przeciwdepresyjne aktywności prozapalnej oraz czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Prawdopodobnie jednak najważniejsze było wykazanie, że leki przeciwdepresyjne powodują poprawę w zakresie neuroplastyczności i pobudzają neurogenezę. Pojawiła się nawet hipoteza, że stymulacja neurogenety jest niezbędnym warunkiem działania przeciwdepresyjnego [26].

W latach dziewięćdziesiątych wykryto nowe ważne właściwości litu, takie jak działanie przeciwsamobójcze i przeciwwirusowe. Powstało również pismo „Lithium” działające w latach 1990–1994. Brytyjska badaczka Joanne Moncrieff postawiła sobie natomiast za zadanie zdyskredytowanie badań nad litem z lat 1970–1973 i podważenie dowodów na działanie profilaktyczne jego długotrwałego stosowania [27]. Większość psychiatrów doświadczonych w stosowaniu litu nie była jednak skłonna do przyjmowania jej argumentacji. W roku 1999, w 50. rocznicę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii, psychiatra kanadyjski czeskiego pochodzenia Paul Grof przedstawił koncepcję „excellent lithium responders”, czyli grupę pacjentów z ChAD, u których monoterapia litem doprowadza do całkowitego ustąpienia choroby [28].

Na przełomie XX i XXI wieku nastąpił znaczny wzrost stosowania walproinianów w ChAD kosztem spadku używania litu zarówno w Europie, jak i w USA. W 2010 roku badacze europejscy opublikowali wyniki przeprowadzonego badania o akronimie BALANCE (*Bipolar Affective Disorder Lithium/ANtiConvulsant Evaluation*), w którym porównywano skuteczność profilaktyczną monoterapii walproinianem, monoterapii litem i kombinacji obu leków przez okres 2 lat u 330 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (po 110 w każdej grupie). Nawrót choroby wystąpił u 54% pacjentów stosujących leczenie skojarzone, u 59% otrzymujących lit i u 69% otrzymujących walproinian. Może to wskazywać na lepszy profilaktyczny efekt monoterapii litem w porównaniu z monoterapią walproinianem i najlepszą efektywnością leczenia skojarzonego [29]. W drugiej dekadzie XXI wieku zwrócono również uwagę na neuroprotektoryjne i „przeciwotępienne” działanie litu stwierdzone w badaniach eksperymentalnych, epidemiologicznych i klinicznych [30].

W XXI wieku wprowadzono stosunkowo niewielką liczbę nowych leków psychotropowych, natomiast podejmowano liczne próby weryfikacji oraz optymalizacji stosowania leków dotychczasowych. Najważniejsze leki przeciwdepresyjne wdrożone w tym czasie 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 promowano ze względu na potencjalny efekt przeciwbólowy, agomelatynę – na wpływ na zaburzenia rytmów biologicznych i sen, a wortioksetynę – na poprawę funkcji poznawczych. Aczkolwiek tylko agomelatyna stanowiła tutaj pewne *novum* farmakologiczne związane z jej działaniem na receptory melatonergiczne M1 i M2.

Największe reperkusje dla praktyki klinicznej w dziedzinie leków przeciwdepresyjnych spowodowało amerykańskie badanie STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), obejmujące ponad 3500 chorych. Wykazano w nim, że odsetki remisji po pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej kuracji przeciwdepresyjnej wynosiły odpowiednio 36,8%, 30,6%, 13,7% i 13,0%, a w porównaniu ze stanem wyjściowym remisję osiągnęło 67% chorych. Tak więc nawet po kilku kuracjach lekami przeciwdepresyjnymi 1/3 pacjentów wciąż wymagała istotnej interwencji terapeutycznej [31].

Badanie STAR*D zwróciło uwagę na tzw. depresję lekooporną, rozumianą zwykle jako depresję, w której co najmniej dwie kuracje lekami przeciwdepresyjnymi nie powodują istotnej poprawy. Temat ten w psychofarmakologii funkcjonuje od lat 80. XX wieku. W ciągu tego okresu zaproponowano wiele sposobów skutecznego zwiększenia efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych, takich jak kombinacja tych leków, dodanie hormonów tarczycy oraz różnych środków farmakologicznych, zwłaszcza leków normotymicznych. Wśród tych ostatnich pierwsze doświadczenia opisano w odniesieniu do litu [15] i w mojej opinii potencjalizacja przez lit działania leków przeciwdepresyjnych może stanowić drugie w kolejności, po profilaktyce nawrotów chorób afektywnych, wskazanie do jego stosowania. W ostatnich latach coraz bardziej popularna staje się augmentacja leków przeciwdepresyjnych za pomocą atypowych leków przeciwpsychotycznych. Stosuje się również metody zabiegowe, z których najważniejsza jest terapia elektrowstrząsowa, w mniejszym zaś zakresie

metody stymulacyjne, takie jak przeczaszkowa stymulacja magnetyczna, stymulacja nerwu błędnego czy głęboka stymulacja mózgu.

Ważne dla dyskusji nad depresją okazały się lata 2009–2010, kiedy ukazały się trzy książki na ten temat. W pierwszej z nich, *The emperor's new drugs. Exploding the antidepressant myth*, Irving Kirsch podważa wyniki badań nad lekami przeciwdepresyjnymi – według jego metaanalizy w wypadku większości z nich nie stwierdzono ich istotnej przewagi nad placebo [32]. 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 [33]. Wreszcie w publikacji *Anatomy of an epidemic. 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 [34]. Wszystkie te publikacje podważają celowość stosowania leków przeciwdepresyjnych, nie dając jednak żadnej przekonującej alternatywy. Wybitni psychiatrzy europejscy napisali komentarz do tych książek, wskazując, że nie reprezentują one rzetelnej wiedzy naukowej, a powodują dezinformację opinii publicznej [35].

W dziedzinie leków przeciwpsychotycznych w XXI wieku można odnotować kilka wydarzeń. Pojawiły się środki o specyficznym działaniu na receptory dopaminergiczne, takie jak aripiprazol, breksiprazol, kariprazyna czy lurasidon, nazywane niekiedy lekami przeciwpsychotycznymi trzeciej generacji. W odniesieniu do niektórych wykazano działanie normotymiczne (aripiprazol) oraz przydatność w leczeniu depresji w przebiegu ChAD (lurasidon, kariprazyna). Szereg atypowych leków przeciwpsychotycznych stało się dostępnych w postaci długodziałających iniekcji (risperidon, olanzapina, aripiprazol, paliperidon). Wzrosła również tendencja do promowania preparatów o przedłużonym działaniu u chorych na schizofrenię, wskazując na celowość ich stosowania we wczesnym okresie choroby, a nawet po przebyciu pierwszego epizodu psychotycznego. Nie zmieniły się natomiast poglądy na temat mechanizmu działania przeciwpsychotycznego, który wciąż opiera się na blokowaniu receptorów dopaminergicznych typu D2. Nie potwierdzono ostatecznie działania przeciwpsychotycznego środka będącego agonistą metabotropowych receptorów glutaminergicznych typu 2/3 [36]. Terapeutyczne działanie pimawanseryny, odwrotnego agonisty receptora serotonergicznego 5-HT_{2A}, wykazano w psychozach w chorobie Parkinsona, natomiast próby jej ewentualnego zastosowania w schizofrenii są na bardzo wczesnym etapie [37].

W pierwszej dekadzie XXI wieku zrealizowano duże badania po obu stronach Atlantyku dotyczące porównania skuteczności leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii. Badanie wykonane w USA miało akronim CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), natomiast badanie europejskie – EUFEST (*European First Episode Schizophrenia Trial*). W pierwszym porównywano olanzapinę, kwetiapinę, risperidon i ziprasidon z perfenazyną u 1493 pacjentów ze schizofrenią przewlekłą. Trwające 18 miesięcy badanie ukończyło 26% pacjentów. W drugim porównywano olanzapinę, kwetiapinę, amisulpryd i ziprasidon z małymi dawkami haloperidolu u 498 chorych z pierwszym epizodem schizofrenii przez rok. Badanie

ukończyło 59% pacjentów. W obu projektach wykazano największą skuteczność olanzapiny. W badaniu EUFEST podobny do olanzapiny wynik w zakresie poprawy funkcjonowania uzyskał amisulpryd. W CATIE nie wykazano istotnych różnic między lekami atypowymi a perfenazyną, natomiast w badaniu EUFEST haloperidol okazał się gorszy w porównaniu z lekami atypowymi, jeśli chodzi o czas pozostawania w leczeniu i objawy uboczne [38, 39].

Ostatnie ćwierćwiecze potwierdza znaczenie klopazyny jako złotego standardu w schizofrenii lekoopornej, co pozostaje aktualne mimo wprowadzenia nowych leków przeciwpsychotycznych. W ostatnich latach coraz więcej danych wskazuje też na skuteczność klopazyny w ciężkich i lekoopornych postaciach choroby schizoafektywnej oraz choroby afektywnej dwubiegunowej. U chorych na schizofrenię wykazano, że klopazyna ma działanie przeciwsamobójcze oraz zmniejsza przyjmowanie substancji psychoaktywnych, zwłaszcza o charakterze psychostymulującym. Pojawiają się również zalecenia odnośnie do stosowania klopazyny na wcześniejszych etapach leczenia schizofrenii. Według europejskiego badania OPTIMISE klopazynę można włączyć już po dwóch nieefektywnych turnusach leczenia za pomocą leków przeciwpsychotycznych [40].

Mimo wielu badań genetycznych i biochemicznych wskazujących na istotną rolę układu glutaminergicznego w patogenezie schizofrenii stosowanie w tej chorobie leków działających poprzez ten układ jest bardzo niewielkie. Najwięcej danych dotyczy środków wpływających na tzw. miejsce glicynowe receptora glutaminergicznego NMDA, stosowanych jako potencjalizacja działania leków przeciwpsychotycznych na objawy negatywne [41].

Rola układu glutaminergicznego w leczeniu zaburzeń psychicznych zyskała natomiast istotne wsparcie, gdy w roku 2006 ukazała się praca, której pierwszym autorem był Carlos Zarate, wspomniany już przy okazji pierwszego opisanego normotymicznego działania klopazyny. Stosując metodę podwójnie ślepej próby z użyciem placebo, wykazano, że jednorazowy wlew ketaminy, antagonisty receptora glutaminergicznego NMDA, 0,5 mg/kg masy ciała, powoduje szybką poprawę, a nawet całkowite ustąpienie objawów depresji. Wśród pacjentów z depresją lekooporną u 29% obserwowano remisję objawów, u 71% zaś ich zmniejszenie się już w ciągu 24 godzin po infuzji [42]. Ta sama grupa badawcza opisała również korzystne efekty wlewu ketaminy jako dodatku do leków normotymicznych (litu lub walproinianu) u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD [43].

Wykazanie przeciwdepresyjnego działania wlewu ketaminy stanowiło jedno z ciekawszych osiągnięć psychofarmakologii XXI wieku. Obok wskazania na patogenetyczne znaczenie układu glutaminergicznego, podważyło koncepcję koniecznego „opóźnienia” w działaniu leków przeciwdepresyjnych. W wielu badaniach stwierdzono również, że wlew ketaminy powoduje szybkie ustąpienie myśli samobójczych. Dla podtrzymania efektu ketaminy zaczęto stosować wlewy wielokrotne i powstało wiele specjalistycznych ośrodków (zwłaszcza w USA i Kanadzie) wykonujących takie procedury. W ostatnich latach istotnym krokiem w zakresie terapii ketaminą było opracowanie tego leku w postaci donosowej.

W swoim 50-leciu pracy w psychiatrii byłem świadkiem wielu przekłamań dotyczących stosowania leków z grupy benzodiazepin w psychiatrii i innych dziedzinach

medycyny. W latach 70. XX wieku leki te stanowiły jedne z najczęściej przepisywanych na całym świecie ze względu na ich przydatność w leczeniu stanów lękowych, ale również w bezsenności, niepokoju, napięciu mięśniowym, abstynencyjnym zespole alkoholowym czy premedykacji do zabiegów chirurgicznych. W związku z wprowadzeniem leków z grupy SSRI i ich promocji do leczenia zaburzeń lękowych zaczęto wyolbrzymiać potencjał uzależniający benzodiazepin i zniechęcać do ich stosowania. Przykładem hipokryzji nazewniczej było nazwanie zespołu odstawienia po benzodiazepinach „withdrawal syndrome”, a po lekach z grupy SSRI – „discontinuation syndrome”. Indoktrynacja lekarzy i pacjentów tym zakresie była tak skuteczna, że do dziś niektórzy pacjenci bardziej boją się uzależnienia od benzodiazepin niż cierpienia z powodu objawów, które leki te mogłyby skutecznie łagodzić. Jednakże doświadczeni psychiatry kliniczni wiedzą, że uzależnienie od benzodiazepin występuje głównie u pacjentów generalnie skłonnych do nadużywania i uzależnienia od różnych środków i że u większości osób leki te mogą być bezpiecznie stosowane nawet przez długi okres bez ryzyka uzależnienia [44].

W chwili rozpoczęcia mojej pracy w psychiatrii terapia elektrowstrząsowa (EW) liczyła już ponad 30 lat i rozpoczynała nowy bezpieczny rozdział związany ze stosowaniem znieczulenia ogólnego i zwiótczenia mięśniowego. Ale sam jeszcze byłem świadkiem wykonywania zabiegów bez znieczulenia, co zawsze robi dramatyczne wrażenie. W 1975 roku odbyła się premiera filmu *Lot nad kukulczym gniazdem*, w którym główny bohater został poddany elektrowstrząsom w starej wersji. Dało to na długie lata oręż przeciwnikom tej terapii. Obecnie terapia EW jest główną metodą leczenia zabiegowego w psychiatrii. Istnieją przekonujące dowody jej skuteczności w depresji lekoopornej zarówno w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej, jak i w schizofrenii, w której nie uzyskano optymalnego efektu klozapiny. Nadal jednak pojawiają się artykuły pisane przez osoby, które prawdopodobnie nigdy na własne oczy nie widziały takich zabiegów, a które domagają się natychmiastowego ich zaprzestania [45].

Na szczęście w drugiej dekadzie XXI wieku publikacje na temat braku skuteczności terapeutycznej elektrowstrząsów, jak również leków przeciwdepresyjnych, doświadczeni psychiatry kliniczni na całym świecie traktują jako podobne do publikacji antyszczepionkowców czy „płaskoziemców”.

Wkład badawczy autora artykułu do psychofarmakologii

Moją domeną badawczą w psychofarmakologii było stosowanie litu w leczeniu chorób afektywnych. Owocem tej pracy jest ponad 150 artykułów na temat litu zamieszczonych w bazie danych PubMed oraz ostatnio wydana książka *Lit – niezwykle lek w psychiatrii* [46], posiadająca również swoją angielską wersję [47]. Wiele aspektów klinicznych i badawczych związanych ze stosowaniem litu opisano po raz pierwszy w piśmiennictwie polskim, a część tych prac ma charakter pionierski w skali międzynarodowej.

Już w 1970 roku w Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu możliwe stało się oznaczanie stężenia litu w płynach ustrojowych (krwi i moczu), jak również

w krwinkach czerwonych. Rozpoczęto wtedy podawanie węglanu litu pacjentom z chorobami afektywnymi w celach zarówno leczniczych, jak i profilaktycznych. Jedną z pacjentek, u której lit włączono w 1970 roku, obchodzi w tym roku półwiecze takiej terapii [48]. W roku 1972 pojawiły się pierwsze publikacje ośrodka poznańskiego na temat terapii litem. Dotyczyły one m.in. zatrucia litem [49] oraz przypadku moczówki prostej, która wystąpiła w trakcie podawania litu [50]. W 1974 roku opublikowano wyniki terapeutycznego stosowania litu w depresji endogennej [51].

W trakcie pobytu w latach 1976–1977 w Katedrze Psychiatrii Uniwersytetu Pensylwanii w Filadelfii jako stypendysta fundacji Fogarty Narodowych Instytutów Zdrowia USA (John E. Fogarty International Center) brałem udział w pracy grupy badawczej, która jako jedna z pierwszych zidentyfikowała mechanizm transportu litu przez błonę komórkową, na modelu krwinki czerwonej. Okazało się, że najważniejszym mechanizmem transportującym lit z komórki jest tzw. przeciwtransport lit–sód. Aktywność tego mechanizmu determinuje wielkość wskaźnika krwinkowego litu [52]. Aktywność przeciwtransportu lit–sód w ChAD jest osłabiona, co powoduje występowanie u tych chorych wyższych wartości wskaźnika krwinkowego litu [53].

W 1980 roku opublikowaliśmy w „Psychiatrii Polskiej” ocenę profilaktycznego działania litu w grupie 61 chorych, u których stosowano lit przez okres średnio 5 lat. U wszystkich pacjentów w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem podawania litu występowały przynajmniej 2 epizody choroby. Zastosowano metodykę tzw. zwierciadlanego odbicia (*mirror image*), porównując przebieg choroby w okresie stosowania litu z analogicznym okresem przed rozpoczęciem podawania litu. Analiza wykazała, że w okresie stosowania litu liczba nawrotów zmniejszyła się o 71%, a liczba hospitalizacji o 72%. U 44% chorych w trakcie stosowania litu nie obserwowano nawrotów choroby [54].

Pierwsza polska praca na temat potencjalizacji przez lit działania leków przeciwdepresyjnych została opublikowana w 1987 roku. Badaniem objęto 10 chorych na depresję leczonych w Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, w tym 7 z chorobą afektywną jednobiegunową, u których dotychczasowe wyniki leczenia za pomocą leków przeciwdepresyjnych (głównie trójpierścieniowych) były niezadowalające. Po dodaniu litu u wszystkich pacjentów wystąpiła poprawa stanu psychicznego, a u 6 z nich doszło po 4 tygodniach do całkowitej remisji [55]. Pięć lat później autorzy tej pracy, badając 51 pacjentów, wykazali, że działanie potencjalizujące litu oceniane po 28 dniach stosowania jest lepsze w depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej niż jednobiegunowej, u pacjentów z mniejszym nasileniem objawów depresji przed włączeniem litu oraz u takich, u których istotna poprawa wystąpiła bardzo szybko (w ciągu kilku dni od wprowadzenia litu) [56].

W 1991 roku w czasopiśmie „Lithium” przedstawiono wyniki polsko-amerykańskiego badania retrospektywnego występowania opryszczki wargowej u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. Ze strony amerykańskiej badanie koordynował Jay Amsterdam, kierownik Depression Research Unit Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Pensylwanii w Filadelfii. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów (24 mężczyzn, 45 kobiet) otrzymujących lit przez okres średnio 8 lat pod kontrolą poradni przyklinicznej Katedry Psychiatrii w Poznaniu. W tej grupie u 28 osób występowała nawrotowa opryszczka wargowa. W przebiegu leczenia litem u 13 pacjentów

(46%) doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, u 7 częstość nawrotów się zmniejszyła, u 6 pozostała na tym samym poziomie, a u 2 się zwiększyła. Po uwzględnieniu stężenia litu zarówno w surowicy, jak i w krwinkach czerwonych wykazano, że lepszy efekt profilaktyczny dotyczący zmniejszenia nawrotów opryszczki występował u pacjentów, u których poziom w surowicy był wyższy niż 0,65 mmol/l, a stężenie wewnątrzkomórkowe przekraczało 0,35 mmol/l.

Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy liczące po 52 osoby, dobrane pod względem płci (w każdej grupie było 21 mężczyzn i 31 kobiet), wieku (średnio 45 lat) oraz długości systematycznego leczenia farmakologicznego (średnio 5 lat). W pierwszej grupie, w której skład wchodziłi głównie pacjenci z ChAD, stosowano lit, natomiast w drugiej pacjenci z depresją okresową otrzymywali leki przeciwdepresyjne. Okazało się, że częstość nawrotów opryszczki wargowej, w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem, zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne (zmniejszenie o 8%) [57].

W tym samym roku ukazała się praca wykonana wspólnie z Katedrą Dermatologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, gdzie wykazano znakomite efekty stosowania maści z bursztynianem litu w miejscowym leczeniu opryszczki skórnej, głównie wargowej [58].

W roku 2001 dokonano w ośrodku poznańskim oceny odsetka tzw. *excellent lithium responders*. Porównywano chorych, u których podawanie litu rozpoczęto w latach 70. XX wieku, z pacjentami, którym wprowadzono lit w latach osiemdziesiątych. W każdej grupie było 79 chorych, których obserwowano przez okres 10 lat. Odsetek *excellent lithium responders*, czyli osób, które ukończyły 10-letnią obserwację i w jej trakcie nie występowały nawroty choroby, w obu grupach był podobny i wynosił odpowiednio 34% i 27% [59].

We współpracy z Zakładem Genetyki Psychiatrycznej wykonano badania genetyczne wskazujące na związek skuteczności profilaktycznej litu z polimorfizmem różnych genów. Asocjacje z niektórymi genami stwierdzoną w ośrodku poznańskim opisano po raz pierwszy na świecie. Dotyczy to np. genu *BDNF* (czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego) [60], genu *DRD1* (receptora dopaminergicznego D1) [61], genów zegara biologicznego [62] oraz genów osi stresu [63, 64]. Stwierdzono również asocjacje polimorfizmu genu kinazy syntazy glikogenu beta ($GSK-3\beta$) ze zmianami nerkowymi pod wpływem litu [65]. W 2009 roku byłem jednym z założycieli International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) [66], a pacjenci ośrodka poznańskiego stanowili grupę wchodzącą w skład populacji poddanej analizie GWAS (*Genome-Wide Association Study*) [67]. W 2013 roku na łamach pisma „*Drugs*” dokonałem podsumowania dotychczasowych danych na temat farmakogenetyki leków normotymicznych, ze szczególnym uwzględnieniem litu [68]. W roku 2016 zredagowałem wspólnie z prof. Alessandro Serrettim z Bolonii książkę na temat czynników genetycznych dotyczących leków stosowanych w schizofrenii, depresji i ChAD [69].

W Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu badano również wpływ litu na funkcje poznawcze. U 30 pacjentów z ChAD wykazujących różny stopień profilaktycznego efektu litu wykonano *Test Sortowania Kart z Wisconsin*. Grupę kontrolną

tworzyło 30 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku. Osoby ze słabszym profilaktycznym efektem litu uzyskały gorsze wyniki w porównaniu z osobami, gdzie działanie litu było korzystne, jak również z grupą osób zdrowych [70]. Celem innego badania była ocena neuropsychologiczna, jak również oznaczenie stężenia *BDNF* w surowicy u 60 osób leczonych litem, z których 13 spełniało kryteria *excellent lithium responders*. Zastosowano testy mierzące trwałość uwagi oraz przestrzennej pamięci operacyjnej z baterii CANTAB. Wyniki uzyskane przez pacjentów ze znakomitym efektem litu były istotnie lepsze niż u pozostałych chorych leczonych litem i podobne jak u osób zdrowych. Co ciekawe, również stężenie *BDNF* w surowicy u *excellent lithium responders* było podobne jak u osób zdrowych [71]. W roku 2016 opublikowałem artykuł przeglądowy aktualizujący dane na temat wpływu litu na funkcje poznawcze [72].

W drugiej dekadzie XXI wieku u pacjentów ośrodka poznańskiego podjęto próbę oceny wpływu długotrwałego stosowania litu na nerki i tarczycę. Ocenę czynności nerek przeprowadzono u 80 pacjentów z ChAD (26 mężczyzn, 54 kobiety) w wieku 60 ± 11 lat, otrzymujących lit przez okres 5–39 lat (średnio 16 lat). Wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² stwierdzono u 38% mężczyzn i 16% kobiet, a ciężar właściwy moczu równy lub mniejszy od 1,005 u 21% mężczyzn i 14% kobiet [73]. Wykonano też 5-letnią katamnezę czterech osób w wieku 67–69 lat i ze średnią długością kuracji litem 27 ± 9 lat, z bardzo dobrym efektem profilaktycznym litu, u których GFR był niższy niż 50 ml/min/1,73 m². U trzech pacjentów z początkowym GFR 47–48 ml/min/1,73 m² parametry nerkowe, takie jak GFR, stężenie kreatyniny i ciężar właściwy moczu nie wykazywały istotnych zmian i zalecono im kontynuowanie zażywania litu jak dotychczas, z corocznym badaniem parametrów nerkowych. U pacjenta mającego GFR 32 ml/min/1,73 m², u którego GFR zmniejszyło się o 14%, a stężenie kreatyniny wzrosło o 10%, dawka litu została zmniejszona o połowę i zalecono okresową konsultację nefrologiczną [74].

W celu oceny czynności i morfologii tarczycy porównywano 98 pacjentów z ChAD otrzymujących lit przez okres co najmniej 3 lat (średnio 19 ± 10 lat) i 39 pacjentów z tą chorobą nieotrzymujących litu, dobranych pod względem płci, wieku i długości choroby. Stężenie TSH i objętość gruczołu tarczowego były istotnie większe u pacjentów otrzymujących lit. Natomiast częstość niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby była podobna w obu grupach (24% vs. 18%) i 3–4 razy większa u kobiet niż u mężczyzn. Z naszych badań, jak również z innych prac wynika, że objawy niedoczynności tarczycy pojawiają się z reguły na wczesnym etapie terapii litem, częściej u osób z obciążeniem genetycznym chorobami tarczycy. U chorych otrzymujących lit częstość wola nie różniła się istotnie między kobietami a mężczyznami (37 vs. 41%). Nie stwierdzono korelacji między występowaniem wola a poziomem hormonów tarczycy [75]. Porównanie przeciwciał przeciwtarczycowych u osób otrzymujących lit i nieotrzymujących litu nie wykazało istotnych różnic [76]. Nie stwierdzono różnic w czynności tarczycy między pacjentami otrzymującymi lit przez okres 10–20 lat oraz ponad 20 lat [77].

Wspólnie z ośrodkiem szczecińskim badano wpływ długoterminowego leczenia litem na komórki macierzyste typu VSELs (*Very Small Embryonic-Like stem cells*) oraz

ekspresję mRNA markerów neuronalnych i glejowych we krwi obwodowej pacjentów z ChAD z długim przebiegiem choroby. Pacjenci nieleczeni litem mieli istotnie wyższą liczbę komórek VSELs, proporcjonalnie do długości choroby, oraz większą ekspresję markerów w porównaniu z dobranymi pod względem płci i wieku osobami zdrowymi, co może świadczyć o wzmożeniu procesów regeneracyjnych i zapalnych podczas przebiegu ChAD. Natomiast u pacjentów leczonych litem liczba komórek VSEL nie różniła się od wartości u osób zdrowych i wykazywała negatywną zależność z długością leczenia litem i stężeniem litu w surowicy. Również ekspresja markerów neuronalnych i glejowych była w wielu przypadkach podobna jak u osób zdrowych. Wskazuje to, że długotrwałe leczenie litem może działać osłabiająco na nadmierne procesy regeneracyjne i zapalne w ChAD [78].

W roku 2016 opisano dwóch mężczyzn i trzy kobiety w wieku 64–79 lat, u których lit był stosowany z bardzo dobrym efektem przez okres ponad 40 lat. U czworga z nich stężenie litu utrzymywało się w granicach 0,60–0,65 mmol/l, a u jednej osoby w granicach 0,7–0,8 mmol/l. Obaj mężczyźni mieli objawy nefropatii, ale bez cech progresji. U jednej z kobiet występowała choroba Hashimoto i z tego powodu otrzymywała tyroksynę. W całej grupie funkcje poznawcze były na zbliżonym poziomie jak u zdrowych osób w podobnym wieku i o podobnym okresie edukacji. Wszyscy pacjenci byli zawodowo aktywni do 55.–65. roku życia, a ich funkcjonowanie rodzinne i społeczne było prawidłowe. Rozpoczęcie podawania litu nastąpiło z reguły w pierwszych 3 latach choroby [79]. Ostatnio natomiast przedstawiono jedną z tych osób po 50 latach stosowania litu, bardzo pomyślnych pod każdym względem [48].

W zakresie farmakoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej byłem współautorem jednej z pierwszych prac na świecie, w których wykazano przeciwmaniakalne działanie kłozapiny [80]. Natomiast w roku 2007 zaproponowałem klasyfikację leków normotymicznych I i II generacji na podstawie chronologii ich wprowadzenia do lecznictwa psychiatrycznego [81]. Do pierwszej generacji obok litu zaliczyłem waproiniany i karbamazepinę, których działanie normotymiczne wykazano w latach 70. i 80. XX wieku. Druga generacja rozpoczęła się od artykułu Zarate i wsp. w 1995 roku [25] i kryteria włączenia do niej spełniały kolejno kłozapina, olanzapina, kwetiapina, lamotrygina, aripiprazol i risperidon [82].

Wspólnie z Anną Służewską prowadziłem badania nad mechanizmem przeciwwapalnego efektu leków przeciwdepresyjnych. Artykuł z roku 1995, dotyczący działania fluoksetyny, którego Anna jest pierwszym autorem, uzyskał w bazie Scopus 260 cytowań [83]. Oprócz wspomnianych już prac nad potencjalizacją litem [55, 56] w Klinice Psychiatrii Dorosłych wykonano badania nad augmentacją leków przeciwdepresyjnych za pomocą karbamazepiny [84], lamotryginy [85], tyroksyny [86], kwasów tłuszczowych omega-3 [87], a ostatnio za pomocą deprywacji snu z następowym przesunięciem fazy snu [88].

W latach 2002–2006 byłem koordynatorem krajowym europejskiego badania pierwszego epizodu schizofrenii EUFEST opisanego w poprzednim podrozdziale. Uczestniczyło w nim 13 krajów europejskich oraz Izrael, w tym cztery ośrodki z Polski (Lublin, Łódź, Poznań, Warszawa). W Polsce zrekrutowano 94 spośród 498 ogółu pacjentów projektu (19,3%). W latach 2011–2016 jako jedyny ośrodek z Polski Kli-

nika Psychiatrii Dorosłych uczestniczyła w międzynarodowym badaniu OPTIMISE dotyczącym optymalizacji stosowania leków przeciwpsychotycznych w pierwszym epizodzie schizofrenii [40].

W roku 2011 w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu rozpoczęto stosowanie wlewów ketaminy. Ostatnie opracowanie obejmuje 53 osoby (40 kobiet, 13 mężczyzn) w wieku od 22 do 81 lat (średni wiek 47 ± 13 lat) z epizodem depresyjnym w przebiegu ChAD. Wszystkie osoby badane otrzymywały przynajmniej jeden lek normotymiczny pierwszej generacji (lit, walproinian, karbamazepina) lub drugiej generacji (klozapina, kwetiapina, olanzapina, aripiprazol) przez okres co najmniej roku. Leki przeciwdepresyjne, które nie przyniosły poprawy, zostały odstawione na co najmniej 7 dni przed wykonaniem wlewu ketaminy $0,5 \text{ mg/kg}$ w ciągu 40 minut. Średnie początkowe nasilenie depresji mierzone skalą Hamiltona wynosiło 23 ± 5 punktów. Wynik ten zmniejszył się do 16 ± 7 punktów po 24 godzinach, do 13 ± 7 punktów w 7. dobie i do 12 ± 8 punktów po dwóch tygodniach obserwacji. W 7. dobie od podania ketaminy u 27 osób (51%) obserwowano poprawę kliniczną, definiowaną jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ punktów w skali Hamiltona, a remisję, definiowaną jako nasilenie depresji ≤ 7 punktów w skali Hamiltona, osiągnęło 26% badanych [89]. W badaniach przeprowadzonych w klinice wykazano związek skuteczności ketaminy ze zmianami w zakresie BDNF [90] oraz z poziomem witaminy B₁₂ [91]. Stwierdziliśmy również szybką poprawę funkcji poznawczych niewykazującą związku z poprawą w zakresie depresji [92]. Jako jedyny nie-Amerykanin zostałem zaproszony przez Carlosa Zarate do napisania rozdziału w książce *Ketamine for treatment-resistant depression. The first decade of progress* [93].

W trakcie swej pracy w psychiatrii byłem świadkiem wycofywania przez polskie firmy farmaceutyczne wielu skutecznych leków psychiatrycznych tzw. starej generacji. Wielką szkodą było zaprzestanie produkcji dekanianu flufenazyny (polski preparat Mirenil prolongatum), pierwszego w historii leku neuroleptycznego stosowanego w długodziałających iniekcjach domięśniowych. Nie wiadomo też, jaki cel przyświecał wycofaniu pierwszego trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego imipraminy oraz leku przeciwpsychotycznego perfenazyny, stosowanej również w długodziałających iniekcjach. Jak wspomniano, ten ostatni lek w badaniu CATIE wypadł korzystnie w porównaniu z lekami atypowymi.

W drugiej dekadzie XXI wieku wykonano w Klinice Psychiatrii Dorosłych szereg badań dotyczących skuteczności klinicznej i mechanizmów działania elektrowstrząsów. Dobrą efektywność EW wykazano w depresji lekoopornej w przebiegu choroby zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej [94]. W badaniach nad wpływem EW na funkcje poznawcze nie stwierdzono istotnego działania na różne rodzaje pamięci i funkcji wykonawczych [95], z wyjątkiem osłabienia pamięci autobiograficznej [96]. Stosując ketaminę jako lek do znieczulenia w co drugim zabiegu, stwierdzono lepszy efekt przeciwdepresyjny w porównaniu z samym tiopentalem, natomiast gorsze wyniki w zakresie pamięci werbalnej [97]. Ostatnio klinika została włączona do International Consortium on the Genetics of Electroconvulsive Therapy and Severe Depressive Disorders (Gen-ECT-ic) [98].

Jako praktykujący pół wieku lekarz psychiatra mogę zaświadczyć, że psychofarmakologia, przy rozważnym i perfekcyjnym jej uprawianiu, pomogła mi przynieść

skuteczną pomoc tysiącom pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Stanowiło to dla mnie źródło wielkiej osobistej satysfakcji. Dziedzina ta ma tę zaletę, że wyniki badań prowadzonych w jakimkolwiek miejscu na świecie, opublikowane w czasopismach naukowych lub przedstawione w trakcie konferencji naukowych, mogą zostać niemal natychmiast przeniesione do praktyki klinicznej. Na pewno leczenie farmakologiczne należy prowadzić w kontekście danego pacjenta i jego rodziny i przy odpowiednim wsparciu psychoterapeutycznym. U większości chorych zwykle wystarcza psychoterapia wspomagająca, ukierunkowana na specyficzne cechy osobowości chorego i jego sytuację życiową.

Piśmiennictwo

1. Delay J, Deniker P, Harl J-M. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale elective*. Ann. Med. Psychol. (Paris) 1952; 110 (2 1): 112–117.
2. Kuhn R. *The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride)*. Am. J. Psychiatry 1958; 115(5): 459–464.
3. Carlsson A, Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.) 1963; 20: 140–144.
4. Vetulani J, Stawarz RJ, Dingell JV, Sulser F. *A possible common mechanism of action of anti-depressant treatments: Reduction in the sensitivity of the noradrenergic cyclic AMP generating system in the rat limbic forebrain*. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1976; 293(2): 109–114.
5. Fernández Córdoba E, López-Ibor Aliño J. *La monochloro imipramina en enfermos resistentes a otros tratamientos*. Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. 1967; 26(2): 119–147.
6. Klein DF. *False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis*. Arch. Gen. Psychiatry 1993; 50(4): 306–317.
7. Cade JFJ. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. Med. J. Aust. 1949; 36(10): 349–352.
8. Hartigan GP. *The use of lithium salts in affective disorders*. Br. J. Psychiatry 1963; 109: 810–814.
9. Baastrup PC. *The use of lithium in manic-depressive psychoses*. Compr. Psychiatry 1964; 5(6): 396–408.
10. Baastrup PC, Schou M. *Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depression and manic-depressive psychosis*. Arch. Gen. Psychiatry 1967; 16(2): 162–172.
11. Blackwell B, Shepherd M. *Prophylactic lithium: Another therapeutic myth? An examination of the evidence to date*. Lancet 1968; 1(7549): 968–971.
12. Schou M, Thompsen K. *Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders*. W: Johnson FN. red. *Lithium research and therapy*. London: Academic Press; 1976. S. 63–84.
13. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Cabrol G. *Action thymoregulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-depressive*. Ann. Med. Psychol. 1971; 2: 442–447.
14. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, Matsumoto H, Ogura A. *Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report*. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 1973; 27(4): 283–297.

15. Dé Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. *Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders*. Br. J. Psychiatry 1981; 138: 252–256.
16. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. *Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic*. Acta Psychiatr. Scand. 1977; 56(4): 241–248.
17. Jaracz J, Rybakowski J. *Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2006; 22(3–4): 167–175.
18. Kramer PD. *Listening to Prozac*. New York: Penguin Books; 1993.
19. Kramer PD. *Wsluchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji*. Warszawa: Jacek Santorski & Co; 1995.
20. Breggin PR, Breggin GR. *Talking back to Prozac: What doctors aren't telling you about today's most controversial drug*. New York: St. Martins Press; 1995.
21. Norden MJ. *Beyond Prozac*. New York: HarperCollins; 1995.
22. Wurzel E. *Prozac nation. Young and depressed in America*. London: Quartet Books; 1996.
23. Glenmullen J. *Prozac backlash: Overcoming the dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and other antidepressants with safe, affective alternatives*. New York: Simon & Schuster; 2001.
24. Baronides SH. *Better than Prozac. Creating the next generation of psychiatric drugs*. New York: Oxford University Press; 2003.
25. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. *Is clozapine a mood stabilizer?* J. Clin. Psychiatry 1995; 56(3): 108–112.
26. 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(5634): 805–809.
27. Moncrieff J. *Lithium: Evidence reconsidered*. Br. J. Psychiatry 1997; 171: 113–119.
28. Grof P. *Excellent lithium responders: People whose lives have been changed by lithium prophylaxis*. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW. red. *Lithium: 50 years of psychopharmacology, new perspectives in biomedical and clinical research*. Cheshire, Connecticut: Weidner Publishing Group; 1999. S. 36–51.
29. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ i wsp. *Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomized open-label trial*. Lancet 2010; 375(9712): 385–395.
30. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. *Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect*. Pharmacopsychiatry 2018; 51(5): 194–199.
31. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(11): 1905–1917.
32. Kirsch I. *The emperor's new drugs. Exploding the antidepressant myth*. London: The Bodley Head; 2009.
33. Greenberg G. *Manufacturing Depression. The secret history of a modern disease*. London–New York: Bloomsbury Publishin Plc; 2010.
34. Whitaker R. *Anatomy of an epidemics. Magic bullets, psychiatric drugs, and the astonishing rise of mental illness in America*. New York: Broadway Paperbacks; 2010.
35. Fountoulakis KN, 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.

36. Fell MJ, McKinzie DL, Monn JA, Svensson KA. *Group II metabotropic glutamate receptor agonists and positive allosteric modulators as novel treatments for schizophrenia*. *Neuropharmacology* 2012; 62(3): 1473–1483.
37. Nasrallah HA, Fedora R, Morton R. *Successful treatment of clozapine-nonresponsive refractory hallucinations and delusions with pimavanserin, a serotonin 5HT-2A receptor inverse agonist*. *Schizophr. Res.* 2019; 208: 217–220.
38. Manschreck TC, Boshes RA. *The CATIE schizophrenia trial: Results, impact, controversy*. *Harv. Rev. Psychiatry* 2007; 15(5): 245–258.
39. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP i wsp. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomised clinical trial*. *Lancet* 2008; 371(9618): 1085–1097.
40. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M i wsp. *Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): A three-phase switching study*. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(10): 797–807.
41. Balu DT. *The NMDA receptor and schizophrenia: From pathophysiology to treatment*. *Adv. Pharmacol.* 2016; 76: 351–382.
42. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63(8): 856–864.
43. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67(8): 793–802.
44. Balon R, Starcevic V, Silberman E, Cosci F, Dubovsky S, Fava GA. *The rise and fall and rise of benzodiazepines: A return of the stigmatized and repressed*. *Braz. J. Psychiatry* 2020; 42(3): 234–244.
45. Read J, Kirsch I, McGrath L. *Electroconvulsive therapy for depression: A review of the quality of ECT versus sham ECT trials and meta-analyses*. *Ethical Hum. Psychol. Psychiatry* 2019; 21(2): 64–85.
46. Rybakowski J. *Lit – niezwykle lek w psychiatrii*. Poznań: Termedia; 2019.
47. Rybakowski J. *Lithium – the amazing drug in psychiatry*. Poznań: Termedia; 2020.
48. Ferencztajn-Rochowiak E, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Ultra-long-term lithium administration: All important matters and a case report of successful 50-year lithium treatment*. *Braz. J. Psychiatry* 2020; 42 (w druku) (ahead of print Epub Sep 18, 2020).
49. Rybakowski J, Czerwiński A. *Przypadek zatrucia litem stosowanym w celach leczniczych*. *Psychiatr. Pol.* 1972; 6(3): 349–352.
50. Rybakowski J, Daszyńska M. *Przypadek moczwłki prostej w przebiegu leczenia węglanem litu*. *Pol. Tyg. Lek.* 1972; 27: 1527–1528.
51. Rybakowski J, Chłopocka M, Lisowska J, Czerwiński A. *Badania nad skutecznością leczniczą węglanu litu w endogennych zespołach depresyjnych*. *Psychiatr. Pol.* 1974; 8: 129–135.
52. Rybakowski J, Frazer A, Mendels J, Ramsey TA. *Prediction of the lithium ratio in man by means of an in vitro test*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 22(4): 465–469.
53. Rybakowski J, Frazer A, Mendels J, Ramsey TA. *Erythrocyte accumulation of the lithium ion in control subjects and patients with primary affective disorder*. *Commun. Psychopharmacol.* 1978; 2(2): 99–104.

54. Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Kapelski Z. *Ocena kliniczna skuteczności profilaktycznej długotrwałego stosowania węgłanu litu u chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi*. Psychiatr. Pol. 1980; 14: 357–361.
55. Rybakowski J, Matkowski K. *Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej*. Psychiatr. Pol. 1987; 21: 115–120.
56. Rybakowski J, Matkowski K. *Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1992; 2(2): 161–165.
57. Rybakowski JK, Amsterdam JD. *Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections*. Lithium 1991; 2: 43–47.
58. Rybakowski J, Gwiedzziński Z, Urbanowski S. *Lithium succinate ointment in topical treatment of herpes simplex infections*. Lithium 1991; 2: 117–118.
59. Rybakowski JK, 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(2): 63–67.
60. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Permoda A i wsp. *Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene*. Pharmacopsychiatri 2005; 38(4): 166–170.
61. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Suwalska A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J. *Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder*. Pharmacopsychiatri 2009; 42(1): 20–22.
62. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kliwicki S, Hauser J. *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*. Bipolar Disord. 2014; 16(2): 151–158.
63. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Hauser J. *Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with lithium response in bipolar patients*. Neuro. Endocrinol. Lett. 2011; 32(4): 545–551.
64. Szczepankiewicz A, Narozna B, Rybakowski JK, Kliwicki S, Czernski P, Dmitrzak-Węglarz M i wsp. *Genes involved in stress response influence lithium efficacy in bipolar patients*. Bipolar Disord. 2018; 20(8): 753–760.
65. Rybakowski JK, Abramowicz M, Szczepankiewicz A, Michalak M, Hauser J, Czekalski S. *The association of glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) gene polymorphism with kidney function in long-term lithium-treated bipolar patients*. Int. J. Bipolar Disord. 2013; 1: 8.
66. Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardu R, Bui ET i wsp. *The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment*. Neuropsychobiology 2010; 62(1): 72–78.
67. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N i wsp. *Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: A genome-wide association study*. Lancet 2016; 387(10023): 1085–1093.
68. Rybakowski JK. *Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: Current status of knowledge*. CNS Drugs 2013; 27(3): 165–173.
69. Rybakowski JK, Serretti A. red. *Genetic Influences on Response to Drug Treatment for Major Psychiatric Disorders*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
70. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. *Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2009; 19(11): 791–795.
71. Rybakowski JK, Suwalska A. *Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(5): 617–622.

72. Rybakowski JK. *Effect of lithium on neurocognitive functioning*. Curr. Alzheimer Res. 2016; 13(8): 887–893.
73. Rybakowski JK, Abramowicz M, Drogowska J, Chłopocka-Woźniak M, Michalak M, Czekalski S. *Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment*. Med. Sci. Monit. 2012; 18(11): CR656–660.
74. Abramowicz M, Permoda-Osip A, Nowak B, Olejniczak P, Rybakowski JK. *Pięcioletnia obserwacja przewlekłej niewydolności nerek podczas leczenia litem. Opis przypadków czterech pacjentów*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2017; 33(3–4): 181–187.
75. Kraszewska A, Ziemnicka K, Jończyk-Potoczna K, Sowiński J, Rybakowski JK. *Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients*. Hum. Psychopharmacol. 2019; 34(4): e2708.
76. Kraszewska A, Ziemnicka K, Sowiński J, Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. *No connection between long-term lithium treatment and antithyroid antibodies*. Pharmacopsychiatry 2019; 52(5): 232–236.
77. Kraszewska A, Chłopocka-Woźniak M, Abramowicz M, Sowiński J, Rybakowski JK. *A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10–44 years*. Bipolar Disord. 2015; 17(4): 375–380.
78. Ferensztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Tarnowski M, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. *Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018; 80(Pt A): 28–33.
79. Permoda-Osip A, Abramowicz M, Kraszewska A, Suwalska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Kidney, thyroid and other organ functions after 40 years or more of lithium therapy: A case series of five patients*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2016; 6(4): 277–282.
80. Strzyżewski W, Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M, Czerwiński A. *Klozapina w leczeniu stanów maniakalnych*. Psychiatr. Pol. 1981; 15: 331–332.
81. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10(5): 709–711.
82. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’*. Bipolar Disord. 2018; 20(4): 391–392.
83. Szluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. *Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine*. Ann. N Y Acad. Sci. 1995; 762: 474–476.
84. Rybakowski JK, Suwalska A, Chłopocka-Woźniak M. *Potential of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression*. Neuropsychobiology 1999; 40(3): 134–139.
85. Rybakowski J, Tuszewska M. *Lithium or lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006; 9(Suppl 1): S232.
86. Łojko D, Rybakowski JK. *L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression*. J. Affect. Disord. 2007; 103(1–3): 253–256.
87. Krawczyk K, Rybakowski J. *Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych kwasami tłuszczowymi omega-3 w depresji lekoopornej*. Psychiatr. Pol. 2012; 46(4): 585–598.
88. Kurczewska E, Ferensztajn-Rochowiak E, Jasińska-Mikołajczyk A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Augmentation of pharmacotherapy by sleep deprivation with sleep phase advance in treatment-resistant depression*. Pharmacopsychiatry 2019; 52(4): 186–192.

89. Rybakowski JK, 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(2): 99–103.
90. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. *Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: Are neurotrophins involved?* Hum. Psychopharmacol. 2013; 28(1): 87–90.
91. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Sniatkowska A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski JK. *Vitamin B12 level may be related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression*. Pharmacopsychiatry 2013; 46(6): 227–228.
92. Permoda-Osip A, Kisielewski J, Bartkowska-Sniatkowska A, Rybakowski JK. *Single ketamine infusion and neurocognitive performance in bipolar depression*. Pharmacopsychiatry. 2015; 48(2): 78–79.
93. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Bartkowska-Sniatkowska A. *Ketamine: Its safety, tolerability an impact of neurocognition*. W: Mathew SJ, Zarate CA Jr. red. *Ketamine for treatment-resistant depression. The first decade of progress*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. S. 57–71.
94. Krzywotulski MR, Bodnar-Czapiewska A, Skibińska M, Lewandowska A, Chlopocka-Woźniak M, Rybakowski J. *Ocena skuteczności terapii elektrowstrząsowej w depresji lekoopornej*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2017; 33(2): 89–109.
95. Bodnar A, Krzywotulski M, Lewandowska A, Chlopocka-Wozniak M, Bartkowska-Sniatkowska A, Michalak M i wsp. *Electroconvulsive therapy and cognitive functions in treatment-resistant depression*. World J. Biol. Psychiatry 2016; 17(2): 159–164.
96. Napierała M, Bodnar A, Chlopocka-Wozniak M, Permoda-Osip A, Rybakowski J. *Terapia elektrowstrząsowa i pamięć autobiograficzna u pacjentów z depresją lekooporną*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(3): 589–597.
97. Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M, Chlopocka-Wozniak M, Michalak M, Rosada-Kurasinska J i wsp. *Ketamine anesthesia, efficacy of electroconvulsive therapy, and cognitive functions in treatment-resistant depression*. J. ECT 2016; 32(3): 164–168.
98. Soda T, McLoughlin DM, Clark SR, Oltedal L, Kessler U, Haavik J i wsp. *International Consortium on the Genetics of Electroconvulsive Therapy and Severe Depressive Disorders (GenECT-ic)*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2020; 270(7): 921–932.

Adres: Janusz Rybakowski
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Klinika Psychiatrii Dorosłych
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Otrzymano: 13.07.2020
Zrecenzowano: 9.08.2020
Przyjęto do druku: 9.08.2020