

Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii

www.fpn.ipin.edu.pl/en/ www.fpn.ipin.edu.pl

ISSN 1234-8279

A quarterly journal published by the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw (Poland), in cooperation with the Psychopharmacology Section of the Polish Psychiatric Association

Kwartalnik wydawany przez Instytut Psychiatrii i Neurologii we współpracy z Sekcją Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

Editor-in-Chief

Redaktor Naczelny

Deputy Editor

Zastępca Redaktora Naczelnego

Editorial Assistant

Sekretarz Redakcji

Language editing /

Redakcja językowa (angielski):

Janusz Rybakowski

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

Jan Jaracz

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

Małgorzata Choszcz

Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw

Marta Robson, Dom Tłumaczeń Sowa

Editorial Board / Komitet Redakcyjny

Ewa Bałkowiec-Iskra, *Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland*

Przemysław Bieńkowski, *Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland*

Wiesław J. Cubała, *Department of Adult Psychiatry, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland*

Anna Członkowska, *2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Dominika Dudek, *Department of Adult Psychiatry, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland*

Wolfgang Fleischhacker, *Department of Psychiatry & Psychotherapy, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria*

Piotr Gałecki, *Department of Adult Psychiatry, Medical University of Lodz, Łódź, Poland*

Janusz Heitzman, *Department of Forensic Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Małgorzata Janas-Kozik, *Department of Psychiatry and Psychotherapy of Developmental Age, Medical University of Silesia, Katowice, Poland*

Marek Jarema, *3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warszawa, Poland*

René Kahn, *Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA*

Alicja Kalinowska-Eyszczyk, *Department of Neurology Division of Neurochemistry and Neuropathology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland*

Hanna Karakuła-Juchnowicz, *1st Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Lublin, Poland*

Marek Krzystanek, *Department of Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Silesia, Katowice, Poland*

Jolanta Kucharska-Mazur, *Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland*

Iwona Kurkowska, *2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Jerzy Landowski, *Department of Psychiatry, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland*

Jerzy Leszek, *Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland*

Jan Libiger, *Department of Psychiatry, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic*

Paweł Mierzejewski, *Department of Pharmacology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Piotr Maciejak, *Department of Neurochemistry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Przemysław Mikołajczak, *Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland*

Dagmara Mirowska-Guzel, *Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland*

Joanna Pawlak, *Department of Genetics in Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland*

Agnieszka Permoda, *Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland*

Jos Peuskens, *Department of Psychiatry, University of Leuven, Leuven, Belgium*

Barbara Remberk, *Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Zoltán Rihmer, *Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis Medical University, Budapest, Hungary*

Filip Rybakowski, *Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland*

Jerzy Samochowiec, *Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland*

Marcin Siwek, *Department of Affective Disorders, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland*

Agnieszka Słopień, *Department of Child and Adolescent Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland*

Łukasz Świącicki, *2nd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Joanna Twarowska-Hauser, *Department of Genetics in Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland*

Napoleon Waszkiewicz, *Department of Psychiatry, Medical University of Białystok, Białystok, Poland*

Adam Wichniak, *3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland*

Marcin Wojnar, *Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland*

Allan Young, *Centre for Affective Disorders, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, United Kingdom*

Editorial Office address / Adres Redakcji

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60-572 Poznań, Poland
phone / tel.: +48618491 531

janusz.rybakowski@gmail.com
Editor-in-Chief / Redaktor Naczelny

jjjaracz@gmail.com
Deputy Editor / Zastępca Redaktora Naczelnego

wydawn2@ipin.edu.pl
Editorial Assistant / Sekretarz Redakcji

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii / Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology is a quarterly journal that carries scientific and educational papers related in broad sense to the clinical and experimental neuropsychopharmacology. The journal is addressed to all those interested in the latest developments and research in this area, i.e. psychiatrists, neurologists, pharmacologists, psychologists, and representatives of other related disciplines.

The journal publishes: original papers, review papers, case studies, letters to the editors, reports from scientific conferences, book reviews. Articles are published in English or Polish.

Manuscripts should be submitted electronically by Editorial System at address: www.editorialsystem.com/fpn

The original (reference) version of the journal is its printed version
Wersja drukowana czasopisma jest wersją pierwotną (referencyjną)

Index Copernicus value 2019: 98.95
Punktacja Index Copernicus 2019: 98,95 pkt

Za prenumeratę czasopisma przysługuje 5 punktów edukacyjnych.

„Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” / „Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology” publikuje prace naukowe i edukacyjne z zakresu szeroko rozumianej neuropsychofarmakologii klinicznej i eksperymentalnej. Czasopismo jest skierowane do wszystkich zainteresowanych informacjami i wynikami badań naukowych w tym zakresie, tj. psychiatrów, neurologów, farmakologów, psychologów i przedstawicieli innych pokrewnych specjalności.

Czasopismo przyjmuje do druku prace oryginalne, prace poglądowe, krótkie doniesienia, prace kazuistyczne (opisy przypadków), listy do redakcji, sprawozdania z konferencji naukowych oraz omówienia książek.

Artykuły są publikowane w języku angielskim lub polskim.

Czasopismo przyjmuje prace jedynie za pośrednictwem panelu redakcyjnego pod adresem: www.editorialsystem.com/fpn

Subscription and distribution / Prenumerata i dystrybucja

SUBSCRIPTION PRICE / CENA PRENUMERATY

- Poland / prenumerata krajowa:
 - for individuals / dla odbiorców indywidualnych: (2021) 125,00 PLN
 - for institutions / dla instytucji: (2021) 140,00 PLN
- all countries except Poland / prenumerata zagraniczna:
 - for individuals / dla odbiorców indywidualnych: (2021) 150,00 EURO
 - for institutions / dla instytucji: (2021) 170,00 EURO

Subscription may be purchased on the website: www.fpn.ipin.edu.pl/en/ or by submitting a written request (by email, fax or letter). In case of written request, payment for subscription must be made by bank transfer on the basis of an invoice, giving the invoice number. / Prenumeratę można zakupić na stronie internetowej czasopisma: www.fpn.ipin.edu.pl lub składając pisemne zamówienie (drogą mailową, faksem lub listownie). W wypadku pisemnego zamówienia płatności za prenumeratę należy dokonywać po złożeniu zamówienia – podając w treści przelewu numer faktury.

IPiN, „Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii”, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa,
nr konta / bank account №: 07 1140 1010 0000 5280 8400 1017

For subscription order please contact /Kontakt w sprawie prenumeraty: Aleksandra Fedak, fedak@ipin.edu.pl, phone/tel. +48 22 45 82 704

© Institute of Psychiatry and Neurology. All rights reserved.

The journal is protected by copyright owned by the Institute of Psychiatry and Neurology.

Except for instances allowed by national copyright law, reproduction is prohibited, including multiple or systematic reproduction, reproduction for marketing or promotional purposes, translating to mechanical or electronic language or reselling, without a prior written consent of the Editor. It is furthermore forbidden to replicate the publication or its parts in an electronic form and to store it in any information retrieval system or to pass it in any other form or via any media, including an electronic or mechanical form, a photocopy, a record or any other means without a prior written consent of the Editor. Further details available at: wydawnictwo@ipin.edu.pl.

The Editor shall not be liable for the content of any advertisement published in the journal. The publication of any advertisement in a journal does not guarantee or confirm the quality or value of the advertised products nor the pertaining manufacturer's statements.

publisher/wydawca:
Instytut Psychiatrii i Neurologii
9 Sobieskiego Str., 02-957 Warszawa, Poland
wydawnictwo@ipin.edu.pl, tel. +48 22 45 82 704
<http://fpn.ipin.edu.pl>

© Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Czasopismo jest chronione prawem autorskim należącym do Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

Poza przypadkami powielania dozwolonymi przez krajowe przepisy dotyczące praw autorskich, zabronione jest powielanie, w tym wielokrotne lub systematyczne powielanie, powielanie do celów reklamowych lub promocyjnych, przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny oraz odsprzedaż, bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawcy. Zabronione jest również powielanie publikacji lub jej części w formie elektronicznej, a także jej przechowywanie w systemie udostępniania informacji lub przekazywanie w jakiegokolwiek formie lub za pomocą jakichkolwiek środków, w tym w formie elektronicznej lub mechanicznej, w formie fotokopii, nagrania bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawcy. Szczegółowe informacje można uzyskać pod adresem wydawnictwo@ipin.edu.pl.

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń reklamowych zamieszczonych w czasopiśmie. Opublikowanie ogłoszenia w czasopiśmie nie stanowi gwarancji i potwierdzenia jakości lub wartości reklamowanego produktu ani też dotyczących go twierdzeń producenta.

cover design and typographic design of the journal /
projekt okładki i projekt typograficzny czasopisma:
Prześwit

DTP and print / skład i druk:
DRUKOBA Sp. z o.o.
76 3 Maja Str., 05-080 Mościska, Poland

Editorial

Janusz Rybakowski

5

Review articles / Artykuły poglądowe

Janusz Heitzman

Pharmacotherapy of pandemic and postpandemic stress-related mental disorders

Farmakoterapia pandemicznych i popandemicznych zaburzeń psychicznych związanych ze stresem

9

Julia Suwalska, Maria Napierała, Marek Proch, Iwona Szymańska, Magdalena Szydłowska, Bartosz Szablewski, Dorota Łojko

Second generation antidepressants and the risk of arrhythmia

Leki przeciwdepresyjne II generacji a ryzyko zaburzeń rytmu serca

33

Marek Jarema

Two in one: simultaneous use of two long-acting antipsychotics in schizophrenia

Dwa w jednym: jednoczesne stosowanie w leczeniu schizofrenii dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu

45

Jan Jaracz, Natalia A. Rakowska

Can the use of benzodiazepines increase the risk of dementia?

Czy stosowanie benzodiazepin może zwiększać ryzyko wystąpienia otępienia?

53

Daria Słomińska, Katarzyna Manikowska, Marta Hoszman, Przemysław Łukasz Mikołajczak, Hanna Winiarska

Influence of selected drugs used in the treatment of type 2 diabetes and cardiovascular diseases on depressive disorders in elderly patients

Wpływ wybranych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia na zaburzenia depresyjne u pacjentów w wieku podeszłym

63

Anna Jopowicz, Agnieszka Piechal, Iwona Kurkowska-Jastrzębska

Why do patients not follow therapeutic recommendations?

Dlaczego pacjenci nie przestrzegają zaleceń terapeutycznych?

75

Erratum / Errata

95

Reviewers of the Volume 36 (2020)

Recenzenci tomu 36 (2020)

97

Instructions for Authors

Instrukcje dla autorów

99



The first issue of *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* in 2021 contains six review papers. It begins with an article by Prof. Janusz Heitzman from the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw on the pharmacotherapy of pandemic and post-pandemic stress-related mental disorders. It has been observed that the clinical picture of mental disorders manifested in reaction to the confrontation with a pandemic trauma does not strictly coincide with the diagnostic criteria of commonly used diagnoses, such as acute stress reaction (ASR), acute stress disorder (ASD), and posttraumatic stress disorder – PTSD. The occurrence of mental disorders in response to pandemic trauma depends on individual risk factors, the nature of traumatic stress, and environmental factors. The phenomenon of a widespread population confrontation with the COVID-19 pandemic prompts us to recall the possibility of effective pharmacological support in already existing pandemic mental disorders and to prepare for pharmacological intervention against mental disorders that will manifest themselves after the pandemic has expired.

The second review paper, with Julia Suwalska as the first author, comes from the Poznań centre and pertains to the risk of arrhythmia with so-called second-generation antidepressants. This group includes selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI, noradrenaline reuptake inhibitors – NRI, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI, as well as mirtazapine, bupropion, agomelatine, and vortioxetine. These drugs cause fewer side effects than tricyclic antidepressants, but they are not devoid of them. The article discusses

their risk of causing QT prolongation, which can lead to potentially life-threatening ventricular arrhythmias. Before prescribing new antidepressants, clinicians should evaluate the patient's risk of QT prolongation and, in case of high risk, they should apply the lowest effective dose, regularly monitor the patient's condition, and inform the patient to consult a cardiologist if any alarming symptoms, such as syncope or palpitations, occur.

In the next paper, authored by Prof. Marek Jarema from the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, a review of the literature regarding possible concomitant use of two long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia was carried out. When an antipsychotic treatment is not efficacious, the augmentation of an antipsychotic drug by addition of a second antipsychotic medication, mood stabiliser drug, or an antidepressant may be chosen. If the inadequate response of treatment is due to the lack of drug adherence, the use of long-acting antipsychotic is recommended. In the paper, the advantages and limitations of concomitant use of two long-acting antipsychotics were discussed. In the author's opinion, sparse data so far do not allow to estimate whether such a procedure can bring unequivocal benefit in the treatment of schizophrenia.

The next review article, coming from the Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences (authors: Jan Jaracz and Natalia Rakowska, presents an issue of dementia risk associated with benzodiazepine use. One of the adverse effects of these drugs is a deterioration of cognitive functions, which may be important in elderly patients. In recent years, a number of papers have

been published pointing to a possible effect of benzodiazepine use on the appearance of dementia. The aim of the paper is to present the most current data on this topic. The possibility of a situation when benzodiazepines are used in the prodromal phase of dementia to relieve symptoms such as anxiety or insomnia is also discussed.

In the subsequent paper, coming from the Department of Pharmacology, Poznań University of Medical Sciences (first author Daria Słomińska), the literature review was performed on the connection between drugs used in the therapy of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases in elderly patients and their effects, both depressive and antidepressive. The increased risk of depression is associated with the use of strongly lipophilic beta-blockers and insulin therapy. In contrast, drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone system reduce the risk of developing and worsening symptoms of depression, as well as improve cognitive function in elderly patients. Literature reports highlight the antidepressant effect of commonly used antidiabetic drugs, such as metformin and incretin drugs; however, the potential anti-depressive effect of intranasal insulin administration for the improvement and prevention of depression requires further research. In the authors' opinion, due to the frequent occurrence of mood disorders in elderly patients, the selection of drugs used in the therapy of somatic diseases should take into account the risk of causing or worsening symptoms of depression. However, the possibility of their beneficial effect on mood disorders should also be considered.

In the last article, coming from the 2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, with Anna Jopowicz as the first author, the issue

of therapeutic recommendations to be followed by patients was undertaken, which can be a basic determinant of treatment success. Non-adherence to medical treatment changes in the course of the disease may lead to deterioration of health and even death, and also contributes to the increase in healthcare costs. Compliance with medical recommendations is influenced by many factors, which can be divided into factors dependent on the patient, healthcare provider and healthcare system, as well as socioeconomic situations and interactions between them. In order to improve the compliance with medical recommendations, it is important to identify specific barriers for each patient and adopt appropriate techniques to overcome them. Compliance with medical recommendations is improved with good cooperation between the physician and the patient.

At the end of last year, a list of the world's top 2% scientists, developed by the Stanford University and Elsevier, was published. Among them, there are 726 Poles representing all the fields of science. It is my pleasure to ascertain in the list the presence of Prof. Anna Członkowska, member of the Editorial Board of our journal and Editor-in-Chief of the journal, as the only Polish psychiatrist.

I wish you a pleasant reading of this issue of our journal and strongly encourage Polish psychiatrists, neurologists, and pharmacologists to submit research, review, and casuistic papers on pharmacological therapies in psychiatry and neurology. The papers should be submitted via the editorial system available on the journal website at <http://fpn.ipin.edu.pl>.

Professor Janusz Rybakowski

Pierwszy zeszyt „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii” w roku 2021 zawiera sześć prac poglądowych. Rozpoczyna go artykuł prof. Janusza Heitzmana z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie na temat farmakoterapii pandemicznych i popandemicznych zaburzeń psychicznych związanych ze stresem. Zaobserwowano, że obraz kliniczny zaburzeń psychicznych ujawniających się w reakcji na konfrontację z urazem o charakterze pandemii nie pokrywa się ściśle z kryteriami diagnostycznymi powszechnie stosowanych dotąd diagnoz: ostrej reakcji na stres – ASR (*acute stress reaction*), ostrego zaburzenia stresowego – ASD (*acute stress disorder*) oraz zaburzenia stresowego pourazowego – PTSD (*posttraumatic stress disorder*). Wystąpienie zaburzeń psychicznych w reakcji na pandemiczną traumę jest zależne od indywidualnych czynników ryzyka, charakteru traumatycznego stresu i czynników środowiskowych. Powszechność konfrontacji z pandemią COVID-19, bardziej niż samo natężenie stresora, skłania do przypomnienia

o możliwości skutecznego wspomagania farmakologicznego w już istniejących pandemicznych zaburzeniach psychicznych i do przygotowania się na farmakologiczną interwencję wobec zaburzeń psychicznych, jakie ujawnią się po wygaszeniu pandemii.

Druga praca poglądowa, której pierwszą autorką jest Julia Suwalska, pochodzi z ośrodka poznańskiego i dotyczy ryzyka zaburzeń rytmu serca przy zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych tzw. II generacji. Grupa ta obejmuje selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (*noradrenaline reuptake inhibitors, NRI*), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors, SNRI*) oraz mirtazapinę, bupropion, agomelatynę i wortiooksetynę. Leki te powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ale nadal nie są ich pozbawione. Artykuł omawia możliwość

wystąpienia przy stosowaniu tych leków wydłużenia odcinka QT, które wiąże się z ryzykiem rozwoju potencjalnie niebezpiecznych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego klinicysta powinien ocenić ryzyko wydłużenia odcinka QT u pacjenta, a gdy jest ono wysokie, stosować najniższe skuteczne dawki leku, regularnie monitorować stan pacjenta i poinformować go o konieczności pilnego zgłoszenia się do kardiologa w razie wystąpienia niepokojących objawów, takich jak omdlenia i kołatania serca.

W kolejnej pracy, której autorem jest prof. Marek Jarema z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, dokonano przeglądu dostępnych danych o możliwości zastosowania jednocześnie dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu w leczeniu schizofrenii. W przypadku nieskuteczności leku przeciwpsychotycznego zmienia się lek albo potencjalizuje jego działania przez dodanie drugiego leku przeciwpsychotycznego, leku normotymicznego lub przeciwdepresyjnego. Jeżeli brak poprawy w leczeniu jest spowodowany złą współpracą chorego, można zastosować lek przeciwpsychotyczny o przedłużonym działaniu. W pracy omówiono natomiast zalety i ograniczenia zastosowania dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu. Autor uważa, że dotychczasowe – nieliczne – dane nie pozwalają ustalić, czy taka procedura przynosi jednoznaczne korzyści w leczeniu schizofrenii.

Następna praca pogładowa, pochodząca z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (autorzy: Jan Jaracz i Natalia Rakowska), omawia zagadnienie ryzyka otępienia związanego ze stosowaniem benzodiazepin. Jednym z objawów ubocznych tej grupy leków jest pogorszenie funkcji poznawczych, co może być istotne u osób w wieku podeszłym. W ostatnich latach opublikowano liczne prace, których wyniki wskazują na możliwy wpływ stosowania benzodiazepin na wystąpienie otępienia, a celem opracowania jest przedstawienie aktualnych danych na ten temat. Omówiono także sytuacje, gdy benzodiazepiny są podawane w prodromalnej fazie otępienia w celu łagodzenia takich objawów, jak niepokój czy bezsenność.

W kolejnej pracy, pochodzącej z Katedry Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (pierwsza autorka: Daria Słomińska), dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego związku pomiędzy lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia u osób w starszym wieku a ich działaniem zarówno depresyjnym, jak i przeciwdepresyjnym. Ryzyka wystąpienia depresji wiąże się ze stosowaniem silnie lipofilnych beta-blokerów oraz insulinoterapii. Natomiast leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron,

a zwłaszcza antagoniści receptora dla angiotensyny zmniejszają ryzyko wystąpienia oraz nasilenia objawów depresji, jak również poprawiają funkcje poznawcze u pacjentów w wieku podeszłym. W doniesieniach literaturowych podkreśla się działanie przeciwdepresyjne powszechnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina czy leki inkretynowe, natomiast skuteczność donosowego podania insuliny w celu zmniejszenia objawów i zapobiegania depresji wymaga dalszych badań. Autorzy uważają, że ze względu na częste występowanie zaburzeń nastroju u chorych w wieku podeszłym dobór leków stosowanych w terapii chorób somatycznych powinien uwzględniać z jednej strony ryzyko wywołania lub pogłębienia objawów depresji, z drugiej zaś możliwość korzystnego ich oddziaływania na zaburzenia nastroju.

W ostatniej pracy, pochodzącej z II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, której pierwszą autorką jest Anna Jopowicz, podjęto problem przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych, które może być podstawowym wyznacznikiem sukcesu leczenia. Nieprzyjmowanie leków przez pacjentów zmienia przebieg choroby, może prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia, a nawet śmierci, a ponadto przyczynia się do wzrostu kosztów opieki zdrowotnej. Na przestrzeganie zaleceń lekarskich wpływa wiele czynników, które można podzielić na czynniki zależne od pacjenta, świadczeniodawcy i systemu opieki zdrowotnej, sytuacji socjoekonomicznej oraz interakcjami między nimi. W celu poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich istotne jest określenie konkretnych barier dla każdego pacjenta i podjęcie odpowiednich działań w celu ich przezwyciężenia. Przestrzeganie zaleceń lekarskich ulega poprawie przy dobrej współpracy lekarza z pacjentem.

W końcu ubiegłego roku opublikowano listę opracowaną przez Stanford University oraz wydawnictwo Elsevier, obejmującą 2% czołowych naukowców na świecie. W gronie tym jest 726 Polek i Polaków reprezentujących wszystkie dziedziny nauki. Z przyjemnością informuję, że na liście tej znalazła się prof. Anna Członkowska, członkini Komitetu Redakcyjnego naszego pisma, oraz jego redaktor naczelny, jako jedyny psychiatra.

Życzę przyjemnej lektury kolejnego numeru naszego pisma i gorąco zachęcam polskich psychiatrów, neurologów i farmakologów do nadsyłania artykułów eksperymentalnych, pogładowych i kazuistycznych dotyczących terapii farmakologicznej w psychiatrii i neurologii. Nadsyłane prace należy umieszczać w panelu redakcyjnym dostępnym na stronie internetowej pisma <http://fpn.ipin.edu.pl>.

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski

Pharmacotherapy of pandemic and post-pandemic stress-related mental disorders

Farmakoterapia pandemicznych i popandemicznych zaburzeń psychicznych związanych ze stresem

Janusz Heitzman

Department of Forensic Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology

ABSTRACT

Objectives. The outbreak of the COVID-19 pandemic at the end of 2019, caused by the SARS-CoV-2 virus, manifested in the form of severe acute respiratory failure, also results in a reduced mental condition and resilience on an unprecedented scale and with consequences that are difficult to assess.

Literature review. It has been observed that the clinical picture of mental disorders manifested in reaction to confrontation with the pandemic trauma does not strictly

coincide with the diagnostic criteria of commonly used diagnoses, i.e. acute stress reaction (ASR), acute stress disorder (ASD), and post-traumatic stress disorder (PTSD). In the case of PTSD in particular, it is difficult to adopt unambiguous criteria for a precise diagnosis during the ongoing pandemic. The occurrence of mental disorders in response to pandemic trauma depends on individual risk factors, the nature of traumatic stress, and environmental factors.

Conclusions. The phenomenon of a widespread population confrontation with the pandemic, more than the intensity of the stressor itself, prompts us to recall the possibility of effective pharmacological support in already existing pandemic mental disorders and to prepare for pharmacological intervention against mental disorders that will manifest themselves after the pandemic has expired.



Received: 27.10.2020

Accepted: 17.12.2020

KEYWORDS

- PTSD
- ASD
- COVID – 19
- pharmacotherapy
- mental disorders

SŁOWA KLUCZOWE

- PTSD
- ASD
- COVID – 19
- farmakoterapia
- zaburzenia psychiczne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Janusz Heitzman
Institute of Psychiatry and Neurology
Department of Forensic Psychiatry
9 Sobieskiego Str., 02-957 Warsaw, Poland
email: heitzman@ipin.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Wybuch pod koniec 2019 roku pandemii COVID-19, wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2, ujawniającej się w postaci ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej, skutkuje również obniżeniem sprawności i odporności psychicznej na niespotykaną skalę i o trudnych do oszacowania konsekwencjach.

Przegląd piśmiennictwa. Zaobserwowano, że obraz kliniczny zaburzeń psychicznych ujawniających się w reakcji na konfrontację z urazem o charakterze pandemii nie pokrywa się ściśle z kryteriami diagnostycznymi

powszechnie stosowanych dotąd diagnoz: ostrej reakcji na stres – ASR (*acute stress reaction*), ostrego zaburzenia stresowego – ASD (*acute stress disorder*), zaburzenia stresowego pourazowego – PTSD (*posttraumatic stress disorder*). Szczególnie w odniesieniu do PTSD trudno jest przyjmować, w czasie trwającej nadal pandemii, jednoznaczne kryteria precyzyjnej diagnozy. Wystąpienie zaburzeń psychicznych w reakcji na pandemiczną traumę jest zależne od indywidualnych czynników

ryzyka, charakteru traumatycznego stresu, czynników środowiskowych.

Wnioski. Zjawisko powszechnej populacyjnej konfrontacji z pandemią, bardziej niż samo natężenie stresora, skłania do przypomnienia o możliwości skutecznego wspomaganie farmakologicznego w już istniejących pandemicznych zaburzeniach psychicznych i każe myśleć o przygotowaniu się na farmakologiczną interwencję wobec zaburzeń psychicznych, jakie ujawnią się po wygaszeniu pandemii.

Types of pandemic stress

Outbreaks were invariably associated with states of panic and a sense of threat to individual safety. Common health consequences of the epidemic have been described, including anxiety, insomnia, increased alcohol consumption, and loss of energy (Morganstein *et al.*, 2017). The psychological and psychiatric consequences of an epidemic in modern times (with the unprecedented acceleration of virus transmission throughout the world as a result of globalisation, climate change, and the speed of population movement) manifest themselves primarily as a subjectively felt, real, or perceived sense of threat from other people; as fear, uncertainty, and anxiety; as well as in the form of other symptoms that fall within the domain of reactions to traumatic stress. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, which manifests as severe acute respiratory failure, also results in reduced mental condition and resilience with difficult to quantify consequences (Gorbalenya *et al.*, 2020). It has been observed that the clinical picture of psychiatric disorders manifesting in response to confrontation with pandemic trauma does not closely match the diagnostic criteria of commonly used diagnoses, i.e. acute stress reaction – ASR, acute stress disorder – ASD, post-traumatic stress disorder – PTSD. It is difficult to adopt clear-cut criteria for a precise diagnosis, especially during the continuing pandemic and in particular with regard to PTSD. In May 2020, “Lancet Psychiatry” published a paper including a systematic review with meta-analysis on psychiatric and neuropsychiatric disorders associated with the 2002 and 2012 coronavirus outbreaks as compared with COVID-19. This study concluded that if SARS-CoV-2 infection follows a similar course as SARS-CoV or MERS-CoV, most patients should recover without mental illness. However, it has been found at the same time that SARS-CoV-2 can cause delirium in a significant proportion of patients in the acute stage of the disease, and clinicians should be aware of the potential for depression, anxiety, fatigue, post-traumatic stress disorder, and less common neuropsychiatric syndromes in the longer term (Rogers *et al.*, 2020). Consideration of the manifestation

of mental disorders in the pandemic population is currently difficult. This is undoubtedly due to the lack of previous empirical studies and the wide variation in virus spread, morbidity, and mortality across countries. The mere fact of experiencing an epidemic emergency and being within its range for a prolonged period can cause the perception of the degree of life-threatening danger it poses to be much greater. Although the fact that the entire population is confronted with the pandemic is not in doubt, it is not possible or necessary to diagnose post-traumatic symptoms in everyone. The difficulty in describing pandemic-related mental disorders is further intensified by their atypical nature. Ongoing research is likely to produce reliable data in some time. The diversity of psychological response to trauma, such as the COVID-19 pandemic, prompts us to isolate risk factors, protective factors, and refine the diagnosis. Its adoption will have consequences, together with the necessity to specify therapeutic indications, including pharmacotherapy. The occurrence of psychiatric disorders in response to pandemic trauma depends on individual risk factors, the nature of the traumatic stress, and environmental factors. It can be assumed that in the group of people unable to cope with the trauma, whose symptoms will later be more intense, there will be people deprived of natural protective mechanisms, i.e. experiencing the lack of social support, affected by other psychiatric and somatic disorders, exposed to the lack of access to reliable information, and having negative experiences related to the lack of rational crisis management by state authorities. Before making a diagnosis, in the population confronted with the pandemic, we should isolate those who succumb to its social consequences, especially panic, a sense of imminent danger, including those exposed to traumatising information from infected persons, and those experiencing an immediate, serious threat to life, including their loved ones, families, and quarantined persons. The mere fact of confirming infection with SARS-CoV-2 virus confronts the infected person with a huge number of stressors of biological, economic, social, and medical nature. Without analysing the impact of stressors, it would be impossible to diagnose acute stress reaction or acute stress disorder.

Among the stressors, the individually perceived and the real degree of threat-to-life ones are of particular importance. The psychopathological response that depends on this requires a reminder of the possibility of effective pharmacotherapy in already existing pandemic mental disorders and preparation for pharmacological intervention against secondary mental disorders that will emerge after the pandemic has been extinguished (most notably in PTSD). Before discussing the focus of pharmacotherapy, it is worth noting that therapeutic determination cannot be compromised by the risk of considering natural defensive reactions as pathological and thus, at greater risk, of making false-positive diagnoses (Southwick *et al.*, 1993). Inclusion of pharmacological treatment must be cautious and preceded by a careful analysis of the clinical picture. Initiating it too early may eliminate the body's individual natural defenses in coping with stress as well as make it impossible to adapt to a difficult situation and cause dependence on drugs. Pharmacological interventions, even when we assume that the response to trauma is transient and short-term, must address the specific diagnosis. Thus, the diagnosis of acute stress reaction (ASR), the duration of which does not exceed 48 hours (ICD-10), requires finding that this acute reaction was followed by an adjustment disorder – up to the third month after the onset of the stressful stimulus, and not persisting over 6 months, while the diagnosis of acute stress disorder (ASD) with persistence of symptoms for 3–30 days (DSM-5) will precede the diagnosis of PTSD, made at least after 6 months of confrontation with the trauma and with persistence of symptoms for at least 30 days (DSM-5, ICD-10). Our previous ideas about diagnosing post-traumatic disorders (especially PTSD) assume that the entire symptom spectrum develops after the stressor has passed or after leaving the threatening area. With the difficult to specify duration of the pandemic, including possible recurrences and relapses, it is unlikely or even impossible to make a diagnosis determined by the time of onset and duration of symptoms. The fact that there are symptoms specific to PTSD in acute stress disorder (DSM-5) allows effective therapy to be initiated whenever possible. Therefore, it becomes necessary to apply pharmacotherapeutic standards in a flexible manner, adapted to the suffering requiring urgent intervention and the severity of respective symptoms, taking into account the great role of non-pharmacological psychological support and increasing the sense of security in the organisational, informational, and medical areas (Heitzman, 2020).

Pandemic and acute mental decompensation

The defense and escape responses occurring in a situation of direct or indirect confrontation with SARS-CoV-2 are attempted to be characterised on the basis of previous

experience in response to life-threatening conditions due to warfare, terrorist attacks, or natural disasters. This allows to check and review the existing ways of providing support.

The following groups of people can be distinguished in the pandemic population:

- informed of the danger and restricted by sanitary recommendations,
- quarantined,
- symptomatic and asymptomatic infected persons,
- those affected professionally and economically.

In each of these groups, anxiety, depressive, and even psychotic symptoms are revealed in varying degrees of severity. However, all psychological and psychotherapeutic help (the most important in this case) cannot be accidental and based solely on the therapy of neurotic disorders experiences. In acute non-pandemic emergencies, even early, one-time psychological help – debriefing, occurring within 48–72 hours after the trauma, must generally be conducted in a professional manner and based on the specific relationship between the immediate, almost at arm's length, unresolved trauma and the victim in post-traumatic shock. In the case of a pandemic, the usefulness of debriefing understood as listening to the exposed person and allowing the trauma to be worked through becomes questionable. The basic principle of aid should in the first instance be limited to meeting the genuine needs of the vulnerable persons. Therefore, before early psychological help is involved, safety measures – organisational, informational, and medical – should be taken. Psychological intervention must not force the victim to re-experience the trauma when they are not adequately prepared to do so. When a victim of mass exposure has no information on the fate of his or her loved ones, or does not know where to get the medical (e.g. biological tests to confirm infection) and material assistance he or she needs, debriefing will not only not help, but may even cause harm. It is worth noting that the use of debriefing by untrained therapists is no longer a safe method and can lead to a threatening resurgence of trauma. This does not negate the fact that a person experiencing a trauma with a high severity stressor requires immediate support, elimination of associated stressors and temporary administration of anti-anxiety or sleep medication. The usual short-term expressive, dynamic support and augmenting therapy is then aimed at dealing with the trauma and integrating with it (“getting accustomed”). This helps to lower anxiety levels, strengthen defense mechanisms, and restore emotional balance related to safety, predictability, and a sense of self-consistency. The very first experiences during the unfolding of the COVID-19 pandemic remind us that in the aftermath of trauma, a natural adaptive response is triggered, causing 70–80% of affected people to cope with the consequences of the trauma on their own or with the help of their social network. The remaining

20–30% develop a maladaptive response, perhaps even requiring long-term therapy (Ritchie, 2003). The fact that we are more likely to encounter adjustment disorder and inability to adapt to post-trauma situations is because we are more likely to be exposed to stressors that do not have the characteristics of a bloody catastrophe and their intensity is ordinary (repetitive) rather than exceptional or extreme. The stressor is usually an infectious disease known from previous experience or death from natural causes. Individual predispositions are more important in dealing with trauma. They affect the possibility of reducing anxiety, improving mood, quick return to socio-occupational functioning, control of aggressive and dissocial behaviour and prevent the development of other disorders. In order to prevent the consolidation of adaptive disorders predisposing to the development of ASD or PTSD, preventive intervention should involve “promoting a normal response to an abnormal event.” Such preventive interventions are especially needed when someone is struggling with the loss of a loved one in the aftermath of COVID-19, or during illness by accompanying an infected person. Prevention therapy is nothing more than “psychological first aid” for adjustment disorders. It interweaves organisational and psychological actions, depending on the situation. This includes comforting the affected person, providing comfort, shelter from further danger and distress, ensuring physical needs are met, enhancing a sense of the real world, facilitating return to loved ones, helping to tell the story of the trauma, “venting” feelings, integrating into a support system, identifying sources of help, and identifying needs for future intervention. Although it would seem that people with more experience in the past are more familiar with trauma, it turns out that the need for preventive intervention is important both for people who are experienced and familiar with past trauma and for those who are confronted with a serious risk situation for the first time. Preventive intervention should cover general health issues and an assessment of the ability to return to the former role. The help provided will be effective if permanent personality change following the trauma is prevented. These undesirable personality changes include the persistence of a hostile attitude towards the world, social withdrawal and alienation, permanent feelings of emptiness and hopelessness, a sense of constant threat and “being on the edge,” and the persistence of immature reaction patterns and patterns of conflict (Raphael *et al.*, 1996). It is important to be aware that “pandemic-affected” people may deny the need for psychological help and, therefore, the need to be protected against the possibility of secondary traumatising and an overabundance of “therapists.” Before complex therapeutic techniques are initiated, it is imperative to think about protecting the life of the exposed person and removing them from the potentially infectious area. In the second instance, it is only possible to aim for the affected person to “let go”

of their consternation, sadness or rage, and then it is necessary to protect them from possible self-destructive actions (Raphael *et al.*, 1996; Heitzman, 2007).

Acute pandemic and post-pandemic stress disorder

The most typical and common features of the clinical picture of acute pandemic stress disorder are increased levels of fear and anxiety, a prolonged anxiety reaction, and an inability to detach from the ongoing experience of trauma. Prolonged persistence of fear and a sense of helplessness in the face of an inability to escape an epidemic threat can induce states of panic, despair, and feelings of hopelessness.

In acute pandemic stress disorder, we may also encounter comorbid depression, generalised anxiety, specific phobias, intrusive symptoms, dissociative disorders, avoidance symptoms and hyperactivity, as well as alcohol and substance abuse disorders. Since it is difficult today to define the action of a pandemic stressor as limited as to time, area of action and affected population, it can be assumed that effective pharmacological intervention will require both symptoms that appear at the beginning of the epidemic and those that continue for many months.

In acute pandemic stress disorder (ASD) and in post-pandemic stress disorder (PTSD), the following groups of symptoms (axial according to DSM-5 and ICD-10/11 classification) may manifest, which are also indications for rational pharmacotherapy (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992; Towers *et al.*, 2015).

Intrusive symptoms include recurrent recollection of epidemic threats in the form of intrusive personal memories and those transmitted through electronic media; recurrent tormenting dreams with epidemic-related content; repetitive dissociative reactions, related to the sense of unreality of the threat that has completely changed the person's previous status, rhythm of daily functioning, and plans for the future; and a persistent sense of harm and suffering. This area includes the intrusive following of media information about the epidemic as well as the obsessive (often inappropriate and ineffective) use of hygiene procedures.

Symptoms of mood disorders are mainly manifested in sadness, inability to express joy, contentment, and inability to express positive feelings. However, prolonged exposure may induce the manifestation of a depressive spectrum disorder. Poor general medical condition associated with difficulties in treatment of pre-existing somatic conditions, experienced sense of threat of viral infection in the case of people in the risk group (quarantined, working in exposure to greater than average contact with infected people) may affect the increased risk of suicidal thoughts, self-destructive behaviour, and suicide. Also, increased susceptibility to psychotic disorder associated with poor general medical condition (293.81

according to DSM-5, F06.2 according to ICD-10) cannot be excluded. It appears that one of the most troublesome complaints will be disruptive mood dysregulation disorder (296.99 by DSM-5, F34.8 by ICD-10) (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992). Diagnostic criteria for this disorder include severe and recurrent outbursts of anger shown verbally and through behaviour and chronic irritable mood that persists for most of the day, almost daily. In the group of people not affected by poor general medical condition, we can expect episodes of major depressive disorder lasting at least 2 weeks. With the necessary symptoms of depressed mood (sadness, emptiness, hopelessness) or loss of interest and the ability to feel pleasure manifesting in the form of subjective complaints, significant changes in appetite and weight exceeding 5% per month may occur. They may be accompanied by almost daily insomnia or excessive sleepiness, slowed or agitated movement, fatigue or feelings of lack of energy, feelings of lack of self-worth, inadequate guilt, reduced ability to think or concentrate, recurrent thoughts of death exceeding fear of death, and even recurrent, unspecified suicidal thoughts. The above symptoms are associated with experiencing a state of distress as well as impaired social and occupational functioning and economic and existential threat (Heitzman, 2020).

Dissociative symptoms are a predominant build-up of a sense of unreality and identity insecurity by way of denial – “it couldn’t happen; it can’t affect me.” At the same time, a sense of stupefaction, symptoms of disturbed perception (delusions and pseudo-hallucinations connected with excessive vigilance to the environment and the presumed source of infection), a sense of slowing down of the passing time, difficulties in remembering certain aspects of traumatic events (dissociative amnesia) may also appear.

Avoidance symptoms, as an attempt to push away the traumatic burden, take the form of escaping from recurrent thoughts, feelings, and memories about the pandemic and its effects as well as people and situations that evoke tormenting thoughts, feelings, and memories.

Symptoms of excessive hyperexcitability appear to be the most prevalent burden among the pandemic population. The primary symptoms experienced here are sleep disturbances (difficulty falling asleep, maintaining sleep, lack of a feeling of rest after sleep); unprovoked irritability and outbursts of anger (verbal aggression and aggressive behaviour directed at other people or objects; domestic violence); hypervigilance; difficulty in concentrating and focusing attention; and increased reactivity to external stimuli (Morganstein *et al.*, 2017; Heitzman, 2020). Intrusive symptoms, characteristic of PTSD, occur after the immediate exposure has already ceased. They take the form of the intrusion of persistent and unpleasant memories, threat images, and trauma-like thoughts, including emotions and sensory experiences, re-experiencing threatening situations (flashbacks), and recurring

nightmares. The authenticity and immediacy of the existing threats will also warrant not only the need to mitigate or eliminate the immediate impact of the stressors, but also to initiate treatment (Heitzman, 2020). NICE guidelines (developed before the pandemic) highlight that PTSD can develop in a person of any age and among 20–30% of people who experience traumatic events. It is hard to say if the same will be true when confronted with COVID-19. Although individual symptoms typical of PTSD manifest immediately after a traumatic event, the onset of the disorder is delayed in approximately 15% of those exposed. In the case of the COVID-19 pandemic, it is difficult to discuss the occurrence of symptoms only after the stressor has ceased to have effect (the end of the pandemic) as it is not possible to determine when the pandemic will end. The guidelines also mention that treatment for PTSD is only effective if a diagnosis is made.

A symptom area warranting treatment will also include a diagnosis of complex PTSD, a disorder listed in ICD-11 that develops among individuals with PTSD. In addition to the core symptoms of PTSD, it additionally includes severe problems with affect dysregulation, persistently low self-esteem, feelings of defeat, beliefs about one’s worthlessness, profound feelings of shame and guilt (NICE, 2018).

Neurobiology of trauma response determines the need for pharmacotherapy

Post-traumatic disorders are dominated by anxiety disorders resulting from dysregulation of multiple neurotransmitter systems. Their influence on structures, such as amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex, results in symptoms requiring pharmacological intervention. The described neurobiological bases of the disorders, which determine the therapeutic area, are disturbances in noradrenergic regulation, disturbances in serotonergic and glutamatergic activity, disturbances in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (abnormalities in corticotropin secretion – CRH), or kindling. They influence the increased level of responsiveness and predisposition to reveal symptoms. Based on these mechanisms, the effects of respective drugs on specific symptoms can be explained (Ravindran & Stein, 2009). Although research into this area of neurobiological conditioning developed nearly 40 years ago in response to the need to treat persistent chronic PTSD symptoms, it is reasonable to believe that effective pharmacological intervention in the symptomatic areas of pandemic and post-pandemic psychiatric disorders currently described will utilise knowledge based essentially on the experience of post-traumatic stress disorder in a group of veterans of wars, victims of attacks and violence.

Noradrenergic dysregulation. The fact of catecholaminergic dysregulation in PTSD is not disputed.

Individuals with chronic PTSD are found to have particular activity and dysregulation of the “alarm centre,” which is the *locus coeruleus* (LC) and related areas, such as amygdala, hippocampus, thalamus, and medial prefrontal cortex, which are responsible for emotions, memories, and the response to stress. By activating the LC via the sympathetic nervous system, stressors release norepinephrine from it; this is responsible for the increased blood flow to the heart, increased respiratory rate, pupil dilation, the so-called “fight or flight” response, and cognitive functions, such as memory, attention, and learning ability. Subsequent research has confirmed that under the influence of an emotional stressor, sensory information reaching the hypothalamus and other brain structures via the basolateral nucleus of the amygdala play a major role in the conditioning of threat and panic (Ravindran & Stein, 2009). This fact was the starting point for the development of a therapeutic strategy in PTSD consisting in suppression of agitation in the *locus coeruleus*, reduction of noradrenergic activity and, in clinical terms, reduction of hyperactivity, alertness, insomnia, or sudden freezing. Tricyclic antidepressants (TCAs), MAO inhibitors (also selective and reversible), benzodiazepines, beta-blockers, and clonidine have all been shown to be effective, although the latter (which inhibits the release of norepinephrine and generally has a hypotensive effect) should be used with caution due to the risk of exacerbating depression.

Damage to the serotonergic system. Serotonergic dysfunction in PTSD can be diagnosed independently and together with catecholaminergic dysregulation (Krystal, 1990). Dysfunction in the serotonergic area and the efficacy of pro-serotonergic substances have been linked to PTSD-specific symptoms, such as sleep dysregulation, irritability, impulsivity, suicidal tendencies, mood instability, anxiety, re-experiencing, avoidance, and numbness. The improvement in the mentioned symptoms under the influence of serotonergic drugs was indirect evidence for the role of the serotonergic system in PTSD. The efficacy of serotonin reuptake inhibitors in PTSD has recently been confirmed by studies using functional neuroimaging. It has been reported that paroxetine (SSRI) can affect hippocampal neurogenesis (van der Kolk *et al.*, 1994; Davidson & van der Kolk, 1996; Duman *et al.*, 2001). There are papers indicating an indirect role of serotonin in PTSD – by modulating other brain areas important in the anxiety and fear response (raphe nucleus, locus coeruleus, and amygdaloid nucleus), and by modulating effects of serotonin on the HPA axis (Nemeroff & Owens, 2004).

HPA axis dysfunction. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction has been confirmed in many psychiatric disorders, including PTSD (Lo *et al.*, 2008; Pariante & Lightman, 2008; Sinha, 2008). Numerous studies have also shown that in PTSD, contrary to a normal stress response, we do not have elevated levels of CRH and cortisol, but rather it is noticeably reduced, and this is true in urine, saliva, or serum. Despite various

methodological concerns raised about the results of these studies, it has been emphasised that differences in cortisol levels are more dependent on the trauma exposure itself than on PTSD (Meewisse *et al.*, 2007). It has also been observed that the pathophysiology of PTSD depends not only on the effects of glucocorticoids on the brain structures themselves, but also on their interaction with other neurotransmitters (norepinephrine, serotonin). It has been noted that the smaller hippocampal volume is not only due to the neurotoxic effects of cortisol, but damage to the hippocampus with glucocorticoids as a result of acute stress may be a predisposing factor for PTSD (Roosendaal *et al.*, 2006; Herbert *et al.*, 2006).

Disturbances in glutamate levels. Glutamate, which is the major excitatory neurotransmitter in the CNS, plays a key role in modulating CRH release in response to stress (Zelena *et al.*, 2005). The study of the ionotropic (second to metabotropic) glutamatergic receptor, N-methyl-D-aspartate (NMDA), in PTSD was of great importance. The effects of ketamine, an NMDA antagonist, and transient glutamate release have been linked to dissociative symptoms in PTSD and formation of memory engrams. It has been hypothesised that elevated glutamate concentration may not only lead to hippocampal damage, but also to the encoding and consolidation of traumatic memories (Joca *et al.*, 2007).

Kindling. Although the phenomenon of “kindling” has received less attention recently, it is worth recalling that it is an example of spreading (flare-up) of electrical stimulation in the limbic system in response to irritation by stimuli, at a low excitability threshold. The phenomenon of intrusion, described among the symptoms of PTSD, i.e. the intrusion of memories of the trauma into one’s consciousness even many years after the trauma took place and experiencing them as if they were happening anew, is explained by a particular way of transmission of impulses in the brain, i.e. kindling (van der Kolk, 1987). Effective treatment to stop increasing intrusion will, therefore, be related to anti-kindling activity. Substances of this nature include mainly carbamazepine, which efficacy has also been observed in the treatment of PTSD.

Elevated levels of responsiveness and predisposition to morbidity. The fact that not all those exposed to trauma exhibit symptoms of PTSD was the beginning of the search for a genetically determined predisposition. Some hypothesis supporting this are the observed anomalies in gene location on chromosome 5 in individuals predisposed to develop PTSD symptoms in response to trauma. Genetic factors undoubtedly influence the differential recovery (time, intensity) after a stressor (van der Kolk *et al.*, 1994). The search for drugs that reduce the strength of the trauma response (clonazepam, buspirone) can be linked to the search for drugs that have a protective effect on the brain – protecting against the effects of stress (tianeptine) – and hypothetically prevent the development of PTSD symptoms. Among the genetic

indicators of PTSD, serotonin transporter gene and genes related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function have been studied (Ressler *et al.*, 2011).

Symptomatic directions of pharmacological intervention

Psychiatric disorders that have a direct causal relationship with the pandemic are mostly manifested by anxiety, panic, or obsessive disorders associated with legitimate sanitary recommendations. In extreme cases, especially in previously mentally unstable individuals, we may encounter psychotic exacerbations and even shared psychosis (*folie à deux*) (Moukaddam & Shah, 2020). It cannot be ruled out that coronavirus-positive, acutely ill, quarantined patients and their relatives will develop symptoms of acute stress disorder (308.3 – DSM-5), characterised as distress, where:

- the triggering factor will be a unique, biological stressor of a supra-regional nature, confronting everyone with death, in the face of which the defense mechanisms used so far failed;
- destructive staying distressed will be particularly intense when the stressor takes a chronic form.

It is worth noting that in the time of pandemic and widespread confrontation with the psychological dimension of trauma, there is an anticipatory need for individual prevention of the disease. This manifests itself in the widely perceived use of past experience (often scientifically unsubstantiated) to prevent infection. This translates into a general attitude towards increased immune support, e.g. with dietary supplements and vitamins, as well as prophylactic use of drugs with anxiolytic and antidepressant effects not justified by symptoms. It can be observed among patients that doctors are expected to prescribe psychotropic medication before symptoms become a real problem. When confronted with the pandemic and its effects on mental health, previous therapeutic experience may unfortunately be of little use.

Limitations for the use of pharmacotherapy in pandemic stress disorder

Current experience with the use of pharmacotherapy to inhibit the progression of symptoms of acute stress disorder (ASD) is not based on convincing evidence. Controlling the potential medical causes of the manifested neuropsychiatric disorders (providing general medical assistance) comes to the forefront of therapy. This involves ensuring safety, removing the exposed from the source of danger to basic life functions, meeting physical and existential needs, restoring a sense of normality, and psycho-education. Pharmacotherapy can be used to help manage symptoms such as excessive agitation, insomnia,

or pain. The use of benzodiazepines has been evaluated most frequently, but most of the available literature suggests using benzodiazepines very cautiously or even advises against their use because of the lack of evidence of efficacy, and the risk of adverse effects (e.g. addiction) that may outweigh the potential benefits. There are few studies evaluating the efficacy of using pharmacotherapy (propranolol, hydrocortisone, gabapentin) immediately after exposure to trauma to prevent future development of PTSD. The limitation for drawing conclusions regarding the use of pharmacotherapy in the pandemic is that experience to date has been based primarily on the evaluation of a therapeutic effect relating to an entirely non-pandemic population of veterans exposed to trauma. This raises a fundamental question, i.e. can the experience gained in treating non-pandemic post-traumatic stress disorder be applied to a pandemic-affected population? The lack of relevant research only suggests the use of analogous therapeutic restrictions as has been done for veterans or victims of violence. Recent NICE guidance (2018) has taken into account the possibility of confronting one or more traumatic events rather than experiencing a “traumatic experience.” Such events may be trauma associated with serious health problems, which, from today’s perspective, opens the way for COVID-19 pandemic-related mental health disorders to be included among them (NICE, 2018). The EPA’s guidelines for treating PTSD using e-mental health apps are worth mentioning here. Although they were published in 2017, they may be of particular relevance in a pandemic situation, as short-term online and mobile interventions have been found to be noticeably clinically effective for PTSD (Gael *et al.*, 2017).

Pharmacological treatment

Based on NICE guidance (2018), pharmacological treatment for post-traumatic disorders is a second-line treatment and should be considered after psychotherapeutic interventions. Reasons for not choosing psychotherapy may include an immediate life-threatening condition, lack of patient consent to psychotherapy, lack of access to psychotherapy, its ineffectiveness or suicide risk (NICE, 2018). NICE guidance generally refer to the treatment of PTSD manifesting in around 25–30% of people who have experienced traumatic events, on the assumption that individual PTSD symptoms develop immediately after the traumatic event, even when a diagnosis of PTSD has not yet been made. The guidance in relation to pharmacotherapy explicitly states that it refers to adults exposed to trauma and even warns against the use of medication in children. The basic limitations formulated by NICE virtually eliminate the use of drugs, especially benzodiazepines, to prevent the development of PTSD. Because of the high risk of initiating pharmacological treatment

within the first month of exposure to trauma, the NICE committee takes the position that this treatment should be initiated in a specialist setting. The guidance also notes that when drug or alcohol abuse co-exists with PTSD, these people should not be excluded from therapy (NICE, 2018). The clinical practice guidelines for the management of PTSD and Acute Stress Reaction, published in 2010 (version 2.0) and 2017 (version 3.0) by the Department of Defense and the Department of U.S. Army's Veterans Affairs and developed by a panel of multidisciplinary experts, take a similar position, assessing both the quality of the evidence and the strength of the recommendation. They point out the responsibility of the physician to adapt the therapeutic suggestions in the guidance to the specific clinical situation (VA/DoD, 2017). General principles of using pharmacotherapy in post-traumatic disorder recommend monotherapy and monitoring the therapeutic effect for at least 8 weeks. When the patient tolerates the drug, it is recommended to continue it for at least another 4 weeks, and when the drug is not tolerated – to discontinue it and switch to another effective drug. If no improvement is observed after 8 weeks, consider increasing the initial dose of the drug to the maximum that is tolerated. Treatment recommendations include assessment of possible side effects of medications taken, transient side effects, regularity of medication intake and reassessment of maintenance treatment (VA/DoD, 2010). Developing relatively quickly after confronting pandemic stressors, symptoms characteristic of acute stress disorder (ASD) and post-traumatic stress disorder (PTSD) may co-occur with pre-existing disorders, such as generalised anxiety disorder (GAD), panic disorder, specific phobias, depression, dissociative disorder, or substance dependence. Therefore, pharmacological recommendations must take into account the existing symptoms, on the one hand, and protect against their progression, on the other. There are isolated reports indicating, for example, the efficacy of naltrexone in reducing the severity of PTSD symptoms and in reducing alcohol consumption in addicted patients with PTSD (Katz *et al.*, 2017).

Therapeutic recommendations

Benzodiazepines. There are no clear pharmacotherapeutic recommendations for the management with medication of anxiety, restlessness, and sleep disturbances manifesting in the course of pandemic acute stress disorder. The use of benzodiazepines, as already noted, does more harm than good. Although benzodiazepines are well established in the treatment of panic disorder and generalised anxiety disorder, all studies emphasise the risk of addiction and recommend short-term use of no more than 4 weeks (Landowski, 2000). The effect of alprazolam on a decrease in corticotropin-releasing factor (CRF) levels in the locus coeruleus and a simultaneous increase in CRF concentration in the hypothalamus has been described

(Vargas *et al.*, 1992). At the same time, there are findings available which highlight that initiating benzodiazepines (alprazolam, clonazepam) in a group of patients experiencing trauma during the first 18 days and continuing treatment for 6 months results in a much more frequent occurrence of PTSD than in the control group (Gelpin *et al.*, 1996). The negative assessment of the effects of using benzodiazepines after trauma is based on the observed increase in the anxiety reactions and impaired recovery. There is also a risk of increased depressive symptoms and paradoxical reaction in the form of anxiety (after alprazolam). It is important to remember the difficulty of withdrawal from, for example, alprazolam (0.5–6 mg) and the possibility of an abstinence syndrome. It can be surmised that the risky and *ad hoc* inclusion of benzodiazepines, while controlling panic in the short term, undermines the natural activation of the defense response (Friedman, 2003). A symptom that requires urgent intervention after exposure to pandemic-related trauma is sleep disturbance. The use of benzodiazepines (temazepam) has a beneficial effect on impaired falling asleep and sleep nightmares. It is worth considering that the more severe they are, the greater the likelihood of developing PTSD in the future. Benzodiazepines, while effective in the short-term treatment of anxiety and insomnia (in ASD), must be used with caution because of the much higher incidence of developing substance abuse and addiction as comorbid disorders in patients with future PTSD. The inclusion of benzodiazepines in the treatment of pandemic post-traumatic symptoms cannot be seen as recommended; it can only be based on an individual assessment of the clinical condition.

Adrenolytic drugs. The attempts to control symptoms of anxiety, panic, sleep disturbance, aggression, and agitation in acute stress disorder (ASD) with benzodiazepines, which have been unsuccessful in the long term, have encouraged the use of adrenolytic drugs. It has been observed that administration of propranolol (40–160 mg/day), a beta-adrenergic receptor antagonist, reduces the severity of agitation and negative memories of the trauma and prolongs the time to manifestation of PTSD. Among patients receiving propranolol, the most significant improvements have been noted in relation to anxiety disorders, a reduction in symptoms of hyperarousal, and, through beneficial effects on blocking traumatic memory consolidation, prevention of the development of PTSD (Pitman *et al.*, 2002; Stein *et al.*, 2007). However, despite initial hopes, attempts to use propranolol prophylactically immediately after exposure to traumatic stimuli to reduce the possibility of developing PTSD and mitigate its course have yielded negative results (Hoge *et al.*, 2012). Regarding other adrenergic drugs, the use of the prazosin – a selective α_1 -adrenergic antagonist – has been reported to have a beneficial effect on sleep disturbances in trauma victims, reducing difficulty falling asleep, prolonging total sleep time and reducing the content of

trauma-related nightmares. However, attempts to use the clonidine and guanfacine – α 2-adrenergic agonists – in chronic PTSD to reduce increased excitability and tension have not been successful (Ravindra & Stein, 2009; Taylor *et al.*, 2008; Raskind *et al.*, 2003; Ipser *et al.*, 2006). The use of propranolol in the management of symptoms of anxiety, hyperactivity, and sleep disturbance occurring in pandemic acute stress disorder appears to have a low risk of adverse effects.

Antidepressants

SSRIs. NICE guidance allow the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), subject to continuous monitoring, only in situations of resistance to psychotherapy and troublesome depressive symptoms. The initiation of pharmacotherapy for depression or PTSD will depend on the severity of symptoms of one or the other condition. Repeatedly, NICE notes that SSRIs are less effective than recommended psychological interventions. It is generally preferable to initiate antidepressant treatment to enable psychotherapy for PTSD or to prevent depressive disruptive behaviour as soon as possible (NICE, 2018). As it was not clear from the studies which SSRI (sertraline, paroxetine, fluoxetine) was more effective, the NICE committee agreed to leave it to clinicians to choose which SSRI to use. Of the available SSRI drugs, *i.e.* sertraline, paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, and escitalopram, only the first two are approved by the FDA (U.S. Food and Drug Administration) to treat PTSD. The effectiveness in PTSD of drugs from the SSRI group is confirmed by many studies. These address efficacy not only in the acute phase of PTSD symptoms, but also in maintaining improvement and preventing relapse (sertraline, paroxetine, fluoxetine), (Ravindran & Stein, 2009; NICE, 2018). With regard to fluvoxamine, citalopram, and escitalopram, no beneficial effects of these drugs on post-traumatic symptoms were found. Recommendations published by the Cochrane Collaboration (2014) highlight that SSRIs are most effective especially in the long-term treatment of PTSD. Recommendations from the Department of Defense and the Department of U.S. Army Veterans Affairs emphasise that sertraline and venlafaxine in particular are effective in a civilian population unrelated to war stress (Amos *et al.*, 2014). The use of SSRI medications in acute stress disorder prior to the manifestation of depressive symptoms and full spectrum PTSD is not explicitly recommended. Some reservations about the efficacy of fluoxetine in ASD relate only to its small anxiety-reducing effect – especially during the first 2–3 weeks of use. In this group of drugs, paroxetine (10–60 mg) and sertraline (50–200 mg) are the most effective. These medications not only reduce the symptoms of PTSD, but equally reduce the severity of suicidal tendencies, aggressive, and impulsive behaviours. The relatively small range of adverse

effects is not insignificant (Friedman, 2003). Although drugs from this group are still considered to be the most effective for PTSD, it is important to bear in mind that their inclusion can be fraught with the manifestation of side effects, such as nausea, headaches and dizziness, diarrhoea, anxiety, irritability, agitation, and serotonin syndrome. In acute pandemic stress disorder, the use of SSRIs should be combined with psychotherapeutic and educational interventions in conjunction with assessment of the efficacy and safety of pharmacotherapy (Ravindran & Stein, 2009; VA/DoD, 2017).

SNRIs. The use of selective norepinephrine/serotonin reuptake inhibitors (venlafaxine, duloxetine, milnacipran) in the treatment of ASD/PTSD is only described with regard to venlafaxine. A significant improvement in the severity of post-traumatic symptoms was observed in comparison with placebo (analogous to sertraline and paroxetine), in particular with regard to re-experiencing and avoidance symptoms. The only therapeutic limitation was the risk of administering venlafaxine in patients with hypertension due to the possibility of its exacerbation (Ravindran & Stein, 2009; VA/DoD, 2017; Ipser & Stein, 2011).

Other antidepressants. The fact that SSRIs are not always effective in people diagnosed with PTSD has led researchers to look for therapeutic options among other antidepressants. The search included both well-known classical antidepressants and new molecules. There has been interest in trazodone which blocks serotonin 5-HT₂ receptors in addition to inhibiting serotonin reuptake. It has been noted that trazodone, although not very effective in monotherapy, has a noticeable potentiating effect in the treatment with SSRIs. On the one hand, it has an antidepressant effect, synergistically with SSRIs, and on the other hand, through the use of anxiolytic effects, it becomes useful in the treatment of anxiety and sleep disorders (Friedman, 2003). The studies conducted with the selective GABA inhibitors – tiagabine, topiramate, and divalproex have not produced convincing evidence of efficacy (Raskind *et al.*, 2003). The inclusion of bupropion, mirtazapine, nefazodone, and reboxetine in treatment for PTSD had similarly inconsistent results. The efficacy of these medications has been observed among patients with symptoms of comorbid depression in addition to PTSD (Ipser & Stein, 2011). Lithium – despite its clinical properties of reducing autonomic system arousal, suppressing aggression, irritability, anxiety, and aiding sleep – is not recommended in post-traumatic disorders due to lack of research (Friedman, 2003). Vortioxetine introduced in 2013 has not yet been included in studies.

TCAs. Studies have shown that tricyclic antidepressants (TCAs), such as amitriptyline, are more effective than placebo in managing PTSD symptoms. However, due to their less selective effect on neurotransmitters (serotonin and norepinephrine), they are classified as second – and third-line drugs. Although they reduce recurrent memories, have an antidepressant effect and

reduce anxiety, and their cost is low, their use is limited by side effects, such as dry mouth, dry conjunctivitis, constipation, orthostatic hypotonia, tachycardia, ventricular arrhythmias, weight gain, and sleepiness. They are contraindicated in patients with coronary disease and prostatic hyperplasia. The therapeutic dose range of these drugs is between 150–300 mg/day (VA/DoD, 2017).

MAOIs. The efficacy of this group of drugs in the treatment of PTSD is debatable. Because of the high risk of side effects, doctors are cautious about drugs in this group. The hopes of non-selective and irreversible MAOIs (phenelzine) have not led to a breakthrough here, although it seems that drugs from this group may have a complementary effect in the treatment of such disorders accompanying PTSD as sleep disturbances, sexual dysfunctions, or dizziness. The clinical relevance of MAOIs in the treatment of post-traumatic disorders is limited by the potential for serious side effects related to interactions with other drugs or the need for dietary restrictions (Ipser & Stein, 2011; van der Kolk *et al.*, 1994; Davidson & van der Kolk, 1996).

RIMAs. Reversible inhibitors of monoamine oxidase A in ongoing studies have not shown therapeutic efficacy in PTSD (Ipser & Stein, 2011).

Anticonvulsants. Carbamazepine and valproate have been found to be effective in chronic PTSD, especially in reducing hyperarousal. Carbamazepine (400–1600 mg) has a greater effect on re-experiencing symptoms and increased aggressiveness, while valproic acid (50–1750 mg) has a reducing effect on avoidance symptoms and numbing. The use of these drugs requires careful monitoring for adverse reactions, of which there is a risk. Recent evidence also reports good efficacy in PTSD of

lamotrigine (50–400 mg), topiramate (200–400 mg) and gabapentin (300–3600 mg), particularly beneficial in managing dissociative disorders (Friedman, 2003).

Second generation antipsychotics (SGAs). When there are such symptoms as significant behavioural disturbance, excessive agitation, and psychotic symptoms, and other medications and psychotherapy used so far have not been effective, NICE suggests considering including an antipsychotic (risperidone). Antipsychotics should be considered as an addition to psychological therapy and may have a beneficial effect in treating PTSD symptoms in adults. Also for antipsychotics, the NICE committee left it up to clinicians to choose a particular antipsychotic, and using the example of risperidone was only because the evidence on its efficacy was based on the largest number of trial participants (NICE, 2018). While classical neuroleptics, due to their side effects, are not recommended for PTSD, the efficacy of new generation neuroleptics in the treatment of PTSD is increasingly convincing. Their positive effect in managing dissociative symptoms is not disputed. Most controlled trials of long-term pharmacotherapy for anxiety disorders in PTSD accept the addition of second-generation antipsychotics to SSRIs (Taylor *et al.*, 2008). However, this requires careful attention to the clinical picture of the patients in order to terminate therapy at the appropriate time and prevent the development of a depressive syndrome. Risperidone (4–16 mg), olanzapine (5–20 mg), and quetiapine (50–750 mg) appear to be effective against persistent recurrence of trauma memories, avoidance, numbing symptoms, and excessive agitation and aggressiveness (Friedman, 2003; van der Kolk, 1987).

Tables 1 and 2 show the preferred medications for ASD and PTSD.

Table 1 Preferred drugs for the treatment of ASD

ASD				
Symptom	Group of drugs	Drug	Daily dose	Restrictions and comments
Generalised anxiety Panic disorder	Benzodiazepines	Alprazolam	0.5–6 mg	Use not longer than 4 weeks – risk of addiction!
	New generation neuroleptics	Risperidone	4–16 mg	Discontinuation after alleviation of symptoms
		Olanzapine	5–20 mg	
		Quetiapine	50–750 mg	
	Classic neuroleptics	Fenactil	50–300 mg	Single dose preferred; extrapyramidal symptoms
	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate
Other	Tianeptine	37.5 mg	No randomised clinical trials	
Numbness Alienation Stupefaction	SSRIs	Fluoxetine	20–60 mg	Risk of inducing anxiety
		Paroxetine	20–50 mg	
		Sertraline	50–200 mg	
		Fluvoxamine	50–300 mg	
		Citalopram	20–60 mg	
Derealisation Depersonalisation Dissociative amnesia	New generation neuroleptics	Risperidone	4–16 mg	Should be discontinued once symptoms have subsided
		Olanzapine	5–20 mg	
		Quetiapine	50–750 mg	
	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate
Other	Tianeptine	37.5 mg	No randomised clinical trials	

Table 2 Preferred drugs for the treatment of PTSD

PTSD						
Symptom	Group of drugs	Drug	Daily dose	Limitations		
Intrusion	Benzodiazepines	Alprazolam	0.5–6 mg	Only in the initial phase of treatment!!!		
Recurrent re-experiencing trauma	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate		
Dissociative episodes	SSRIs	Fluoxetine	20–60 mg	Risk of inducing anxiety		
Physiological hypersensitivity to trauma symbolism		Paroxetine	20–50 mg			
		Sertraline	50–200 mg			
		Fluvoxamine	50–300 mg			
Nightmares		Citalopram	20–60 mg	Effective in children		
		TCAs.	Amitriptyline	150–300 mg	Anticholinergic side effects	
		α 2-adrenergic agonists	Clonidine	0.2–0.6 mg		
		New generation neuroleptics	Risperidone	4–16 mg	Discontinuation after alleviation of symptoms	
			Olanzapine	5–20 mg		
			Quetiapine	50–750 mg		
Anticonvulsants		Carbamazepine	400–1600 mg			
		Valproic acid	50–1750 mg	Low doses in children		
Avoidance	SSRIs	Fluoxetine	20–60 mg	Risk of inducing anxiety		
Dissociative amnesia Emotional anaesthesia (depressive symptoms)		Paroxetine	20–50 mg	Effective in children		
		Sertraline	50–200 mg			
		Fluvoxamine	50–300 mg			
		Citalopram	20–60 mg			
		TCAs.	Amitriptyline		150–300 mg	Anticholinergic side effects
		SARIs	Trazodone		200–400 mg	Do not combine with fluoxetine
Hyperactivity Delayed falling asleep Irritability	SSRIs	Paroxetine	20–50 mg			
		Sertraline	50–200 mg			
		Fluvoxamine	50–300 mg			
		Citalopram	20–60 mg			
Aggression	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate		
Excessive vigilance						
Exaggerated response to a stimulus	Anticonvulsants	Carbamazepine	400–1600 mg			
		Valproic acid	50–1750 mg	Low doses in children		
Impairment of concentration						

New directions in pharmacotherapy

Research in the effective management of post-traumatic syndromes is still ongoing. In addition to the studies on topiramate mentioned above, ketamine (a partial NMDA receptor antagonist – D-cycloserine), and prazosin (α 1-adrenergic receptor antagonist, a drug not registered in Poland) are also researched. The rationale for the special interest in enhancing glutamatergic transmission is based on the assumption that new memories replace traumatic and intrusive ones. Other studies, however limited to small groups, are still pilot studies on CRH antagonists, neurokinin-1 antagonists, and neuropeptide Y. The results of administering 3,4-methylenedioxymethamphetamine, known as “ecstasy” and referring to the use of psychostimulants in enhancing the effects of psychotherapy for PTSD, are assessed

similarly. The study of genetic markers mediating the response to treatment effects of various psychotropic drugs is of great expectation (Ravindran & Stein, 2009; Green, 2015).

Summary

Despite the well-established position of SSRIs as first-line drugs in the treatment of psychological consequences following trauma, such treatment is not always effective. Because not all patients respond to SSRIs, it may be necessary to supplement treatment with SGAs, potentiation, or the inclusion of drugs with novel mechanisms of action (e.g. tiagabine) (Amos *et al.*, 2014). Current trends in pharmacotherapy are not only aimed at reducing the severity of acute stress disorder symptoms, but also at

preventing the development of PTSD. Minimising the use of benzodiazepines and adding propranolol, second-generation antipsychotics, and possibly anticonvulsants to SSRIs as needed proved to be most important.

Drawing conclusions about pharmacological management of pandemic and post-pandemic stress disorders is difficult because potential patients are still in the threat environment and we lack knowledge about the possible end of the pandemic. Symptomatic treatment of pandemic anxiety disorder must be tailored to the intensity of the acting traumatic stimulus and differentiated according to whether we are dealing with an infected person, a somatically ill person with a diagnosis of COVID-19 and possible comorbidities, the loved ones of such a person, or a previously mentally unstable person who is hypersensitive to anxiety-generating public communication. It must be stressed that the primary

action prior to pharmacotherapy should be to ensure that the person affected in any way by the stressor feels safe. Safety in the information, organisational and medical areas is primarily ensured by psychological and educational interventions. Pharmacological intervention in pandemic and post-pandemic stress disorder has so far benefited from previous knowledge about the treatment of ASD and PTSD. The prolonged period of the pandemic (for the time being, it is impossible to talk about a return to normality), changes in lifestyle, work, education, use of medical assistance may give rise to new symptoms, i.e. chronic stress, chronic fatigue, somatic symptoms, or a particular type of adaptation to a chronic state of emergency with difficult-to-define consequences for the psychological state. It may turn out that the previously known pharmacological ways of dealing with stress will prove insufficient. ■

Wymiary pandemicznego stresu

Wybuchy epidemii niezmiennie wiązały się ze stanami paniki i poczuciem zagrożenia dla indywidualnego bezpieczeństwa. Opisywano powszechne konsekwencje zdrowotne epidemii, w tym lęk, bezsenność, zwiększone spożycie alkoholu i zanik energii (Morganstein i wsp., 2017). Psychologiczne i psychiatryczne konsekwencje epidemii w czasach nam współczesnych (przy niespotykanym przyspieszeniu transmisji wirusa na cały świat w wyniku globalizacji, zmian klimatycznych i szybkości przemieszczania się ludności) ujawniają się przede wszystkim jako subiektywnie odczuwane, rzeczywiste lub domniemane poczucie zagrożenia ze strony innych ludzi, jako strach, niepewność i niepokój, a także w postaci innych objawów, które mieszczą się w obszarze reakcji na traumatyczny stres. Pandemia COVID-19, wywołana przez wirusa SARS-CoV-2, która ujawnia się w postaci ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej, skutkuje również obniżeniem sprawności i odporności psychicznej o trudnych do oszacowania konsekwencjach (Gorbalenya i wsp., 2020). Zaobserwowano, że obraz kliniczny zaburzeń psychicznych ujawniających się w reakcji na konfrontację z urazem o charakterze pandemii nie pokrywa się ściśle z kryteriami diagnostycznymi powszechnie stosowanych diagnoz: ostrej reakcji na stres – ASR (*acute stress reaction*), ostrego zaburzenia stresowego – ASD (*acute stress disorder*), zaburzenia stresowego pourazowego – PTSD (*posttraumatic stress disorder*). Szczególnie w odniesieniu do PTSD trudno jest przyjmować, zwłaszcza w czasie trwającej nadal pandemii, jednoznaczne kryteria precyzyjnej diagnozy. W maju 2020 r. „Lancet Psychiatry” opublikował pracę obejmującą systematyczny przegląd z metaanalizą dotyczącą

zaburzeń psychiatrycznych i neuropsychiatrycznych związanych z epidemiami koronawirusa z 2002 i 2012 roku w porównaniu z COVID-19. W pracy tej stwierdzono, że jeżeli zakażenie SARS-CoV-2 przebiega podobnie jak w przypadku SARS-CoV lub MERS-CoV, to większość pacjentów powinna wyzdrowieć bez choroby psychicznej. Stwierdzono jednak równocześnie, że SARS-CoV-2 może powodować majaczenie u znacznej części pacjentów w ostrym stadium choroby, a klinicyści powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia depresji, lęku, zmęczenia, zaburzenia stresowego pourazowego i rzadszych zespołów neuropsychiatrycznych w dłuższej perspektywie (Rogers i wsp., 2020). Rozważania na temat ujawniania się objawów zaburzeń psychicznych w populacji pandemicznej są obecnie trudne. Niewątpliwie wynika to z braku wcześniejszych badań empirycznych oraz znacznego zróżnicowania w rozprzestrzenianiu się wirusa, w zachorowalności i śmiertelności w poszczególnych krajach. Sam fakt wystąpienia nagłego zdarzenia epidemicznego i znalezienie się długotrwale w zasięgu jego oddziaływania może powodować postrzeżenie stopnia zagrożenia dla życia, jakie ono niesie, jako znacznie większego. Mimo że fakt skonfrontowania się z pandemią całej populacji nie budzi wątpliwości, to nie ma możliwości i potrzeby diagnozowania u wszystkich objawów potraumatycznych. Trudności w opisie zaburzeń psychicznych związanych z pandemią potęguje ich nietypowy charakter. Prowadzone badania prawdopodobnie pozwolą za jakiś czas uzyskać wiarygodne dane. Zróżnicowanie psychicznej reakcji na traumę, jaką jest pandemia COVID-19, skłania do wyodrębnienia czynników ryzyka, czynników ochronnych i doprecyzowania stawianej diagnozy. Przyjęcie jej będzie pociągało za sobą konsekwencje m.in. w koniecznym określeniu wskazań

terapeutycznych, w tym farmakoterapii. Wystąpienie zaburzeń psychicznych w reakcji na pandemiczną traumę jest zależne od indywidualnych czynników ryzyka, charakteru traumatycznego stresu, czynników środowiskowych. Można przypuszczać, że w grupie osób nieradzących sobie z traumą, u których ujawnią się później nasilone objawy, znajdują się osoby pozbawione naturalnych mechanizmów ochronnych: doświadczające braku wsparcia społecznego, dotknięte innymi zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi, narażone na brak dostępu do wiarygodnej informacji, mające negatywne doświadczenia związane z brakiem racjonalnego zarządzania kryzysem przez służby państwowe. Przed postawieniem diagnozy powinniśmy wyodrębnić w populacji skonfrontowanej z pandemią osoby ulegające jej społecznym konsekwencjom, szczególnie panice, poczuciu niebezpieczeństwa, w tym narażone na traumatogenny przekaz informacyjny od osób zarażonych, a także osoby doświadczające bezpośredniego, poważnego zagrożenia życia, włącznie z ich najbliższymi, rodzinami i osobami objętymi kwarantanną. Już sam fakt potwierdzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 konfrontuje osobę zarażoną z ogromną liczbą stresorów o charakterze biologicznym, ekonomicznym, społecznym i medycznym. Bez analizy wpływu stresorów niemożliwe byłoby postawienie diagnozy ostrej reakcji na stres czy ostrego zaburzenia stresowego.

Pośród stresorów szczególne znaczenie mają indywidualnie postrzegany oraz realny stopień zagrożenia życia. Zależna od tego psychopatologiczna odpowiedź wymaga przypomnienia możliwości skutecznej farmakoterapii w już istniejących pandemicznych zaburzeniach psychicznych i przygotowania się na farmakologiczną interwencję wobec wtórnych zaburzeń psychicznych, jakie ujawnią się po wygaszeniu pandemii (najbardziej w PTSD). Przed przystąpieniem do omówienia kierunków farmakoterapii warto zauważyć, że determinacja terapeutyczna nie może być obciążona ryzykiem uznania za patologiczne naturalnych reakcji obronnych i przez to większym ryzykiem stawiania diagnoz fałszywie pozytywnych (Southwick i wsp., 1993). Włączenie leczenia farmakologicznego musi być rozważne i poprzedzone dokładną analizą obrazu klinicznego. Zbyt wczesne jego zainicjowanie może: zniwelować indywidualne, naturalne możliwości obronne organizmu w radzeniu sobie ze stresem, uniemożliwić adaptację do sytuacji trudnej, a także wywołać uzależnienie od leków. Interwencje farmakologiczne, nawet gdy wychodzimy z założenia, że reakcja na traumę ma charakter przejściowy i krótkotrwały, muszą odnosić się do konkretnie postawionej diagnozy. I tak zdiagnozowanie ostrej reakcji na stres (ASR), której czas trwania nie przekracza 48 godzin (ICD-10), wymaga stwierdzenia, że po tej ostrej reakcji nastąpiło zaburzenie adaptacyjne (przystosowawcze) – do 3. miesiąca od zadziałania bodźca stresogennego i nieutrzymujące się ponad 6 miesięcy, zaś rozpoznanie

ostrego zaburzenia stresowego (ASD) z utrzymywaniem się objawów w okresie 3–30 dni (DSM-5) będzie poprzedzało diagnozę PTSD, postawioną co najmniej po 6 miesiącach konfrontacji z urazem i z utrzymywaniem się objawów przez co najmniej 30 dni (DSM-5, ICD-10). Nasze dotychczasowe wyobrażenia o diagnozowaniu zaburzeń potraumatycznych (szczególnie PTSD) zakładają rozwijanie się całego spektrum objawowego już po ustąpieniu działania stresora, względnie po usunięciu się z obszaru zagrażającego. W przypadku trudnego do określenia czasu trwania pandemii, możliwych nawrotów i wznowy mało prawdopodobne lub wręcz niemożliwe jest postawienie diagnozy warunkowanej czasem pojawienia się i trwania objawów. Fakt, że w ostrym zaburzeniu stresowym (DSM-5) występują objawy właściwe dla PTSD, pozwala na zainicjowanie skutecznej terapii, kiedy tylko będzie to możliwe. Konieczne zatem staje się stosowanie farmakoterapeutycznych standardów w sposób elastyczny, dostosowany do wymagającego pilnej interwencji cierpienia i nasilenia poszczególnych objawów, przy uwzględnianiu ogromnej roli pozafarmakologicznego wsparcia psychologicznego oraz zwiększania poczucia bezpieczeństwa w obszarze organizacyjnym, informacyjnym i medycznym (Heitzman, 2020).

Pandemia i ostra dekompensacja psychiczna

Reakcje obronne i uciezkowe podejmowane w sytuacji konfrontacji pośredniej lub bezpośredniej z SARS-CoV-2 próbuje się scharakteryzować w oparciu o dotychczasowe doświadczenia z reakcji na stany zagrożenia życia wskutek działań wojennych, zamachów terrorystycznych czy katastrof naturalnych. To pozwala na sprawdzanie i weryfikowanie dotychczasowych sposobów udzielania pomocy.

W pandemicznej populacji możemy wyróżnić grupy osób:

- poinformowanych o zagrożeniu i ograniczonych sanitarnymi zaleceniami,
- objętych kwarantanną,
- zakażonych objawowych i bezobjawowych,
- dotkniętych zawodowymi i ekonomicznymi konsekwencjami.

W każdej z tych grup ujawniają się w różnym stopniu nasilenia objawy lękowe, depresyjne, a nawet psychotyczne. Wszelka pomoc psychologiczna i psychoterapeutyczna (w tym wypadku najważniejsza) nie może być jednak przypadkowa i bazować wyłącznie na doświadczeniach wyniesionych z terapii zaburzeń nerwicowych. W ostrych niepandemicznych zagrożeniach nawet wczesna, jednorazowa psychologiczna pomoc – debriefing – następująca w ciągu 48–72 godzin po traumie z zasady musi być prowadzona w sposób fachowy i opierający się na specyficznej relacji między bezpośrednim, niemal na wyciągnięcie ręki, niezakończonym urazem a będącą

w szoku pourazowym ofiarą. W przypadku pandemii przydatność debriefingu rozumianego jako wysłuchanie osoby narażonej i umożliwienie przepracowania traumy staje się wątpliwa. Podstawowa zasada pomocy w pierwszej kolejności winna ograniczać się do zaspokojenia autentycznych potrzeb narażonych. Zanim zatem włączy się wczesną pomoc psychologiczną, powinny zostać podjęte działania zapewniające poczucie bezpieczeństwa – działania o charakterze organizacyjnym, informacyjnym i medycznym. Interwencja psychologiczna nie może zmuszać ofiary do ponownego przeżywania urazu, gdy nie jest ona do tego odpowiednio przygotowana. Gdy ofiara zbiorowego narażenia nie ma informacji o losie swych bliskich lub nie wie, gdzie może uzyskać potrzebną jej pomoc medyczną (np. przeprowadzić testy biologiczne potwierdzające zakażenie) i materialną, debriefing nie tylko jej nie pomoże, ale może wręcz zaszkodzić. Warto zaznaczyć, że stosowanie debriefingu przez nieprzeszkolonych terapeutów przestaje być metodą bezpieczną i może doprowadzić do zagrażającego odnowienia się traumy. Nie neguje to faktu, że osoba doświadczająca urazu o dużej sile stresora wymaga natychmiastowego wsparcia, wyeliminowania stresorów towarzyszących i czasowego podawania leków przeciwłękowych lub nasennych. Stosowana zwykle wtedy krótkotrwała ekspresyjna, dynamiczna terapia wspierająca i wzmacniająca nakierowana jest na odreagowanie urazu i zintegrowanie się z nim („oswojenie”). Pozwala to na obniżenie poziomu lęku, wzmocnienie mechanizmów obronnych i przywrócenie równowagi emocjonalnej związanej z bezpieczeństwem, przewidywalnością i poczuciem spójności siebie. Już pierwsze doświadczenia z okresu rozwijania się pandemii COVID-19 przypominają nam, że w następstwie urazu uruchamiana jest naturalna reakcja przystosowawcza, która sprawia, że 70–80% ofiar samodzielnie lub przy pomocy swojej sieci społecznej poradzi sobie z konsekwencjami traumy. U pozostałych 20–30% ujawnia się reakcja nieprzystosowania, być może nawet wymagająca terapii długoterminowej (Ritchie, 2003). To, że częściej spotykamy się zaburzeniem adaptacyjnym i nieumiejętnością przystosowania się do sytuacji po urazie, wynika z faktu, że bardziej jesteśmy narażeni na stresory niemające cech krwawej katastrofy i ich natężenie jest raczej zwykłe (powtarzalne) niż wyjątkowe, ekstremalne. Stresorem jest najczęściej znana z wcześniejszych doświadczeń choroba zakaźna czy śmierć z przyczyn naturalnych. Większe znaczenie w radzeniu sobie z traumą mają indywidualne predyspozycje. To one wpływają na możliwość zredukowania lęku, poprawę nastroju, szybki powrót do funkcjonowania społeczno-zawodowego, opanowanie zachowań agresywnych i dysocjalnych oraz pozwalają zapobiec rozwojowi innych zaburzeń. Aby nie doszło do utrwalenia się zaburzeń adaptacyjnych predysponujących do rozwoju ASD czy PTSD, interwencja prewencyjna winna zakładać „wspieranie normalnej reakcji na nienormalne zdarzenie”.

Takie prewencyjne interwencje są szczególnie potrzebne w czasie, gdy ktoś zmaga się z utratą bliskiej osoby w następstwie COVID-19, czy w czasie choroby poprzez towarzyszenie osobie zarażonej. Terapia prewencyjna to nic innego jak „psychologiczna pierwsza pomoc” w zaburzeniach adaptacyjnych. Przeplatają się w niej, w zależności od sytuacji, działania organizacyjne i psychologiczne. Mieści się tu: pocieszenie osoby poszkodowanej, zapewnienie jej komfortu, schronienie przed dalszym zagrożeniem i distresem, zabezpieczenie fizycznych potrzeb, wzmocnienie odczucia realnego świata, ułatwienie powrotu do bliskich, ułatwienie opowiedzenia historii urazu, „wentylacja” uczuć, włączenie w system wsparcia, wskazanie źródeł pomocy, identyfikacja potrzeb dla przyszłej interwencji. Choć wydawać by się mogło, że osoby bardziej doświadczone w przeszłości są oswojone z urazami, okazuje się, że potrzeba prewencyjnej interwencji ważna jest zarówno w wypadku osób doświadczonych i oswojonych z urazami z przeszłości, jak i tych, które po raz pierwszy konfrontują się z sytuacją poważnego zagrożenia. W prewencyjnej interwencji powinny mieścić się ogólne kwestie zdrowotne i ocena możliwości powrotu do pełnionej wcześniej roli. Udzielana pomoc będzie skuteczna, jeśli zapobiegnie się trwałej zmianie osobowości w następstwie traumy. Do tych niepożądanych zmian osobowościowych należą: utrzymywanie się wrogiej postawy wobec świata, wycofanie i wyobcowanie społeczne, permanentne uczucie pustki i beznadziejności, poczucie nieustannego zagrożenia i „bycia na krawędzi” oraz utrzymywanie się konfliktowych i niedojrzałych wzorów reakcji (Raphael i wsp., 1996). Trzeba mieć świadomość, że osoby „pandemicznie dotknięte” mogą negować konieczność udzielania im psychologicznej pomocy i dlatego też trzeba chronić je przed możliwością wtórnej traumatyzacji i nadmiarem „terapeutów”. Zanim zainicjuje się złożone techniki terapeutyczne, bezwzględnie należy myśleć o ochronie życia osoby narażonej i usunięciu jej z potencjalnego obszaru zakaźnego. W drugiej kolejności dopiero można dążyć do tego, by osoba poszkodowana „wyrzuciła” z siebie przerażenie, smutek czy wściekłość, a następnie należy zabezpieczyć ją przed możliwymi działaniami autodestrukcyjnymi (Raphael i wsp., 1996; Heitzman, 2007).

Ostre pandemiczne i popandemiczne zaburzenie stresowe

Najbardziej typową i powszechną cechą obrazu klinicznego ostrego pandemicznego zaburzenia stresowego jest zwiększenie poziomu lęku i niepokoju, przedłużająca się reakcja lękowa i niemożność oderwania się od stałego przeżywania traumy. Przedłużone utrzymywanie się strachu i poczucia bezradności wobec niemożności ucieczki od epidemicznego zagrożenia może wywoływać stany paniki, rozpacz i poczucie beznadziejności.

W ostrym pandemicznym zaburzeniu stresowym będziemy mogli spotkać się ponadto ze współistniejącą depresją, lękiem uogólnionym, specyficznymi fobiami, objawami natrętnymi, zaburzeniami dysocjacyjnymi, objawami unikania i nadmiernej pobudliwości, a także z zaburzeniami związanymi z nadużywaniem alkoholu i substancji psychotropowych. Ponieważ trudno dzisiaj określić działanie pandemicznego stresora jako ograniczone co do czasu, obszaru działania i populacji poszkodowanej, można przyjąć, że skutecznej interwencji farmakologicznej będą wymagały zarówno objawy, które pojawiają się na początku epidemii, jak i te, które będą ich kontynuacją utrzymującą się przez wiele miesięcy.

W ostrym pandemicznym zaburzeniu stresowym (ASD) oraz w po pandemicznym zaburzeniu stresowym (PTSD) mogą ujawniać się poniższe grupy objawów (osiowych wg klasyfikacji DSM-5 i ICD-10/11), będące zarazem wskazaniem do podjęcia racjonalnej farmakoterapii (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992; Towers i wsp., 2015).

Objawy natrętne to: nawracające rozpamiętywanie zagrożeń epidemicznych w formie natrętnych wspomnień osobistych i przekazywanych za pośrednictwem mediów elektronicznych; nawracające dręczące sny o treści związanej z epidemią; powtarzalne reakcje dysocjacyjne związane z poczuciem nierzeczywistości zagrożenia, które całkowicie zmieniło dotychczasowy status osoby, rytm codziennego funkcjonowania i planów na przyszłość; utrzymujące się poczucie krzywdy i cierpienia. W tym obszarze mieści się natrętne śledzenie informacji medialnych o epidemii, jak również obsesyjne (często niewłaściwe i nieskuteczne) stosowanie zabiegów higienicznych.

Objawy zaburzeń nastroju ujawniają się głównie w smutku, niezdolności do wyrażania radości, zadowolenia, niezdolności do ekspresji pozytywnych uczuć. Przedłużający się czas narażenia może jednak indukować ujawnianie się spektrum zaburzenia depresyjnego. Zły stan ogólnomedyczny związany z utrudnieniami w leczeniu istniejących wcześniej schorzeń somatycznych, przeżywane poczucie zagrożenia infekcją wirusową w przypadku osób z grupy ryzyka (pozostających w kwarantannie, pracujących w narażeniu na większy niż przeciętnie kontakt z osobami zarażonymi) może wpływać na zwiększone ryzyko myśli suicydalnych, zachowań autodestrukcyjnych i samobójstw. Nie można też wykluczyć zwiększonej podatności na wystąpienie zaburzenia psychiatrycznego związanego ze złym stanem ogólnomedycznym (293,81 wg DSM-5, F06,2 wg ICD-10). Wydaje się, że jedną z najbardziej dokuczliwych dolegliwości będzie dezorganizujące zaburzenie regulacji nastroju (296,99 wg DSM-5, F34,8 wg ICD-10) (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992). W kryteriach diagnostycznych tego zaburzenia znajdują się ciężkie i nawracające wybuchy gniewu okazywanego werbalnie i poprzez zachowanie oraz przewlekły drażliwy nastrój utrzymujący się przez większą część dnia, niemal codziennie. W grupie osób

niedotkniętych złym stanem ogólnomedycznym możemy spodziewać się występowania epizodów większego zaburzenia depresyjnego, trwających co najmniej 2 tygodnie. Przy koniecznych do postawienia rozpoznania objawach obniżonego nastroju (smutku, pustki, braku nadziei) lub utraty zainteresowań i zdolności do odczuwania przyjemności ujawnianych w postaci subiektywnych skarg mogą pojawiać się znaczące zmiany łaknienia i masy ciała przekraczające 5% w ciągu miesiąca. Towarzyszyć im może niemal codzienna bezsenność lub nadmierna senność, spowolnienie lub pobudzenie ruchowe, zmęczenie lub poczucie braku energii, poczucie braku własnej wartości, nieadekwatne poczucie winy, zmniejszona zdolność myślenia lub koncentracji, nawracające myśli o śmierci przekraczające lęk przed śmiercią, a nawet nawracające, nieskonkretyzowane myśli samobójcze. Powyższe objawy wiążą się z przeżywaniem stanu cierpienia, i upośledzeniem funkcjonowania społecznego i zawodowego oraz zagrożenia ekonomicznego i egzystencjalnego (Heitzman, 2020).

Objawy dysocjacyjne to dominujące narastanie poczucia nierzeczywistości i niepewność tożsamości, na zasadzie zaprzeczania „to się nie mogło zdarzyć, to nie może mnie dotyczyć”. Równocześnie może ujawnić się poczucie oszołomienia, objawy zaburzonego spostrzegania (złudzenia i pseudohalucynacje związane z nadmierną czujnością w stosunku do otoczenia i domniemywanym źródła zakażenia), poczucie spowolnienia upływającego czasu, trudności w zapamiętaniu pewnych aspektów traumatycznych wydarzeń (amnezja dysocjacyjna).

Objawy unikania, jako próba odsunięcia od siebie traumatycznego obciążenia, mają charakter ucieczki od nawracających myśli, uczuć i wspomnień dotyczących pandemii i jej skutków oraz ludzi i sytuacji przywołujących dręczące myśli, uczucia i wspomnienia.

Objawy nadmiernej pobudliwości wydają się być najbardziej rozpowszechnionymi obciążeniami wśród pandemicznej populacji. Podstawowe objawy, z którymi się tutaj spotykamy, to: zaburzenia snu (trudności w zaśnięciu, utrzymaniu snu, brak poczucia odpoczynku po śnie); nieprovokowana drażliwość i wybuchy gniewu (agresja słowna i zachowanie agresywne skierowane do innych osób lub przedmiotów, przemoc domowa); nadmierna czujność; trudności w koncentracji i skupieniu uwagi; wzmożona reaktywność na zewnętrzne bodźce (Morganstein i wsp., 2017; Heitzman, 2020). Objawy intruzywne, charakterystyczne dla PTSD, pojawiają się już po ustąpieniu bezpośredniego narażenia. Mają formę wdzierania się uporczywych i przykrych wspomnień, obrazów zagrożeń i myśli przypominających traumę, łącznie z emocjami i doznaniem zmysłowymi, ponownym przeżywaniem na nowo sytuacji zagrożenia (flash backi) i nawracającymi koszmarowymi snami. Autentyczność i bezpośredniość istniejących zagrożeń będzie również uzasadniała nie tylko potrzebę złagodzenia lub eliminacji bezpośredniego wpływu stresorów, lecz także włączenia

leczenia (Heitzman, 2020). Wytyczne NICE (opracowane przed pandemią) podkreślają, że PTSD może rozwinąć się u osoby w każdym wieku i wśród 20–30% osób doświadczających traumatycznych wydarzeń. Trudno powiedzieć, czy podobnie będzie w przypadku konfrontacji z COVID-19. Chociaż pojedyncze, typowe dla PTSD objawy ujawniają się natychmiast po traumatycznym zdarzeniu, to u ok. 15% narażonych początek zaburzenia jest opóźniony. W przypadku pandemii COVID-19 rozważania o wystąpieniu objawów dopiero po zaprzestaniu działania stresora (ustąpieniu pandemii), są utrudnione, bowiem nie można określić momentu zakończenia pandemii. W wytycznych jest też mowa o skuteczności leczenia PTSD tylko wtedy, gdy postawione zostanie rozpoznanie.

Obszarem objawowym uzasadniającym podjęcie leczenia będzie również rozpoznanie złożonego PTSD (*complex PTSD*), zaburzenia ujętego w ICD-11, które rozwija się wśród osób z PTSD. Poza podstawowymi objawami PTSD dodatkowo stwierdza się w nim poważne problemy z regulacją afektu, uporczywie utrzymującą się niską samoocenę, poczucie klęski, przekonanie o swojej bezwartościowości, głębokie poczucie wstydu i winy (NICE, 2018).

Neurobiologia reakcji na traumę określa potrzebę farmakoterapii

W zaburzeniach potraumatycznych dominują zaburzenia lękowe będące efektem rozregulowania wielu systemów neuroprzekaznikowych. Ich wpływ na takie struktury jak: jądro migdałowe, hipokamp i kora przedczołowa skutkuje ujawnianiem się objawów wymagających interwencji farmakologicznej. Opisywane neurobiologiczne podstawy zaburzeń, które wyznaczają obszar terapeutyczny, to: zaburzenia w regulacji noradrenergicznej, zaburzenia aktywności serotonergicznej, glutaminergicznej, osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (nieprawidłowości w wydzielaniu kortykotropiny – CRH), czy zjawisko kindlingu. Wpływają one na podwyższony poziom reagowania i predyspozycje do ujawniania objawów. W oparciu o powyższe mechanizmy można wyjaśnić wpływ poszczególnych leków na określone objawy (Ravindran, Stein, 2009). Chociaż badania nad tym obszarem neurobiologicznych uwarunkowań rozwinęły się blisko 40 lat temu w reakcji na potrzebę terapii utrzymujących się przewlekłe objawy PTSD, można sądzić, że skuteczna interwencja farmakologiczna w opisywanych obecnie obszarach objawowych pandemicznych i popandemicznych zaburzeń psychicznych wykorzysta wiedzę opartą zasadniczo na doświadczeniach ze stresem porazowym w grupie weteranów wojen, ofiar zamachów i przemocy.

Zaburzenia regulacji noradrenergicznej. Nie budzi wątpliwości fakt dysregulacji katecholaminergicznej

w PTSD. U osób z chronicznym PTSD stwierdza się szczególną aktywność i rozregulowanie „centrum alarmowego”, jakim jest miejsce sinawe (*locus ceruleus*, LC) oraz powiązane z nim takie obszary, jak jądro migdałowe, hipokamp, wzgórze i przyśrodkowa kora przedczołowa, które odpowiadają za emocje, wspomnienia i reakcję na stres. Stresory, aktywując LC za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego, uwalniają z niego noradrenalinę, a to odpowiada za zwiększenie przepływu krwi do serca, zwiększenie częstości oddechów, rozszerzenie źrenic, tzw. odpowiedź „walcz lub uciekaj” oraz za funkcje poznawcze, takie jak pamięć, uwaga czy zdolność uczenia się. Późniejsze badania potwierdziły, że pod wpływem emocjonalnego stresora informacja sensoryczna trafiająca za pośrednictwem jądra podstawno-bocznego ciała migdałowego do podwzgórza i innych struktur mózgu odgrywa główną rolę w warunkowaniu zagrożenia i paniki (Ravindran, Stein, 2009). Fakt ten stanowił punkt wyjścia do opracowania strategii terapeutycznej w PTSD polegającej na wygaszaniu pobudzenia w miejscu sinawym, zmniejszaniu aktywności noradrenergicznej, a w rozumieniu klinicznym na zmniejszaniu nadpobudliwości, czujności, bezsenności czy nagłego znieruchomienia. Skuteczne w tym działaniu okazały się zarówno trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory MAO (również selektywne i odwracalne), benzodiazepiny, beta-adrenolityki i klonidyna – choć lek ten (hamujący uwalnianie noradrenaliny i generalnie o hipotensyjnym działaniu) z uwagi na ryzyko nasilenia depresji powinien być stosowany z dużą ostrożnością.

Uszkodzenie systemu serotonergicznego. Zaburzenie aktywności serotonergicznej w PTSD może być stwierdzane niezależnie oraz łącznie z dysregulacją katecholaminergiczną (Krystal, 1990). Dysfunkcje w obszarze serotonergicznym i skuteczność substancji proserotonergicznych powiązano ze specyficznymi dla PTSD objawami, takimi jak zaburzenia w regulacji snu, drażliwość, impulsywność, tendencje suicydalne, zmienność nastroju, lęk, ponowne przeżywanie, unikanie i odrętwienie. Poprawa w zakresie wymienionych objawów pod wpływem leków serotonergicznych była pośrednim dowodem na rolę w PTSD układu serotonergicznego. Skuteczność w PTSD leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny potwierdzały ostatnio badania z wykorzystaniem funkcjonalnego neuroobrazowania. Stwierdzono, że paroksetyna (SSRI) może mieć wpływ na neurogenezę hipokampu (van der Kolk i wsp., 1994; Davidson, van der Kolk, 1996; Duman i wsp., 2001). Są prace wskazujące na pośrednią rolę serotoniny w PTSD – poprzez modulowanie innych obszarów mózgu ważnych w reakcji lęku i strachu (jądro szwu, jądro pnia mózgu, jądro migdałowe) oraz modulujące działanie serotoniny na oś HPA (Nemeroff, Owens, 2004).

Dysfunkcja osi HPA. Dysfunkcja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) została potwierdzona

w wielu zaburzeniach psychicznych, w tym w PTSD (Lo i wsp., 2008; Pariante, Lightman, 2008; Sinha, 2008). Liczne badania wykazały również, że w PTSD, odwrotnie niż w normalnej reakcji na stres, nie mamy podwyższonego poziomu CRH i kortyzolu, lecz jest on zauważalnie obniżony, i to zarówno w moczu, jak i w ślinie czy w surowicy. Mimo różnych wątpliwości metodologicznych zgłaszanych do wyników tych badań podkreślano, że różnice w poziomie kortyzolu bardziej zależne są od samej ekspozycji na traumę niż od PTSD (Meewisse i wsp., 2007). Zaobserwowano również, że patofizjologia PTSD zależna jest nie tylko od wpływu glukokortykoidów na same struktury mózgu, ale również od ich interakcji z innymi neuroprzekaznikami (noradrenalina, serotonina). Zauważono, że mniejsza objętość hipokampu nie jest tylko wynikiem neurotoksycznego działania kortyzolu, ale uszkodzenie hipokampu glukokortykoidami w wyniku ostrego stresu może stanowić czynnik predysponujący do PTSD (Roosendaal i wsp., 2006; Herbert i wsp., 2006).

Zaburzenia w poziomach glutaminianu. Glutaminian, który jest głównym pobudzającym neuroprzekaznikiem w OUN, odgrywa kluczową rolę w modulowaniu uwalniania CRH w odpowiedzi na stres (Zelena i wsp., 2005). Duże znaczenie miało badanie w PTSD jonotropowego (drugiego obok metabotropowego) receptora glutaminergicznego – N-metylo-D-asparagianu (NMDA). Wpływ ketaminy – antagonisty NMDA – i przejściowe uwalnianie glutaminianu wiązano z objawami dysocjacyjnymi w PTSD i tworzeniem śladów pamięciowych. Wysunięto hipotezę, że podwyższone stężenie glutaminianu nie tylko może prowadzić do uszkodzenia hipokampu, ale też do kodowania i utrwalania traumatycznych wspomnień (Joca i wsp., 2007).

Kindling. Chociaż zjawisku „kindlingu”, w ostatnim czasie poświęca się nieco mniej uwagi, to warto przypomnieć, że stanowi ono przykład rozprzestrzeniania się (rozniecania) stymulacji elektrycznej w układzie limbicznym w odpowiedzi na podrażnienie przez bodźce, przy niskim progu pobudliwości. Opisywane wśród objawów PTSD zjawisko intruzji, czyli wdzierania się do świadomości wspomnień urazu nawet wiele lat po jego zadziaaniu i przeżywania ich tak, jakby działały się na nowo, wyjaśniane jest poprzez szczególny sposób przenoszenia się impulsów w mózgu, jakim jest kindling (van der Kolk, 1987). Skuteczne leczenie powstrzymujące narastającą intruzję będzie zatem związane z działaniem antykindlingowym. Do substancji mających taki charakter zalicza się głównie karbamazepinę, której skuteczność obserwowano również w leczeniu PTSD.

Podwyższony poziom reagowania i predyspozycja do zachorowalności. Fakt, że nie u wszystkich narażonych na traumę, ujawniają się objawy PTSD, stanowił początek do poszukiwania genetycznie uwarunkowanych predyspozycji. Pewną hipotezę uzasadniającą stanowią stwierdzone anomalie w lokalizacji genów

na 5 chromosomie u osób predysponowanych do tego, by ujawniły się u nich objawy PTSD w odpowiedzi na traumę. Czynniki genetyczne niewątpliwie mają wpływ na zróżnicowane odzyskiwanie równowagi (czas, intensywność) po zadziaaniu stresora (van der Kolk i wsp., 1994). Poszukiwania leków obniżających siłę reagowania na uraz (klonazepam, buspiron) można powiązać z poszukiwaniami leków mających ochronny wpływ na mózg – chroniących przed skutkami stresu (tianeptyna) – i hipotetycznie zapobiegających rozwinięciu się objawów PTSD. Wśród wskaźników genetycznych PTSD bada się m.in. gen transportera serotoniny i geny związane z czynnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (Ressler i wsp., 2011).

Objawowe kierunki farmakologicznej interwencji

Pozostające w bezpośrednim związku przyczynowym z pandemią zaburzenia psychiczne w większości przejawiają się stanem niepokoju, paniki czy zaburzeń obsesyjnych związanych z uzasadnionymi zaleceniami sanitarnymi. W skrajnych przypadkach, szczególnie u osób wcześniej psychicznie niestabilnych, możemy spotkać się zaostrzeniami psychotycznymi, a nawet z psychozą udzieloną (*folie à deux*) (Moukaddam, Shah, 2020). Nie można wykluczyć, że u osób z pozytywnym wynikiem testu na obecność koronawirusa, chorujących z ostrą niewydolnością oddechową, poddanych kwarantannie i wśród ich bliskich będą rozwijały się objawy ostrego zaburzenia stresowego (308,3 – DSM-5) mające charakter distresu, gdzie:

- czynnikiem wyzwalającym będzie wyjątkowy, biologiczny stresor, o ponadregionalnym charakterze, konfrontujący wszystkich ze śmiercią, wobec którego zawodzą dotychczas stosowane mechanizmy obronne;
- destrukcyjne pozostawanie w stanie distresu będzie szczególnie nasilone, gdy stresor przybierze postać przewlekłą.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że w okresie pandemii i powszechnej konfrontacji z wymiarem psychologicznym traumy istnieje antycypowana potrzeba indywidualnej profilaktyki choroby. Przejawia się to w powszechnie dostrzeganym wykorzystywaniu dotychczasowych doświadczeń (często naukowo nieuzasadnionych) mających zapobiec zakażeniu. Przenosi się to na ogólne nastawienie do zwiększonego wspomagania odporności np. suplementami diety i witaminami, a także profilaktycznego i nieuzasadnionego objawami stosowania leków o działaniu anksjolitycznym i przeciwdepresyjnym. Można zauważyć wśród pacjentów oczekiwanie od lekarzy, by ordynowali leki psychotropowe, zanim objawy staną się rzeczywistym problemem. W obliczu konfrontacji z pandemią i jej skutkami dla zdrowia psychicznego dotychczasowe doświadczenia terapeutyczne niestety mogą okazać się mało przydatne.

Ograniczenia dla zastosowania farmakoterapii w pandemicznym zaburzeniu stresowym

Dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem farmakoterapii w celu zahamowania progresji objawów ostrego zaburzenia stresowego (ASD) nie są oparte na przekonujących dowodach. Na pierwsze miejsce w terapii wysuwa się opanowanie potencjalnych przyczyn medycznych ujawniających się zaburzeń neuropsychiatrycznych (udzielenie pomocy ogólnomedycznej). Związane jest to z zapewnieniem bezpieczeństwa, usunięciem narażonych ze źródła zagrożenia dla podstawowych funkcji życiowych, zaspokojenie potrzeb fizycznych i egzystencjalnych, przywrócenie poczucia normalności i psychoedukacja. Farmakoterapia może być wykorzystana jako wsparcie w opanowaniu takich objawów, jak: nadmierne pobudzenie, bezsenność czy ból. Najczęściej oceniano stosowanie benzodiazepin, jednak większość dostępnych publikacji sugeruje stosowanie benzodiazepin bardzo ostrożnie lub wręcz odradza ich stosowanie z powodu braku dowodów na skuteczność, a także ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych (np. uzależnienia), które może przewyższać potencjalne korzyści. Istnieje niewiele badań oceniających skuteczność zastosowania farmakoterapii (propranolol, hydrokortyzon, gabapentyna) bezpośrednio po narażeniu na traumę, aby zapobiec rozwinięciu się PTSD w przyszłości. Ograniczeniem dla wyciągania wniosków dotyczących stosowania farmakoterapii w pandemii są dotychczasowe doświadczenia opierające się głównie na ocenie efektu terapeutycznego odnoszącego się do narażonej na uraz, całkowicie innej niż pandemiczna, populacji weteranów. Powstaje zatem zasadnicze pytanie: czy można doświadczenia pozyskane w leczeniu niepandemicznych zaburzeń pourazowych wykorzystać w populacji dotkniętej pandemią? Brak stosownych badań sugeruje jedynie stosowanie analogicznych ograniczeń terapeutycznych, jak miało to miejsce w odniesieniu do weteranów czy ofiar przemocy. W ostatnich wytycznych NICE (2018) wzięto pod uwagę możliwość konfrontowania się z jednym lub z wieloma traumatycznymi wydarzeniami zamiast przeżyciem „traumatycznego doświadczenia”. Takimi wydarzeniami mogą być urazy związane z poważnymi problemami zdrowotnymi, co z dzisiejszej perspektywy otwiera drogę do umieszczenia wśród nich zaburzeń psychicznych związanych z pandemią COVID-19 (NICE, 2018). W tym miejscu warto wspomnieć o wytycznych EPA dotyczących leczenia PTSD z wykorzystaniem aplikacji e-zdrowia psychicznego. Choć zostały one opublikowane w 2017 roku, to w sytuacji pandemii mogą one mieć szczególne znaczenie – w wypadku PTSD stwierdzono bowiem zauważalną skuteczność kliniczną krótkoterminowych interwencji internetowych i mobilnych (Gaebel i wsp., 2017).

Leczenie farmakologiczne

W oparciu o wytyczne NICE (2018) leczenie farmakologiczne w zaburzeniach potraumatycznych należy do drugiego rzutu terapeutycznego i powinno być rozważane po oddziaływaniach psychoterapeutycznych. Powodem rezygnacji z wyboru psychoterapii może być stan bezpośredniego zagrożenia życia, brak zgody pacjenta na psychoterapię, brak do niej dostępu, jej nieskuteczność lub zagrożenie samobójstwem (NICE, 2018). Wytyczne NICE odnoszą się zasadniczo do leczenia PTSD ujawniającego się u ok. 25–30% osób, które doświadczyły traumatycznych wydarzeń, przy założeniu, że poszczególne objawy PTSD rozwijają się natychmiast po traumatycznym zdarzeniu, nawet gdy rozpoznanie PTSD nie zostało jeszcze postawione. Wytyczne w odniesieniu do farmakoterapii wyraźnie zaznaczają, że odnoszą się do narażonych na traumę dorosłych i wręcz przestrzegają przed stosowaniem leków u dzieci. Podstawowe ograniczenia sformułowane przez NICE praktycznie eliminują stosowanie leków, a szczególnie benzodiazepin w celu zapobieżenia rozwijaniu się zespołu PTSD. Ze względu na duże ryzyko inicjowania leczenia farmakologicznego w okresie pierwszego miesiąca od narażenia na traumę komitet NICE stoi na stanowisku, że leczenie to powinno być inicjowane w warunkach specjalistycznych. W wytycznych zwraca się również uwagę, by w sytuacji współistniejącego z PTSD nadużywania narkotyków lub alkoholu nie wykluczać tych osób z terapii (NICE, 2018). Podobne stanowisko prezentują wytyczne dotyczące dobrej praktyki w PTSD i w ostrej reakcji na stres, opublikowane w 2010 roku (wersja 2,0) i w 2017 roku (wersja 3,0) przez Departament Obrony i Departament ds. Weteranów Armii Stanów Zjednoczonych, a opracowane przez zespół wielodyscyplinarnych ekspertów, oceniające zarówno jakość dowodów, jak i siłę zalecenia. Zwracają uwagę na odpowiedzialność lekarza za dostosowanie zawartych w wytycznych propozycji terapeutycznych do konkretnej sytuacji klinicznej (VA/DoD, 2017). Ogólne zasady stosowania farmakoterapii w zaburzeniu potraumatycznym zalecają monoterapię i monitorowanie efektu terapeutycznego przez co najmniej 8 tygodni. Gdy pacjent toleruje dany lek, zaleca się jego kontynuację co najmniej przez kolejne 4 tygodnie, a gdy lek nie jest tolerowany, należy przerwać jego stosowanie i przejść na inny skuteczny lek. Jeżeli po 8 tygodniach nie obserwuje się poprawy, należy rozważyć zwiększenie dawki początkowej leku do maksymalnej, jaka jest tolerowana. Zalecenia terapeutyczne obejmują ocenę ewentualnych skutków ubocznych przyjmowanych leków, przejściowych działań niepożądanych, systematyczności przyjmowania leków oraz ponowną ocenę leczenia podtrzymującego (VA/DoD, 2010). Rozwijające się stosunkowo szybko, po konfrontacji z pandemicznymi stresorami, objawy charakterystyczne dla ostrego zaburzenia stresowego

(ASD) i zaburzenia stresowego pourazowego (PTSD) mogą współwystępować z istniejącymi wcześniej takimi zaburzeniami, jak zaburzenie lękowe uogólnione (GAD), zaburzenie paniczne, specyficzne fobie, depresja, zaburzenia dysocjacyjne czy uzależnienie od substancji. Rekomendacje farmakologiczne z jednej strony muszą zatem uwzględniać istniejące już objawy, a z drugiej zabezpieczać przed ich progresją. Są pojedyncze doniesienia wskazujące np. na skuteczność naltreksonu w zmniejszaniu nasilenia objawów PTSD oraz w ograniczaniu spożycia alkoholu u uzależnionych pacjentów z PTSD (Katz i wsp., 2017).

Rekomendacje terapeutyczne

Benzodiazepiny. Nie istnieją jednoznaczne rekomendacje farmakoterapeutyczne służące do opanowywania przy pomocy leków zaburzeń lękowych, niepokoju i zaburzeń snu ujawniających się w przebiegu pandemicznego ostrego zaburzenia stresowego. Zastosowanie benzodiazepin, jak to już zauważono, przynosi więcej szkody niż pożytku. Mimo iż benzodiazepiny mają swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu lęku napadowego i lęku uogólnionego, to wszystkie badania podkreślają ryzyko uzależnienia i zalecają ich krótkotrwałe stosowanie nie dłuższe niż 4 tygodnie (Landowski, 2000). Opisano wpływ alprazolamu na spadek poziomu kortykoliberyny (CRF) w miejscu sinawym i równoczesny wzrost koncentracji CRF w podwzgórzu (Vargas i wsp., 1992). Jednocześnie dostępne są wyniki badań, które podkreślają, że rozpoczęcie stosowania benzodiazepin (alprazolamu, klonazepamu) w grupie pacjentów doświadczających urazu w czasie pierwszych 18 dni i kontynuowanie leczenia przez 6 miesięcy skutkuje wystąpieniem PTSD o wiele częściej niż w grupie kontrolnej (Gelpin i wsp., 1996). Negatywna ocena wpływu stosowania benzodiazepin po doznanej traumie opiera się na obserwowanym nasileniu reakcji lękowych i utrudnionym powrocie do zdrowia. Istnieje również ryzyko nasilenia objawów depresyjnych oraz wystąpienia lęku paradoksalnego (po alprazolamie). Trzeba pamiętać o trudnościach w odstawieniu np. alprazolamu (0,5–6 mg) i możliwości wystąpienia zespołu abstynencyjnego. Można przypuszczać, że ryzykowne i doraźne włączenie benzodiazepin, co prawda opanowuje krótkotrwałe panikę, ale osłabia naturalne uruchamianie reakcji obronnej (Friedman, 2003). Objawem, który wymaga pilnej interwencji po narażeniu na traumę związaną z pandemią, są zaburzenia snu. Zastosowanie benzodiazepin (temazepamu) wpływa korzystnie na upośledzenie zasypiania i koszmary senne. Warto wziąć pod uwagę, że im bardziej są one nasilone, tym większe jest prawdopodobieństwo, że w przyszłości rozwinie się PTSD. Benzodiazepiny, choć są skuteczne w doraźnym leczeniu lęku i bezsenności (w ASD), muszą być stosowane ostrożnie z uwagi na o wiele wyższą częstotliwość rozwinięcia się nadużywania substancji

i uzależnienia jako zaburzeń współistniejących w grupie pacjentów z przyszłym PTSD. Włączenie benzodiazepin do leczenia pandemicznych objawów potraumatycznych nie może być traktowane jako zalecenie – może wynikać jedynie z indywidualnej oceny stanu klinicznego.

Leki adrenolityczne. Nieskuteczne w perspektywie dłuższego czasu próby opanowania objawów lęku, paniki, zaburzeń snu, agresji i pobudzenia w ostrym zaburzeniu stresowym (ASD) przy pomocy benzodiazepin zachęciły do stosowania leków adrenolitycznych. Zauważono, że podawanie propranololu (40–160 mg/dzień), będącego antagonistą receptorów β -adrenergicznych, zmniejsza nasilenie pobudzenia i negatywnych wspomnień traumy oraz wydłuża czas do ujawnienia się PTSD. Wśród pacjentów otrzymujących propranolol zauważono najbardziej znaczącą poprawę w odniesieniu do zaburzeń lękowych, zmniejszenie objawów nadmiernego pobudzenia, a poprzez korzystny wpływ na blokowanie konsolidacji pamięci traumatycznej zapobieganie rozwojowi PTSD (Pitman i wsp., 2002; Stein i wsp., 2007). Mimo początkowych nadziei próby profilaktycznego stosowania propranololu bezpośrednio po narażeniu na traumatyczne bodźce, by ograniczyć możliwość wystąpienia PTSD i złagodzić jego przebieg, dały jednak wynik negatywny (Hoge i wsp., 2012). Jeśli chodzi o inne leki adrenergiczne, odnotowano, że użycie selektywnego antagonisty α 1-adrenergicznego – prazosyny – działa korzystnie w zaburzeniach snu u ofiar urazów, zmniejsza trudności z zasypianiem, wydłuża całkowity czas snu i ogranicza treści koszmarów sennych związanych z urazem. Próby stosowania w przewlekłym PTSD w celu zmniejszenia wzmożonej pobudliwości i napięcia agonistów α 2-adrenergicznych: klonidyny i guanfacyny, nie przyniosły jednak pozytywnych efektów (Ravindran, Stein, 2009; Taylor i wsp., 2008; Raskind i wsp., 2003; Ipser i wsp., 2006). Wydaje się, że zastosowanie propranololu w opanowaniu objawów lęku, nadpobudliwości i zaburzeń snu występujących w pandemicznym ostrym zaburzeniu stresowym jest obciążone niewielkim ryzykiem objawów niepożądanych.

Leki przeciwdepresyjne

SSRI. Wytyczne NICE dopuszczają, poddane stałemu monitorowaniu, stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jedynie w sytuacji oporu wobec psychoterapii i dokuczliwych objawów depresyjnych. Rozpoczynanie farmakoterapii depresji bądź PTSD będzie zależało od nasilenia objawów jednego lub drugiego schorzenia. Wielokrotnie NICE zauważa, że SSRI są mniej skuteczne niż zalecane interwencje psychologiczne. Zasadniczo preferowane jest inicjowanie leczenia przeciwdepresyjnego po to, by jak najszybciej umożliwić psychoterapię PTSD lub zapobiec depresyjnym zachowaniom destrukcyjnym (NICE, 2018). Ponieważ z badań jednoznacznie

nie wynikało, który z SSRI (sertralina, paroksetyna, fluoksetyna) jest bardziej skuteczny, komitet NICE zgodził się pozostawić lekarzom wybór SSRI, jaki powinien być stosowany. Z dostępnych leków z grupy SSRI: sertralina, paroksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram i escitalopram, tylko dwa pierwsze są zatwierdzone przez FDA (amerykańską agencję żywności i leków) do leczenia PTSD. Efektywność w PTSD leków z grupy SSRI potwierdza wiele badań. Dotyczą one skuteczności nie tylko w fazie ostrych objawów PTSD, ale również w utrzymywaniu poprawy i w zapobieganiu nawrotom (sertralina, paroksetyna, fluoksetyna), (Ravindran, Stein, 2009; NICE, 2018). W odniesieniu do fluwoksaminy, citalopramu i escitalopramu nie stwierdzono korzystnego wpływu tych leków na objawy potraumatyczne. Zalecenia opublikowane przez Cochrane Collaboration (2014) podkreślają, że SSRI są najbardziej skuteczne szczególnie w długoterminowym leczeniu PTSD. W rekomendacjach Departamentu Obrony i Departamentu ds. Weteranów Armii Stanów Zjednoczonych podkreśla się, że szczególnie sertralina i wenlafaksyna są skuteczne w cywilnej populacji niezwiązanej ze stresem wojennym (Amos i wsp., 2014). Wykorzystanie leków z grupy SSRI w ostrym zaburzeniu stresowym przed ujawnieniem się objawów depresyjnych i pełnego spektrum PTSD nie jest zalecane wprost. Pewne zastrzeżenia co do skuteczności fluoksetyny w ASD dotyczą jedynie jej małego wpływu redukującego lęk – zwłaszcza w ciągu pierwszych 2–3 tygodni stosowania. W tej grupie leków największą skutecznością cieszy się paroksetyna (10–60 mg) i sertralina (50–200 mg). Leki te nie tylko redukują objawy operacyjne PTSD, ale w równym stopniu zmniejszają nasilenie tendencji suicydalnych, zachowań agresywnych i impulsywnych. Nie bez znaczenia jest stosunkowo mały zakres działań niepożądanych (Friedman, 2003). Choć leki z tej grupy nadal są uważane za najbardziej skuteczne w PTSD, to trzeba mieć na uwadze, że ich włączanie może być obarczone ujawnieniem się objawów ubocznych, takich jak: nudności, bóle i zawroty głowy, biegunka, niepokój, nerwowość, pobudzenie, zespół serotoninowy. W ostrym pandemicznym zaburzeniu stresowym zastosowanie SSRI powinno być łączone z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi i edukacyjnymi w połączeniu z oceną skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii (Ravindran, Stein, 2009; VA/DoD, 2017).

SNRI. Wykorzystanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny/serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran) w leczeniu ASD/PTSD jest opisywane jedynie w odniesieniu do wenlafaksyny. Zauważono znaczącą poprawę w zakresie nasilenia objawów potraumatycznych w porównaniu z placebo (analogicznie jak wypadku sertraliny i paroksetyny), w szczególności w odniesieniu do objawów ponownego przeżywania i unikania. Jedyne ograniczenie terapeutyczne dotyczyło ryzyka podawania wenlafaksyny

u pacjentów z nadciśnieniem ze względu na możliwość jego wzrostu (Ravindran, Stein, 2009; VA/DoD, 2017; Ipser, Stein, 2011).

Inne leki przeciwdepresyjne. Fakt, że u osób ze zdiagnozowanym zespołem PTSD nie zawsze skuteczne są leki z grupy SSRI, skłonił badaczy do poszukiwania możliwości terapeutycznych wśród innych leków przeciwdepresyjnych. Poszukiwano zarówno wśród dobrze znanych klasycznych leków przeciwdepresyjnych, jak i nowych cząsteczek. Zainteresowanie wzbudził trazodon, który poza hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny blokuje receptory serotoninowe 5-HT₂. Zauważono, że trazodon, jakkolwiek mało skuteczny w monoterapii, ma dostrzegalne działanie potencjalizujące leczenie przy pomocy SSRI. Z jednej strony działa przeciwdepresyjnie, synergistycznie z SSRI, a z drugiej poprzez wykorzystanie działania anksjolitycznego staje się przydatny w leczeniu stanów lękowych i zaburzeń snu (Friedman, 2003). Badania prowadzone z selektywnymi inhibitorami GABA: tiagabiną, topiramatem i divalproexem, nie dały przekonujących dowodów skuteczności (Raskind i wsp., 2003). Podobnie niespójne efekty przyniosło włączenie do leczenia w PTSD bupropionu, mirtazapiny, nefazodonu i reboxetyny. Skuteczność tych leków zaobserwowano wśród pacjentów, u których poza PTSD zaobserwowano objawy współistniejącej depresji (Ipser, Stein, 2011). Lit – pomimo swoich właściwości klinicznych zmniejsza pobudzenia układu autonomicznego, wygaszania agresji, drażliwości, lęku, wspomaganie snu – z uwagi na brak badań w zaburzeniach potraumatycznych nie jest zalecany (Friedman, 2003). Wortioksetyna, wprowadzona na rynek w 2013 roku, nie została jeszcze włączona do badań.

TLPD. Badania wykazały, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), jak np. amitryptylina, mają wyższą niż placebo skuteczność w zwalczaniu objawów PTSD. Z uwagi jednak na mniej selektywne działanie w stosunku do neuroprzekaźników (serotoniny i noradrenaliny) zalicza się je do leków drugiego i trzeciego rzutu. Choć redukują one nawracające wspomnienia, działają przeciwdepresyjnie i redukują lęk, a koszt ich jest niski, to ich stosowanie ograniczają działania niepożądane, takie jak suchość w ustach, suchość spojówek, zaparcia, hipotonia ortostatyczna, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, przyrost masy ciała i senność. Są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wieńcową i z przerostem prostaty. Zakres dawek terapeutycznych tych leków zawiera się w przedziale 150–300 mg/dobę (VA/DoD, 2017).

IMAO. Skuteczność tej grupy leków w leczeniu PTSD jest dyskusyjna. Z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych lekarze ostrożnie podchodzą do leków z tej grupy. Nadzieje związane z nieselektywnymi i nieodwracalnymi IMAO (fenelazyna) nie spowodowały tutaj przełomu, choć wydaje się, że leki z tej grupy mogą mieć działanie uzupełniające w leczeniu takich zaburzeń towarzyszących PTSD, jak zaburzenia rytmu snu,

dysfunkcje seksualne czy zawroty głowy. Przydatność kliniczna IMAO w leczeniu zaburzeń potraumatycznych jest ograniczona możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z interakcjami z innymi lekami czy koniecznością ograniczeń dietetycznych (Ipser, Stein, 2011; van der Kolk i wsp., 1994; Davidson, van der Kolk, 1996).

RIMAs. Odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy typu A w prowadzonych badaniach nie wykazały skuteczności terapeutycznej w PTSD (Ipser, Stein, 2011).

Leki przeciwdrgawkowe. Stwierdzono skuteczność karbamazepiny i walproinianów w chronicznym PTSD, zwłaszcza w obniżeniu nadmiernego pobudzenia. Karbamazepina (400–1600 mg) w większym stopniu wpływa na objawy ponownego przeżywania i wzmożoną agresywność, natomiast kwas walproinowy (50–1750 mg) wpływa redukująco na objawy unikania i odrętwienie. Stosowanie tych leków wymaga dokładnego śledzenia, czy nie pojawią się objawy niepożądane, których ryzyko istnieje. Ostatnie doniesienia mówią również o dobrej efektywności w PTSD lamotryginy (50–400 mg), topiramatu (200–400 mg) i gabapentyny (300–3600 mg), szczególnie korzystnej w zwalczaniu zaburzeń dysocjacyjnych (Friedman, 2003).

Leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPPIIG).

W sytuacji występowania znaczących zaburzeń zachowania, nadmiernego pobudzenia i objawów psychotycznych, a także nieskuteczności dotąd stosowanych innych leków i psychoterapii NICE sugeruje rozważenie włączenie leku przeciwpsychotycznego (risperidonu). Leki przeciwpsychotyczne powinny być traktowane jako uzupełnienie terapii psychologicznej i mogą wywierać

korzystny efekt w leczeniu objawów PTSD u dorosłych. Również w przypadku leków przeciwpsychotycznych komitet NICE pozostawił klinicytom prawo wyboru określonego leku przeciwpsychotycznego, a posługiwanie się przykładem risperidonu wynikało jedynie z faktu, że dowody na temat jego skuteczności opierały się na największej liczbie uczestników badania (NICE, 2018). O ile klasyczne neuroleptyki, z uwagi na swoje objawy uboczne, nie są zalecane w PTSD, to skuteczność neuroleptyków nowej generacji w leczeniu PTSD jest coraz bardziej przekonująca. Ich pozytywny efekt w zwalczaniu objawów dysocjacyjnych nie budzi wątpliwości. Większość kontrolowanych prób długotrwałej farmakoterapii zaburzeń lękowych w PTSD uznaje dodawanie do SSRI leków przeciwpsychotycznych II generacji (Taylor i wsp., 2008). Wymaga to jednak uważnego śledzenia obrazu klinicznego chorych, by w odpowiednim momencie zakończyć terapię i nie dopuścić do rozwinięcia się zespołu depresyjnego. Risperidon (4–16 mg), olanzapina (5–20 mg) i kwetiapina (50–750 mg) wydają się być skuteczne wobec uporczywego nawracania wspomnień urazu, objawu unikania i odrętwienia oraz nadmiernego pobudzenia i agresywności (Friedman, 2003; van der Kolk, 1987).

Tabele 1 i 2 przedstawiają preferowane leki stosowane w ASD i PTSD.

Nowe kierunki farmakoterapii

Badania nad skutecznym opanowaniem zespołów pourazowych cały czas się toczą. Poza badaniami wspomnianego topiramatu dotyczą one ketaminy (częściowego antagonisty receptora NMDA – D-cykloseryny) i prazosyny

Tabela 1 Preferowane leki stosowane w ASD

ASD				
Objaw	Grupa leków	Lek	Dawka dzienna	Ograniczenia i uwagi
Lęk uogólniony Zaburzenia paniczne	benzodiazepiny	alprazolam	0,5–6 mg	stosowanie nie dłużej niż 4 tygodnie – ryzyko uzależnienia!
	neuroleptyki nowej generacji	risperidon	4–16 mg	odstawienie po ustąpieniu objawów
		olanzapina	5–20 mg	
		kwetiapina	50–750 mg	
	neuroleptyki klasyczne	fenactil	50–300 mg	preferowana dawka jednorazowa; objawy pozapiramidowe
	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
	inne	tianeptyna	37,5 mg	brak randomizowanych prób klinicznych
Odrętwienie Wyobcowanie Oszołomienie	SSRI	fluoksetyna	20–60 mg	ryzyko indukowania lęku
		paroksetyna	20–50 mg	
		sertralina	50–200 mg	
		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	skuteczny u dzieci
Derealizacja Depersonalizacja Amnezja dysocjacyjna	neuroleptyki nowej generacji	risperidon	4–16 mg	należy odstawić po ustąpieniu objawów
		olanzapina	5–20 mg	
		kwetiapina	50–750 mg	
	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
	inne	tianeptyna	37,5 mg	brak randomizowanych prób klinicznych

Tabela 2 Preferowane leki stosowane w PTSD

PTSD				
Objaw	Grupa leków	Lek	Dawka dzienna	Ograniczenia
Intruzja	benzodiazepiny	alprazolam	0,5–6 mg	tylko w początkowej fazie leczenia!!!
Nawracające przeżywanie traumy	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
Epizody dysocjacyjne				
Nadwrażliwość fizjologiczna na symbolikę traumy	SSRI	fluoksetyna	20–60 mg	ryzyko indukowania lęku
Koszmary senne		paroksetyna	20–50 mg	
		sertralina	50–200 mg	
		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	skuteczny u dzieci
	TLPD	amitryptylina	150–300 mg	uboczne objawy antycholinergiczne
	agoniści $\alpha 2$ -adrenergiczni	klonidyna	0,2–0,6 mg	
	neuroleptyki nowej generacji	risperidon	4–16 mg	odstawienie po ustąpieniu objawów
		olanzapina	5–20 mg	
		kwetiapina	50–750 mg	
	leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	400–1600 mg	
		kwas walproinowy	50–1750 mg	niskie dawki u dzieci
Unikanie	SSRI	fluoksetyna	20–60 mg	ryzyko indukowania lęku
Amnezja dysocjacyjna		paroksetyna	20–50 mg	skuteczny u dzieci
Anestezja emocjonalna (objawy depresyjne)		sertralina	50–200 mg	
		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	
	TLPD	amitryptylina	150–300 mg	uboczne objawy antycholinergiczne
	SARI	trazodon	200–400 mg	nie łączyć z fluoksetyną
Nadpobudliwość	SSRI	paroksetyna	20–50 mg	
Opóźnione zasypianie		sertralina	50–200 mg	
Drażliwość		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	
Agresja	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
Nadmierna czujność				
Wyolbrzymiony odzew na bodziec	leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	400–1600 mg	
Upośledzenie koncentracji		kwas walproinowy	50–1750 mg	niskie dawki u dzieci

(antagonisty receptorów $\alpha 1$ -adrenergicznych, leku niezarejestrowanego w Polsce). Uzasadnienie szczególnego zainteresowania się wzmacnianiem transmisji glutaminergicznej opiera się na założeniu zastępowania przez nowe zapisy pamięciowe tych traumatycznych i natrętnych. Inne badania, ograniczone jednak do niewielkich grup, mają nadal charakter pilotażowy i dotyczą antagonistów CRH, antagonistów neurokininy-1 i neuropeptydu Y. Podobnie ocenia się wyniki podawania 3,4-metylenodioxymetamfetaminy znanej jako „ecstasy” i nawiązującej do stosowania psychostymulantów we wzmacnianiu efektów psychoterapii w PTSD. Duże nadzieje budzi badanie markerów genetycznych pośredniczących w odpowiedzi na efekty leczenia różnymi lekami psychotropowymi (Ravindran, Stein, 2009; Green, 2015).

Podsumowanie

Mimo utrwalonej pozycji SSRI jako leków pierwszego rzutu w leczeniu psychicznych następstw po przeżyciu

traumy nie zawsze takie leczenie jest skuteczne. Ponieważ nie wszyscy pacjenci reagują na SSRI, konieczne może być uzupełnienie leczenia przez LPPIIG, potencjalizację czy włączanie leków o nowych mechanizmach działania (np. tiagabina), (Amos i wsp., 2014). Aktualne trendy w farmakoterapii nie idą jedynie w stronę zmniejszania nasilenia objawów ostrego zaburzenia stresowego, ale dążą do takiego jej poprowadzenia, by nie doszło do rozwinięcia się zespołu PTSD. Najważniejsze okazało się minimalizowanie stosowania benzodiazepin i dodawanie w miarę potrzeby do SSRI propranololu, leków przeciwpsychotycznych II generacji i ewentualnie leków przeciwdrgawkowych.

Wyciąganie wniosków dotyczących postępowania farmakologicznego w pandemicznych i popandemicznych zaburzeniach stresowych jest trudne z uwagi na to, że potencjalni pacjenci pozostają nadal w środowisku zagrożenia i brak nam wiedzy o możliwym czasie zakończenia pandemii. Leczenie objawowe lękowych zaburzeń pandemicznych musi być dostosowane do siły działającego bodźca traumatycznego i zróżnicowane w zależności od

tego, czy mamy do czynienia z osobą zarażoną, chorą somatycznie z diagnozą COVID-19 i ewentualnymi chorobami współistniejącymi, z bliskimi takiej osoby, czy też z osobą wcześniej niestabilną psychicznie i nadwrażliwą na generujący lęk przekaz publiczny. Trzeba podkreślić, że podstawowym działaniem wyprzedzającym farmakoterapię powinny być działania zapewniające poczucie bezpieczeństwa osoby w jakikolwiek sposób dotkniętej działaniem stresora. Bezpieczeństwo w obszarze informacyjnym, organizacyjnym i medycznym w pierwszym rzędzie zapewniają oddziaływania psychologiczne i edukacyjne. Interwencja farmakologiczna w pandemicznych

i popandemicznych zaburzeniach stresowych jak dotąd wykorzystuje wcześniejszą wiedzę o leczeniu ASD i PTSD. Przedłużający się okres pandemii (na razie nikt nie może powiedzieć o powrocie do normalności), zmiana trybu i stylu życia, pracy, edukacji, korzystania z pomocy medycznej mogą zrodzić nowe objawy: stresu chronicznego, przewlekłego zmęczenia, objawów somatyzacyjnych, lub szczególnie rodzaj adaptacji do chronicznego stanu zagrożenia o trudnych do określenia konsekwencjach dla stanu psychicznego. Może się okazać, że znane dotychczas sposoby farmakologicznego radzenia sobie ze stresem okażą się niewystarczające. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD Review). The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2014, Issue 7.
- Davidson JRT, van der Kolk BA. The Psychopharmacological treatment of Posttraumatic Stress Disorder. W: van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L (ed.). *Traumatic Stress, The Effects of Overwhelming Experience on Mind Body and Society*. New York, Guilford, 1996, s. 511-524.
- Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-844.
- DSM-5, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
- Friedman MJ. Pharmacologic Management of Posttraumatic Stress Disorder. *Primary Psychiatry* 2003; 10, 8: 66-73.
- Gaebel W, Großimlinghaus I, Mucic D, Maercker A, Zielasek J, Kerst A. EPA guidance on eMental health interventions in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD). *European Psychiatry* 2017, 41: 140-152.
- Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996, 57 (9): 390-394.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; DOI: <http://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- Green B. Zespół stresu pourazowego, nowe kierunki farmakoterapii. *Med. Prakt. Psychiatria* 2015; 4: 9-22.
- Heitzman J. Wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie psychiczne. *Psychiatr. Pol.* 2020; 54(2): 187-198. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/120373>.
- Heitzman J. Ostre zaburzenia stresowe – możliwości psychotherapeutyczne. W: J. Meder (red.). *Zachowania agresywne, przeciwdziałanie, leczenie*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2007, 77-92.
- Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, Lupien SJ, Roozendaal B, Seckl JR. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol.* 2006;18: 393-411.
- Hoge LA, Worthington JJ, Nagurney JT et al. Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neurosci. Therapeut.* 2012; 18: 21-27.
- ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization 1992.
- Ipser J, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder – a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J* 2006; 96: 1088-96.
- Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011; 15(6): 825-40. DOI:10.1017/S1461145711001209.
- Joca SR, Ferreira FR, Guimaraes FS. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitrergic neurotransmitter systems. *Stress* 2007; 10: 227-249.
- Katz C, Stein M, Richardson D i wsp. A review of interventions for treatment-resistant posttraumatic stress disorder. W: Selek DS (ed.). *Different views of anxiety disorders*, Rijeka, InTech Publishing 2011.
- van der Kolk BA. The drug treatment of post-traumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders* 1987; 13: 203-213.
- van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz B, Fisler R, Saxe G. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55(12): 517-522.
- Krystal JH. Animal models for post traumatic stress disorder. W: Giller EL (ed.), *Biological assessment and treatment of post-traumatic stress disorder*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1990, s. 3-26.

22. Landowski J. Farmakoterapia stanów lękowych. W: Bijak M, Lasoń W (red.). *Neuropsychofarmakologia – dziś i jutro*, Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000, 167-190.
23. Lo SC, Ravalidi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 95-115.
24. Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olff M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007; 191: 387-392.
25. Morganstein JC, Ursano RJ, Fullerton CS, Holloway HC. *Pandemics: Health Care Emergencies*. W: Ursano RJ, Fullerton SC, Weisaeth L, Raphael B (ed.). *Textbook of Disaster Psychiatry*, wyd 2. Cambridge: Cambridge University Press 2017, s. 270-283.
26. Moukaddam N, Shah A. Psychiatrists Beware! The Impact of COVID-19 and Pandemics on Mental Health. *Psychiatric Times* 2020; 37(3): 11-12.
27. Nemeroff CB, Owens MJ. Pharmacologic differences among the SSRIs: focus on monoamine transporters and the HPA axis. *CNS Spectr*. 2004; 9: 23-31.
28. NICE 2018. Guidelines for post-traumatic stress disorder nice guideline (NG116). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>.
29. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008; 31: 464-468.
30. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 189-192.
31. Raphael B, Wilson J, Meldrum L, McFarlane AC. Acute preventive interventions. W: van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L (ed.). *Traumatic Stress, The Effects of Overwhelming Experience on Mind Body and Society*. New York, Guilford 1996; 463-479.
32. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE *et al*. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 371-373.
33. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K *et al*. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature* 2011; 470: 492-497.
34. Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of PTSD: Premises, Principles, and Priorities. *Brain Res*. 2009, Oct 13; 1293: 24-39.
35. Ritchie EC. Mass violence and early intervention: Best practice Guidelines. *Primary Psychiatry* 2003; 10 (8): 43-48.
36. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P *et al*. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; Published online, May 18, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30219-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30219-4).
37. Roozendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6741-6746.
38. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1141: 105-130.
39. Southwick S M, Krystal J H, Morgan A, Johnson D, Nagy L, Nicolaou A *et al*. Abnormal noradrenergic function in post-traumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50: 266-274.
40. Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE, Hoyt DB. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress* 2007; 20: 923-932.
41. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C *et al*. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 629-632.
42. Towers S, Afzal S, Bernal G, Bliss N, Brown S. Mass Media and the Contagion of Fear: The Case of Ebola in America. *PLoS ONE* 2015; <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0129179.s001>.
43. VA/DoD clinical practice guideline for management of post-traumatic stress. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2010. Available from: http://www.healthquality.va.gov/ptsd/ptsd_full.pdf.
44. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Reaction. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2017, Mental Health Guidelines. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/ptsd/index.asp>.
45. Vargas MA, Bissette G, Owens MJ, Ehlers CL, Nemeroff CB. Effect of chronic ethanol and benzodiazepine treatment and withdrawal on corticotropin-releasing factor neural systems. *An. N. Y. Acad. Sciences* 1992, 654: 145-152.
46. Zelena D, Mergl Z, Makara GB. Glutamate agonists activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through hypothalamic paraventricular nucleus but not through vasopressinergic neurons. *Brain Res* 2005; 1031: 185-193.

Second generation antidepressants and the risk of arrhythmia

Leki przeciwdepresyjne II generacji a ryzyko zaburzeń rytmu serca

Julia Suwalska¹, Maria Napierała², Marek Proch², Iwona Szymańska²,
Magdalena Szydłowska², Bartosz Szablewski³, Dorota Łojko⁴

1 Department of Treatment of Obesity, Metabolic Disorders and Clinical Dietetics, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

2 Department of Mental Health, Chair of Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

3 HCP Medical Centre

4 Chair of Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

ABSTRACT

Objectives. Second generation antidepressants belong to the most commonly prescribed medications; they are used in the treatment of depression, anxiety disorder,

and pain. The aim of the study is to evaluate their risk of QT prolongation, which can lead to potentially life-threatening ventricular arrhythmias.

Literature review. Based on the Summary of Product Characteristics and CredibleMeds database, we present current knowledge about the risk of QT prolongation caused by second generation antidepressants. Recommendations concerning planning and conducting treatment using second generation antidepressants are discussed.

Conclusions. As scientific research shows, newer antidepressants cause fewer side effects than tricyclic antidepressants, but they are not devoid of them. For some of them, there is a proven risk of QT prolongation and *torsade de pointes*, which can, very rarely, lead to patient's death. Before prescribing new antidepressants, clinicians should evaluate the patient's risk of QT prolongation and, in case of high risk, they should apply the lowest effective dose, regularly monitor the patient's condition, and inform the patient to consult a cardiologist if any alarming symptoms, such as syncope or palpitations, occur.



Received: 2.12.2020

Accepted: 12.01.2021

KEYWORDS

- drug-induced arrhythmias
- QT interval
- *torsade de pointes*
- second generation antidepressants

SŁOWA KLUCZOWE

- zaburzenia rytmu spowodowane przez leki
- odstęp QT
- *torsade de pointes*
- leki przeciwdepresyjne II generacji

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Julia Suwalska

Department of Treatment of Obesity, Metabolic Disorders and Clinical Dietetics

Poznan University of Medical Sciences

84 Szamarzewskiego str., 60-569 Poznań, Poland

email: jsuwalska@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Leki przeciwdepresyjne II generacji należą do leków najczęściej stosowanych nie tylko przez psychiatrów – mają one obecnie zastosowanie w leczeniu depresji,

zaburzeń lękowych i bólu. Artykuł omawia ryzyko wydłużenia odcinka QT przy stosowaniu tych leków, które wiąże się z ryzykiem rozwoju potencjalnie niebezpiecznych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Przegląd piśmiennictwa. Na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych i bazy CredibleMeds zaprezentowano dotychczasową ocenę ryzyka wydłużania QT przy zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych II generacji. Przedstawiono także propozycje postępowania w trakcie planowania, rozpoczynania i prowadzenia terapii lekami przeciwdepresyjnymi II generacji.

Wnioski. Badania wskazują, że nowsze leki przeciwdepresyjne powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ale nadal

istnieje możliwość ich wystąpienia. W odniesieniu do części z nich udowodniono, że istnieje ryzyko wydłużenia odcinka QT i wywołania zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, które mogą doprowadzić nawet do śmierci pacjenta, choć jest to zjawisko bardzo rzadkie. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego klinicysta powinien ocenić ryzyko wydłużenia odcinka QT u pacjenta, a gdy jest ono wysokie – rozważyć wybór leku przeciwdepresyjnego o niskim ryzyku wywołania TdP, stosować najniższe skuteczne dawki leku, regularnie monitorować stan pacjenta i poinformować go o konieczności pilnego zgłoszenia się do kardiologa w razie występowania niepokojących objawów, takich jak omdlenia i kołatania serca.

Introduction

Second generation antidepressants are among the drugs most commonly used not only by psychiatrists. They are used to treat depression, anxiety disorders, and pain (Pratt *et al.*, 2017). In recent years, second generation antidepressants (SGAs) have been prescribed with increasing frequency. This group includes selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), noradrenaline reuptake inhibitors (NRIs), selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) as well as mirtazapine, bupropion, agomelatine, and vortioxetine (Kasper, 2019).

Second generation antidepressants are thought to cause fewer side effects than tricyclic antidepressants. However, SGAs are not free from the risk of causing clinically significant side effects (Stella *et al.*, 2018). Some of these symptoms resolve after a few days or weeks of treatment, but potentially severe side effects may persist during treatment or occur later in the course of therapy (Carvalho *et al.*, 2016). SGAs show a safer profile in terms of the cardiovascular system as compared to older drugs; the main side effects of SGAs include accelerated heart rate, hypertension, orthostatic hypotonia, and QT prolongation (Carvalho *et al.*, 2016; Kasper, 2019).

Literature review

QT prolongation

Prolongation of the QT interval predisposes to ventricular tachyarrhythmias, such as *torsade de pointes* (TdP) and ventricular fibrillation, which can cause fainting, sudden cardiac arrest, or sudden cardiac death (SCD). QT prolongation is considered a marker, or surrogate marker, of the risk of developing ventricular TdP (Girardin and Sztajzel, 2007; Zaręba, 2008).

The QT interval is the period between the start of depolarisation and the end of repolarisation. QT interval is influenced by the heart rhythm; its slow-down causes QT prolongation. A number of formulas have been developed to correct for this variability. Bazett's formula defines the corrected QT interval (QTc) as the quotient of the QT interval (in seconds) by the square root of the RR interval (in seconds) (Bazett, 1920). This formula is also used in automatic electrocardiographs. Many authors point out its weaknesses; it is less useful in cases of fast heart rate (excessive correction leads to overestimation of QTc), in which case the Fridericia formula or its modification is proposed (Malik, 2002). However, calculation of QTc by Bazett's formula remains the best and most widely used method for TdP risk prediction (Nielsen *et al.*, 2011). Cut-off points for QTc interval prolongation (Goldenberg *et al.*, 2006; Funk *et al.*, 2020) are shown in Table 1.

Table 1 Recommended Bazett-corrected QTc interval measurements for diagnosing QT interval prolongation

Bazett-corrected QT assessment	Adult men (ms)	Adult women (ms)
Standard	< 430	< 450
Borderline values	431–470	451–480
Prolongation	> 470	> 480

Other authors consider a QTc interval above 450 ms in men and 460 ms in women to be prolonged (Sicouri and Antzelevitch, 2018) or 440 ms for men and 450 for women (Glassman, 2002).

It should be remembered that prolongation of the QT interval is a prerequisite, however, not in itself sufficient for the development of TdP. An increased risk of TdP is found when QTc exceeds 500 ms and when the drug increases QTc by > 60–70 ms, especially when the increase occurs rapidly (Viskin, 2009; Drew *et al.*, 2010).

TdP can be caused by congenital (genetically conditioned) or acquired long QT syndrome (LQTS). Acquired long QT syndrome may result from exposure to QT-prolonging drugs or it may be secondary to cardiomyopathy or QT prolongation associated with bradycardia or electrolyte abnormalities. The acquired form is much more common than the congenital form and, in some cases, there may be a genetic predisposition (Sicouri & Antzelevitch, 2018).

QT prolongation is a significant clinical problem because it can lead to sudden cardiac death (SCD) (Schwartz & Woosley, 2016). Prolongation of the QTc interval rarely leads to TdP, but it should be remembered that mortality due to TdP is high, i.e. approximately 10% (Darpö, 2001). TdP is considered to be a rather rare complication, but it is emphasised that their frequency may be 10–100 times higher than clinical reports indicate (Sarganas *et al.*, 2014). Confirmation of the predictive importance of QTc interval prolongation is provided by a longitudinal study by Straus *et al.* (Straus *et al.*, 2006), in which QTc interval prolongation was associated with a threefold increased risk of sudden cardiac death during six/seven years of follow-up; in older patients, this risk increased 8-fold.

TdP usually occurs as brief episodes that resolve spontaneously. They may recur and progression to fatal ventricular arrhythmias is possible. Symptoms of TdP include palpitations, dizziness, and a brief loss of consciousness. Nonspecific symptoms of TdP such as chest pain, dyspnoea, and sweating may also occur (Funk *et al.*, 2020).

Sudden cardiac death is one of the leading causes of premature mortality among psychiatric patients (Ray *et al.*, 2009). Psychotropic drugs contribute to an increased risk of SCD among psychiatric patients, mainly due to their potential to prolong the QT interval (Beach *et al.*, 2013). It should be noted that in addition to psychotropic drugs, other medications commonly used in psychiatric patients can cause QT prolongation. These include antiarrhythmic drugs, antibiotics, antifungals, and antiemetics (Trinkley *et al.*, 2013).

The first reports of changes in the electrocardiogram (ECG) due to antipsychotic drugs date back to the 1960s. There are many studies, literature reviews, and meta-analyses summarising the effects of antipsychotics on QT prolongation (i.a. Welch & Chue, 2000; Stöllberger *et al.*, 2005; Beach *et al.*, 2013; Taylor, 2003; Kosydar-Piechna, 2010). In this literature review, we would like to focus on the effect of antidepressants on the length of the QT interval, which is a lesser known issue.

Assessment of the risk of QT prolongation and the occurrence of TdP at the initial stage of pharmacotherapy with antidepressants

The inclusion of psychotropic or other medications in patients with psychiatric disorders should begin with

the evaluation of these medications (Fanoe *et al.*, 2014; Danielsson *et al.*, 2016; Tisdale, 2016; Ojero-Senard *et al.*, 2017). Summaries of product characteristics should be the primary source of information. In Poland, the Register of Medicinal Products Authorised for Marketing on the territory of the Republic of Poland is maintained by the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products, and all information on use, dosage, and adverse reactions is available in the Summary of Product Characteristics (SmPC).

A comprehensive and easily accessible resource on drugs associated with risk of QT prolongation and TdP are the CredibleMeds lists (Woosley *et al.*, 2018) available via www.crediblemeds.org. This website is maintained by AZCERT (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics), a non-profit organisation that performs risk stratification to determine the likelihood of developing QT interval prolongation or TdP. The data on the website is closely monitored and updated and it is possible to subscribe to updates after free registration. CredibleMeds is also available through a mobile app for mobile phones and other devices. CredibleMeds divides drugs into four categories (Woosley *et al.*, 2018):

- Category 1 *Known Risk (KR)* – includes medications with a known risk of TdP; these medications prolong the QT interval and therefore have a risk of TdP, even when taken as prescribed.
- Category 2 *Possible Risk (PR)* – includes drugs with a possible risk of TdP. These drugs can cause QT prolongation, but there is currently no evidence that they cause TdP when taken as prescribed.
- Category 3 *Conditional Risk (CR)* – drugs with a conditional risk of TdP. These drugs carry a risk of causing TdP, but only under certain circumstances or in patients with risk factors (such as overdose, hypokalaemia, hypomagnesaemia, bradycardia, or drug interactions). Also included in this category are drugs that cause a risk of TdP by creating conditions in which another drug induces TdP (e.g., loop diuretics or drugs that block the metabolism of QT-prolonging drugs).
- Category 4 – includes drugs that should be avoided in patients with congenital LQTS. This category will not be presented in this paper.

Based on Summary of Product Characteristics and information in CredibleMeds, Table 2 provides information on the risk of QTc interval prolongation and the risk of causing TdP by second generation antidepressants.

Assessment of other risk factors for QTc prolongation and TdP occurrence

Antidepressants are only one of many possible risk factors for QTc interval prolongation. Other factors are presented in Table 3.

Combinations of these risk factors have been shown to be associated with causing QTc interval prolongation

Table 2 QTc interval prolongation and TdP risk by newer antidepressants

Drug	CredibleMeds information	SmPC information		Notes
		Risk of QT prolongation	Risk of TdP	
Citalopram	KR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Contraindications: treatment of patients with QT prolongation and LQTS; combination treatment with other drugs causing QT prolongation.
Escitalopram	KR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Contraindications: treatment of patients with QT prolongation and LQTS; combination treatment with other drugs causing QT prolongation.
Mianserin	PR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Caution should be exercised in patients with risk factors predisposing to QT prolongation and TdP. Risk increased with concomitant use of other QT prolonging agents. Overdose: cases of QT prolongation and TdP.
Mirtazapine	PR	-	-	Caution should be exercised in patients with known cardiovascular disease and family history of QT prolongation, and during concomitant use of other drugs causing QTc prolongation.
Venlafaxine	PR	+ rarely	+ rarely	
Paroxetine	CR	-	-	
Sertraline	CR	+ uncommonly/ rarely	+ rarely	
Fluoxetine	CR	+ rarely	+ rarely	
Fluvoxamine	CR	-	-	Not to use in combination with terfenadine, astemizole, and cisapride (may increase their plasma concentrations and lead to increased risk of QT prolongation and TdP).
Trazodone	CR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Caution should be exercised if used with QT-prolonging agents and in patients with cardiovascular diseases (including QTc prolongation).
Duloxetine	NI	-	-	
Milnacipran	NI	-	-	
Bupropion	NI	-	-	Overdose: QTc interval prolongation. No clinically significant effect of bupropion on the QTc interval was observed in healthy volunteers compared with placebo.
Agomelatine	NI	-	-	
Vortioxetine	NI	-	-	No clinically significant effect on the QT interval was observed in patients treated for depression. No trend towards QTc interval prolongation was observed in healthy subjects in a thorough QTc study.
Reboxetine	NI	-	-	
Moclobemide	NI	-	-	
Tianeptine	NI	-	-	

KR – Category 1: *Known Risk* (KR) – drugs with a known risk of TdP

PR – Category 2: *Possible Risk* (PR) – drugs with possible risk of TdP

CR – Category 3: *Conditional Risk* (CR) – drugs with conditional risk of TdP

NI: drug not included in CredibleMeds

SmPC information: "+" – data on the risk of QT prolongation/risk of TdP are included in the description

SmPC information: "-" – data on the risk of QT prolongation/risk of TdP are not included in the description

in at-risk patients (Tisdale *et al.*, 2013). The risk of psychiatric medication inducing TdP is not significant, but the coexistence of other risk factors results in a significantly increased risk of this syndrome (Viskin *et al.*, 2003; Hasnain & Vieweg, 2014). In addition, the influence of gene variants related to the metabolism of used

antidepressants and antipsychotics may be of great importance (Pawlak & Twarowska-Hauser, 2020). It is, therefore, necessary to know other risk factors in order to adequately assess and monitor patients if a drug associated with a risk of QTc interval prolongation is being considered (Funk *et al.*, 2020).

Table 3 TdP risk factors (Drew *et al.*, 2010; Nachimuthu *et al.*, 2012; Funk *et al.* 2020; Sicouri & Antzelevitch, 2018)

Non-modifiable risk factors	Modifiable risk factors
Female sex	Concomitant use of 2 (or more) QTc-prolonging drugs
Old age	Drug interactions
Congenital long QT syndrome (congenital LQTS)	Drug overdose
History of drug-induced QTc interval prolongation	Rapid intravenous administration of a QTc-prolonging drug
Drug metabolism (polymorphism in cytochrome P450 isoenzymes)	Severe somatic condition
	Bradycardia
	Starvation
	Inadequate dosing of drugs metabolised in the liver in patients with cirrhosis
	Inadequate dosing of renally excreted drugs in patients with acute or chronic kidney disease
	Electrolyte disturbances (hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia)

Recommendations to reduce the risk of QT prolongation and TdP in patients treated with antidepressants

Below, you will find an antidepressant-specific recommendations based on a literature review (Flugelman *et al.*, 1982; Kosydar-Piechna, 2010; Nielsen *et al.*, 2011; Trinkley *et al.*, 2013; Beinart *et al.*, 2014; Funk *et al.*, 2020; Rochester *et al.*, 2018; Sicouri & Antzelevitch, 2018).

1. Medical history and physical examination

- Before prescribing antidepressants known to prolong the QTc interval in the therapy, patient's history of fainting, epileptic seizures, and a family history of fainting, epilepsy, and sudden death should be carefully gathered. Any information suggestive of congenital LQTS warrants an ECG prior to the treatment.
- Patients should be advised to contact their doctor if they experience heart palpitations, dizziness, or fainting.

2. Selection of antidepressant and decisions about other medications

- In patients with significant cardiovascular risk factors, antidepressants with a known risk of prolonging the QTc interval (data from the summary of product characteristics, CredibleMeds, or other source) should be avoided if treatment with a drug with greater safety in this regard is available.
- In patients with QTc prolongation, a comprehensive risk-benefit analysis should be performed before treatment, including pharmacological and nonpharmacological risk factors for TdP on the one hand, and the possibility of deterioration of the patient's psychological state and lack of control of increased psychopathological symptoms on the other. Special attention should be paid to risk mitigation strategies.
- If the use of drugs that prolong the QTc interval is necessary, the lowest effective dose should be used.
- When starting a QTc-prolonging drug, routine cardiology consultation is not necessary if the patient has no cardiovascular risk factors. Consultation should be considered if significant cardiac disease

coexists and/or if other risk factors for QTc prolongation are present.

- It is necessary to evaluate the effect of other drugs that are added or discontinued.
- Treatment of depression in the elderly requires careful consideration of the risks of comorbidities, assessment of liver and kidney function, and taking these factors into account before starting drug therapy.
- Polypharmacotherapy is potentially associated with an accumulation of risks. Treatment with two or more drugs that prolong the QTc interval requires special attention.
- Antidepressants with a high risk of QT prolongation should be avoided in patients with acute systemic diseases (myocardial infarction, renal, or hepatic disease).
- Supplementation with magnesium may be considered in patients at risk for chronic electrolyte deficiencies.

3. ECG evaluation

- Before starting the drug, ECG should be considered. The time between the ECG examination with QTc assessment and the visit during which the treatment decision is made should not exceed 1 month, and there should be no changes in treatment or changes in the patient's health status between them. However, the lack of access to an ECG cannot be an obstacle to start treatment – in this case, known risk factors and benefits of starting treatment should be carefully considered.
- For drugs classified as being associated with a risk of significant QT interval prolongation and/or TdP occurrence, ECG monitoring is recommended.
- ECG is particularly important in patients treated with potentially QT-prolonging drugs, in situations which predispose to QT prolongation (hypokalaemia, hypomagnesaemia, stress, and other QT-prolonging drugs) and in patients with pre-existing cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.
- ECG monitoring, if applied, is recommended before the drug is started, after the steady state is reached,

i.e. after 5–6 half-lives of the drug, and then every 6 to 12 months and in case of any new bradyarrhythmias, severe hypokalaemia, or hypomagnesaemia.

4. Laboratory tests

- Electrolyte monitoring is essential if there is a risk of electrolyte disturbances, especially hypokalaemia or hypomagnesaemia. Monitoring is recommended especially in patients with severe diarrhoea or vomiting, alcohol-dependent patients, dialysis patients, and those receiving certain drugs, such as loop and thiazide diuretics, amphotericin B, and proton-pump inhibitors.
- Renal and/or hepatic function should be monitored, depending on the drug used and the patient's condition.

5. Management of emergency situations

- QT interval prolongation and TdP can occur in both outpatients and hospitalised patients. However, hospitalised patients are considered to be at higher risk as they have more risk factors, such as electrolyte abnormalities, renal diseases and cardiovascular diseases.
- In the event of QTc prolongation to more than 500 ms, sudden prolongation by 60 ms or the onset of bradycardia, the treatment (including discontinuation or change of a drug) should be evaluated and other risk factors should be verified. In particular, the correction of electrolyte disturbances is necessary.

- Patients taking drugs with a known cardiac risk who experience symptoms, such as fainting, dizziness, and palpitation, should be referred immediately for a cardiology consultation.
- In middle-aged and older people, even a slight prolongation of the QTc interval can be an early marker of major cardiovascular events and increased risk of premature death.

Summary

Research shows that newer antidepressants have fewer side effects than tricyclic antidepressants, but are not free of side effects. Some of them have been shown to have a risk of QT prolongation and causing *torsade de pointes*, which may even lead to the patient's death, although this is very rare. Valuable sources of information on the risk of QT prolongation include the Summary of Product Characteristics and the CredibleMeds database. Before prescribing antidepressant treatment, the clinician should evaluate the patient's risk of QT prolongation and, if high, consider using an antidepressant with a low risk of TdP, use the lowest effective dose of the drug, monitor the patient's condition regularly and advise the patient to see a cardiologist as a matter of urgency if alarming symptoms, such as fainting and palpitation, occur. ■

Wstęp

Leki przeciwdepresyjne II generacji należą do leków najczęściej stosowanych nie tylko przez psychiatrów. Znajdują zastosowanie w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych i bólu (Pratt i wsp., 2017). W ostatnich latach coraz częściej przepisywane są leki przeciwdepresyjne II generacji (*second generation antidepressants*, SGA). Grupa ta obejmuje selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (*noradrenaline reuptake inhibitors*, NRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors*, SNRI) oraz mirtazapinę, bupropion, agomelatynę i wortioksetynę (Kasper, 2019).

Uważa się, że leki przeciwdepresyjne II generacji powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. SGA nie są jednak wolne od ryzyka wywołania klinicznie istotnych objawów ubocznych (Stella i wsp., 2018). Część tych objawów ustępuje po kilku dniach lub tygodniach leczenia, jednak potencjalnie ciężkie objawy uboczne mogą utrzymywać się w trakcie

leczenia lub wystąpić w dalszym okresie terapii (Carvalho i wsp., 2016). SGA wykazują bezpieczniejszy profil w zakresie układu sercowo-naczyniowego w porównaniu ze starszymi lekami; główne objawy niepożądane SGA obejmują przyspieszenie czynności serca, nadciśnienie, hipotonię ortostatyczną oraz wydłużenie odstępu QT (Carvalho i wsp., 2016; Kasper, 2019).

Przegląd piśmiennictwa

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT sprzyja występowaniu tachyarytmii komorowych, takich jak *torsade de pointes* (TdP) i migotanie komór, które mogą być przyczyną omdlenia, nagłego zatrzymania krążenia lub nagłej śmierci sercowej (*sudden cardiac death*, SCD). Wydłużenie odstępu QT jest uważane za marker, czy zastępczy wskaźnik, ryzyka rozwoju komorowych zaburzeń rytmu TdP (Girardin i Sztajzel, 2007; Zaręba, 2008).

Odstęp QT jest to okres między rozpoczęciem depolaryzacji a zakończeniem repolaryzacji. Na długość

QT ma wpływ rytm serca, jego zwolnienie powoduje wydłużenie odstępu QT. Opracowano szereg wzorów korygujących tę zmienność. Reguła Bazetta określa skorygowany odstęp QT (QTc) jako iloraz odstępu QT (w sekundach) przez pierwiastek kwadratowy odstępu RR (w sekundach), (Bazett, 1920). Reguła ta stosowana jest także w elektrokardiogramach automatycznych. Wielu autorów wskazuje na jej słabe strony; jest ona mniej przydatna w przypadkach szybkiej czynności serca (nadmierna korekta prowadzi do przeszacowania QTc), proponuje się wówczas stosowanie formuły Fridericia lub jej modyfikacji (Malik, 2002). Jednak obliczanie QTc według reguły Bazetta pozostaje najlepszą i najszerzej stosowaną metodą predykcji ryzyka TdP (Nielsen i wsp., 2011). Punkty odcięcia wydłużenia odstępu QTc (Goldenberg i wsp., 2006; Funk i wsp., 2020) przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Wartości referencyjne wydłużenia odstępu QTc z korektą Bazetta

Ocena QT z korektą Bazetta	Dorośli mężczyźni (ms)	Dorośle kobiety (ms)
Norma	<430	<450
Wartości graniczne (<i>borderline</i>)	431–470	451–480
Wydłużenie	>470	>480

Inni autorzy za wydłużony uważają odstęp QTc powyżej 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet (Sicouri i Antzelevitch, 2018) lub 440 ms dla mężczyzn i 450 dla kobiet (Glassman, 2002).

Pamiętać należy, że wydłużenie odstępu QT jest warunkiem koniecznym, lecz niewystarczającym do rozwoju TdP. Zwiększone ryzyko TdP stwierdza się, gdy QTc przekracza 500 ms i gdy lek powoduje zwiększenie QTc o >60–70 ms, zwłaszcza gdy wzrost następuje szybko (Viskin, 2009; Drew i wsp., 2010). TdP mogą być spowodowane przez wrodzony (uwarunkowany genetycznie) lub nabyty zespół długiego odstępu QT (*long QT syndrome*, LQTS). Nabyty zespół długiego odstępu QT może być wynikiem ekspozycji na leki wydłużające QT, może też być wtórny do kardiomiopatii lub wydłużenia QT związanego z bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Forma nabyta jest znacznie częstsza niż wrodzona, w części przypadków może występować predyspozycja genetyczna (Sicouri i Antzelevitch, 2018).

Wydłużenie odstępu QT stanowi istotny problem kliniczny, ponieważ może prowadzić do nagłej śmierci sercowej (*sudden cardiac death*, SCD) (Schwartz i Woosley, 2016). Wydłużenie odstępu QTc rzadko prowadzi do TdP, pamiętać jednak należy, że śmiertelność z powodu TdP jest wysoka, wynosi ok. 10% (Darpö, 2001). TdP uważa się za raczej rzadkie powikłanie, podkreśla się jednak, że ich częstość może być 10–100 razy większa niż wskazują doniesienia kliniczne (Sarganas i wsp., 2014).

Potwierdzenie znaczenia predykcyjnego wydłużenia odstępu QTc stanowi badanie longitudinalne, jakie przeprowadzili Straus i wsp. (Straus i wsp., 2006), w którym wydłużenie odstępu QTc wiązało się z trzykrotnym zwiększeniem ryzyka nagłej śmierci sercowej w ciągu sześć-, siedmioletniej obserwacji; u pacjentów starszych ryzyko to wzrosło 8-krotnie.

TdP zazwyczaj występują jako krótkotrwałe epizody, które ustępują samoistnie. Mogą nawracać, możliwa jest również progresja do kończących się śmiercią komorowych zaburzeń rytmu. Objawy TdP obejmują kołatanie serca, poczucie oszołomienia oraz krótkotrwałą utratę przytomności. Mogą również wystąpić niespecyficzne objawy TdP, takie jak ból w klatce piersiowej, duszność i pocenie (Funk i wsp., 2020).

Nagła śmierć sercowa stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmiertelności wśród pacjentów psychiatrycznych (Ray i wsp., 2009). Leki psychotropowe mają udział w zwiększonym ryzyku SCD wśród pacjentów psychiatrycznych, głównie ze względu na ich potencjał wydłużania odstępu QT (Beach i wsp., 2013). Należy podkreślić, że oprócz leków psychotropowych inne leki powszechnie stosowane u pacjentów psychiatrycznych mogą powodować wydłużenie odstępu QT. Należą do nich między innymi leki przeciwwymiotne, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i przeciwwymiotne (Trinkley i wsp., 2013).

Pierwsze doniesienia o zmianach w elektrokardiogramie (EKG) spowodowanych lekami przeciwpsychotycznymi pochodzą z lat sześćdziesiątych. Istnieje wiele badań, przeglądów literatury i metaanaliz podsumowujących wpływ leków przeciwpsychotycznych na wydłużenie odcinka QT (m.in. Welch i Chue, 2000; Stöllberger i wsp., 2005; Beach i wsp., 2013; Taylor, 2003; Kosydar-Piechna, 2010). W niniejszym przeglądzie literatury chcielibyśmy skupić się na wpływie leków przeciwdepresyjnych na długość odcinka QT – co stanowi kwestię mniej znaną.

Ocena ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia TdP na początkowym etapie farmakoterapii z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych

Włączenie leków psychotropowych lub innych leków u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi powinno rozpoczynać się od oceny tych leków (Fanoie i wsp., 2014; Danielsson i wsp., 2016; Tisdale, 2016; Ojero-Senard i wsp., 2017). Podstawowym źródłem informacji powinny być charakterystyki leków. W Polsce Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest prowadzony przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, a wszystkie informacje dotyczące zastosowania, dawkowania i działań niepożądanych dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Kompleksowym i łatwo dostępnym źródłem wiedzy na temat leków związanych z ryzykiem wydłużenia odstępu QT i TdP są listy CredibleMeds (Woosley i wsp., 2018) dostępne za pośrednictwem strony www.crediblemeds.org. Ta strona internetowa jest prowadzona przez AZCERT (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics), organizację non profit, która dokonuje stratyfikacji ryzyka w celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia wydłużenia odstępu QT lub TdP. Dane na stronie są ściśle monitorowane i aktualizowane, po bezpłatnej rejestracji możliwa jest subskrypcja aktualizacji. CredibleMeds jest również dostępne za pośrednictwem aplikacji mobilnej na telefony komórkowe i inne urządzenia.

CredibleMeds dzieli leki na cztery kategorie (Woosley i wsp., 2018):

- Kategoria 1: *Known Risk* (KR) – obejmuje leki ze znanym ryzykiem TdP; leki te wydłużają odstęp QT i w związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia TdP, nawet jeśli są przyjmowane zgodnie z zaleceniami.
- Kategoria 2: *Possible Risk* (PR) – tu przynależą leki z możliwym ryzykiem TdP; leki te mogą powodować wydłużenie odstępu QT, ale obecnie brak jest dowodów na to, że powodują one TdP, gdy przyjmowane są zgodnie z zaleceniami.
- Kategoria 3: *Conditional Risk* (CR) – leki z warunkowym ryzykiem TdP; leki wiążą się z ryzykiem spowodowania TdP, ale tylko w pewnych okolicznościach lub u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka (takie jak przedawkowanie, hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia lub interakcje lekowe). Zalicza się do tej kategorii również leki, które powodują ryzyko wystąpienia TdP poprzez tworzenie warunków, w których inny lek indukuje TdP (np. diuretyki pętlowe lub leki blokujące metabolizm leków wydłużających odstęp QT).
- Kategoria 4 – do niej przynależą leki, których należy unikać u pacjentów z wrodzonym LQTS. Kategoria ta nie zostanie przedstawiona w niniejszym artykule.

W tabeli 2 przedstawiono informacje na temat ryzyka wydłużenia odstępu QTc i ryzyka spowodowania TdP przez nowsze leki przeciwdepresyjne II generacji – na podstawie charakterystyk produktów leczniczych i informacji w CredibleMeds.

Ocena innych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia TdP

Leki przeciwdepresyjne stanowią tylko jeden z wielu możliwych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc. Inne czynniki przedstawiono w tabeli 3.

Wykazano, że kombinacje tych czynników ryzyka wykazują związek z powodowaniem wydłużenia odstępu QTc u pacjentów z grupy ryzyka (Tisdale i wsp., 2013). Ryzyko wywołania TdP przez leki psychiatryczne nie jest znaczne, jednak współistnienie innych czynników

ryzyka powoduje znaczne zwiększenie zagrożenia wystąpienia tego zespołu (Viskin i wsp., 2003; Hasnain i Vieweg, 2014). Ponadto, duże znaczenie może mieć wpływ wariantów genów związanych z metabolizmem stosowanych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych (Pawlak i Twarowska-Hauser, 2020). Trzeba zatem znać inne czynniki ryzyka, aby odpowiednio ocenić i monitorować pacjentów, jeśli rozważa się zastosowanie leku związanego z ryzykiem przedłużenia odstępu QTc (Funk i wsp., 2020).

Zasady postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia TdP u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi

Poniżej przedstawiamy dostosowane do leków przeciwdepresyjnych zasady postępowania opracowane na podstawie przeglądu literatury (Flugelman i wsp., 1982; Kosydar-Piechna, 2010; Nielsen i wsp., 2011; Trinkley i wsp., 2013; Beinart i wsp., 2014; Funk i wsp., 2020; Rochester i wsp., 2018; Sicouri i Antzelevitch, 2018).

1. Wywiad i badanie przedmiotowe

- Przed włączeniem leków przeciwdepresyjnych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, należy starannie zebrać wywiad osobisty dotyczący omdleń, napadów padaczkowych oraz historię rodzinną dotyczącą omdleń, padaczki i nagłych śmierci. Wszelkie informacje sugerujące wrodzony LQTS uzasadniają wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.
- Należy pacjenta poinformować, aby koniecznie skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpią: palpitacje serca, zawroty głowy, omdlenie.

2. Wybór leku przeciwdepresyjnego i decyzje odnośnie do innych leków

- U pacjentów ze znaczącymi czynnikami ryzyka kardiologicznego należy unikać leków przeciwdepresyjnych o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QTc (dane z charakterystyki produktu leczniczego, CredibleMeds lub innego źródła), jeśli istnieje możliwość leczenia lekiem o większym bezpieczeństwie w tym zakresie.
- U pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc przed leczeniem należy dokonać kompleksowej analizy stosunku ryzyka i korzyści, obejmującej z jednej strony farmakologiczne i pozafarmakologiczne czynniki ryzyka TdP, a z drugiej – możliwość pogorszenia stanu psychicznego pacjenta i braku kontroli nasilonych objawów psychopatologicznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na strategię ograniczania ryzyka.
- Jeśli stosowanie leków wydłużających odstęp QTc jest konieczne, należy stosować najmniejsze skuteczne dawki.
- Przy włączaniu leku przedłużającego odstęp QTc rutynowa konsultacja kardiologiczna nie jest

Tabela 2 Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i wywołania TdP przez nowsze leki przeciwdepresyjne

Lek	Informacja w Credible Meds	Informacja w ChPL		Uwagi
		ryzyko wydłużenia QT	ryzyko TdP	
Citalopram	KR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Przeciwwskazania: leczenie pacjentów z wydłużeniem QT i LQTS, leczenie skojarzone z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT.
Escitalopram	KR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Przeciwwskazania: leczenie pacjentów z wydłużeniem QT i LQTS, leczenie skojarzone z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT.
Mianseryna	PR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QT i TdP. Ryzyko zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych środków wydłużających QT. Przedawkowanie – przypadki wydłużenia QT i TdP.
Mirtazapina	PR	-	-	Ostrożność u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego i osób, w których rodzinie występowały przypadki wydłużenia odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc.
Wenlafaksyna	PR	+ rzadko	+ rzadko	
Paroksetyna	CR	-	-	
Sertralina	CR	+ niezbyt często/ rzadko	+ rzadko	
Fluoksetyna	CR	+ rzadko	+ rzadko	
Fluwoksamina	CR	-	-	Nie należy stosować w skojarzeniu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (może zwiększać ich stężenia w osoczu i prowadzić do wzrostu ryzyka wydłużenia QT i TdP).
Trazodon	CR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Ostrożność przy stosowaniu ze środkami wydłużającymi QT i u pacjentów z chorobami krążenia (w tym wydłużeniem QT).
Duloksetyna	NU	-	-	
Milnacipran	NU	-	-	
Bupropion	NU	-	-	Przedawkowanie – wydłużenie odstępu QTc. U zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na odcinek QTc bupropionu w porównaniu z placebo.
Agomelatyna	NU	-	-	
Wortiooksetyna	NU	-	-	Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na odstęp QT u pacjentów leczonych z powodu depresji. W badaniu z gruntowną oceną QTc u osób zdrowych nie obserwowano tendencji do wydłużenia odstępu QTc.
Reboksetyna	NU	-	-	
Moklobemid	NU	-	-	
Tianeptyna	NU	-	-	

KR – kategoria 1: *Known Risk* (KR) – leki ze znanym ryzykiem TdP.

PR – kategoria 2: *Possible Risk* (PR) – leki z możliwym ryzykiem TdP.

CR – kategoria 3: *Conditional Risk* (CR) – leki z warunkowym ryzykiem TdP.

NU – lek nieuwzględniony w CredibleMeds.

Informacja w ChPL: „+” – opis zawiera dane na temat ryzyka wydłużenia QT / ryzyka TdP.

Informacja w ChPL: „-” – opis nie zawiera danych na temat ryzyka wydłużenia QT / ryzyka TdP.

konieczna, jeśli u pacjenta nie stwierdza się czynników ryzyka kardiologicznego. W przypadku współistnienia istotnej choroby serca i/lub w przypadku

obecności innych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji.

Tabela 3 Czynniki ryzyka TdP (Drew i wsp., 2010; Nachimuthu i wsp., 2012; Funk i wsp. 2020; Sicouri i Antzelevitch, 2018)

Czynniki ryzyka niepodlegające modyfikacji	Modyfikowalne czynniki ryzyka
Płeć żeńska	Równoczesne stosowanie 2 (lub więcej) leków wydłużających QTc
Podeszły wiek	Interakcje lekowe
Wrodzony zespół długiego odstępu QT (wrodzony LQTS)	Przedawkowanie leków
Wywołane lekami wydłużenie odstępu QTc – w wywiadzie	Szybkie podanie dożylnie leku wydłużającego QTc
Metabolizm leków (polimorfizm w zakresie izoenzymów cytochromu P450)	Ciężki stan somatyczny
	Bradykardia
	Wygłodzenie
	Niedostosowanie dawki leków metabolizowanych w wątrobie u pacjentów z marskością wątroby
	Niedostosowanie dawki leków wydalanych przez nerki u pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą nerek
	Zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia)

- Konieczna jest ocena wpływu innych leków, które są dołączane lub odstawiane.
- Leczenie depresji u osób w podeszłym wieku wymaga starannego rozważenia zagrożeń wynikających z chorób współistniejących, oceny czynności wątroby i nerek – i uwzględnienia tych czynników przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej.
- Polifarmakoterapia może wiązać się z kumulacją ryzyka. Szczególnej uwagi wymaga leczenie dwoma lub więcej lekami wydłużającymi odstęp QTc.
- U pacjentów z ostrymi chorobami ogólnoustrojowymi (zawał serca, choroba nerek lub wątroby) należy unikać leków przeciwdepresyjnych z wysokim ryzykiem wydłużenia QT.
- Suplementację preparatami magnezu można rozważyć u pacjentów z ryzykiem przewlekłych niedoborów elektrolitowych.

3. Ocena EKG

- Należy rozważyć wykonanie badania EKG przed włączeniem leku. Czas pomiędzy badaniem EKG z oceną QTc a wizytą, w trakcie której podejmuje się decyzję co do terapii, nie powinien przekraczać 1 miesiąca, a pomiędzy nimi nie powinno być zmian w leczeniu czy zmian stanu zdrowia pacjenta. Jednak brak dostępu do EKG nie może stanowić przeszkody w rozpoczęciu kuracji – w takim wypadku należy wnikliwie rozważyć znane czynniki ryzyka i korzyści z włączenia leczenia.
- W przypadku leków sklasyfikowanych jako związane z ryzykiem istotnego wydłużenia odstępu QT i/lub wystąpienia TdP, zaleca się monitorowanie EKG.
- EKG jest szczególnie istotne u pacjentów leczonych lekami potencjalnie wydłużającymi odstęp QT, w sytuacjach predysponujących do jego wydłużania (hipokaliemia, hipomagnezemia, stres, inne leki wydłużające QT) oraz u pacjentów z rozpoznaną już uprzednio chorobą układu krążenia lub czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.
- Jeśli prowadzone jest monitorowanie EKG – zaleca się je przed włączeniem leku, po osiągnięciu stanu

stacjonarnego (*steady state* – po upływie 5–6 okresów półtrwania leku), a następnie co 6 do 12 miesięcy oraz kiedy wystąpią jakiegokolwiek nowe bradyarytmie, ciężka hipokaliemia lub hipomagnezemia.

4. Badania laboratoryjne

- Monitorowanie elektrolitów jest istotne, jeśli występuje ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych, zwłaszcza hipokaliemii lub hipomagnezemia. Zaleca się monitorowanie szczególnie u pacjentów z ciężką biegunką lub wymiotami, uzależnionych od alkoholu, dializowanych oraz u osób otrzymujących niektóre leki, takie jak leki moczopędne pętlowe i tiazydowe, amfoterycyna B i inhibitory pompy protonowej.
- Należy monitorować czynność nerek i (lub) wątroby, w zależności od stosowanego leku i stanu pacjenta.

5. Postępowanie w sytuacjach nagłych

- Wydłużenie odstępu QT i TdP może wystąpić zarówno u pacjentów ambulatoryjnych, jak i w szpitalu, jednak pacjentów hospitalizowanych uważa się za bardziej zagrożonych, jako że mają więcej czynników ryzyka, takich jak nieprawidłowości elektrolitowe, choroby nerek i choroby układu krążenia.
- W przypadku wydłużenia odstępu QTc do wartości ponad 500 ms, nagłego wydłużenia o 60 ms lub wystąpienia bradykardii należy przeprowadzić ocenę leczenia (uwzględniając odstawienie lub zmianę leku) oraz kontrolę innych czynników ryzyka. Konieczna jest m.in. korekta zaburzeń elektrolitowych.
- Pacjenci przyjmujący leki o znanym ryzyku kardiologicznym, u których występują takie objawy, jak omdlenia, zawroty głowy i kołatanie serca, powinni natychmiast zostać skierowani na konsultację kardiologiczną.
- U osób w średnim i starszym wieku nawet niewielkie wydłużenie odstępu QTc może stanowić wczesny marker ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci.

Podsumowanie

Badania wskazują, że nowsze leki przeciwdepresyjne powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ale nadal nie są ich pozbawione. W wypadku części z nich udowodniono ryzyko przedłużenia odcinka QT i wywołania zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, które mogą doprowadzić nawet do śmierci pacjenta, choć jest to zjawisko bardzo rzadkie. Do wartościowych źródeł informacji na temat ryzyka

wydłużania odcinka QT należą Charakterystyka Produktu Leczniczego i baza CredibleMeds. Przed włączeniem leczenia przeciwdepresyjnego klinicysta powinien ocenić ryzyko wydłużenia odcinka QT u pacjenta, a gdy jest ono wysokie – rozważyć wybór leku przeciwdepresyjnego o niskim ryzyku wywołania TdP, zastosować najniższe skuteczne dawki leku, regularnie monitorować stan pacjenta i poinformować go o konieczności pilnego zgłoszenia się do kardiologa w razie występowania niepokojących objawów, takich jak omdlenia i kołatania serca. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JS – basic conceptual work, literature search, data collection and interpretation, acceptance of the final article version / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa, zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MN – literature search, data collection and interpretation, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MP – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; ISz – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MSz – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; BSz – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; DŁ – critical reviewing, acceptance of the final article version / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

References / Piśmiennictwo

1. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
2. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54(1): 1-13.
3. Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckerbert SR *et al.* The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2111-2119.
4. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother and Psychosom* 2016; 85(5): 270-288.
5. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(4): 773-783.
6. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl K): K70-K80.
7. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, P. Kligfield, V. Menon *et al.* Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology tCoCN, *et al.* Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121(8): 1047-1060.
8. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J *et al.* Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014; 35(20): 1306-1315.
9. Flugelman MY, Pollack S, Hammerman H. Congenital prolongation of Q-T interval: a family study of three generations. *Cardiology* 1982; 69.
10. Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, Celano CM, Hasnain M, Pandurangi A *et al.* QTc Prolongation and Psychotropic Medications. *Am J Psychiatry* 2020; 177(3): 273-274.
11. Girardin F, Sztajzel J. Cardiac adverse reactions associated with psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9(1): 92.
12. Glassman A. Clinical management of cardiovascular risks during treatment with psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 9: 12-17.
13. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(3): 333-336.
14. Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; 28(10): 887-920.
15. Kasper S. Choosing among second-generation antidepressant treatments for depressed patients with cardiac diseases. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2019; 23(2): 134-148.
16. Kosydar-Piechna M. Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT. *Forum Med Rodz* 2010; 4(3): 194-203.

17. Malik M. Is there a physiologic QT/RR relationship? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(12): 1219-21.
18. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3(5): 241-253.
19. Nielsen J, Graff C, Kanters JK. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011; 25(6): 473-70.
20. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M *et al.* A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology* 2017; 234(20): 3075-3081.
21. Pawlak JM, Twarowska-Hauser JW. Poradnictwo genetyczne i farmakogenetyczne w psychiatrii. *Farmakoter Psychiatrii Neurol* 2020; 36(3): 239-249.
22. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2017; 283: 1-8.
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 225-235.
24. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9(6): 297-308.
25. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Eurpace* 2014; 16(1): 101-108.
26. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(13): 1639-1650.
27. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7(3): 199-209.
28. Stella F, Loureiro JC, Pais MV, Canineu PR, Forlenza OV. Safety Limits of Antidepressant Use Plus Combinations: Focus on Cardiovascular Function. *Curr Drug Metab* 2018; 19(8): 641-652.
29. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(5): 243-251.
30. Straus SM, Kors A, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J *et al.* Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 362-367.
31. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(2): 85-95.
32. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J* 2016; 149(3): 139-152.
33. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR *et al.* Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6(4): 479-487.
34. Trinkley KE, Page RL, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT Interval Prolongation and the Risk of Torsades de Pointes: Essentials for Clinicians. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(12): 1719-26.
35. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart rhythm* 2009; 6(5): 711-715.
36. Viskin S, Justo D, Halkin A. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5): 415-427.
37. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(2): 154-160.
38. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28(2): 94-99.
39. Zaręba W. Polekowe wydłużenie odstępu QT. *Folia Cardiologica* 2008; 3(2): 52-73.

Two in one: simultaneous use of two long-acting antipsychotics in schizophrenia

Dwa w jednym: jednoczesne stosowanie w leczeniu schizofrenii dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu

Marek Jarema

3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, Poland

ABSTRACT

Objectives. This paper aims to review the literature regarding the possible simultaneous use of two long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia.

Selected literature review. Despite using the appropriate dose in antipsychotic treatment and continuing it for the necessary period, it happens that such treatment may be considered ineffective. In such a case, to supplement the clinical effect of antipsychotics, the addition of a second antipsychotic medication, mood stabiliser, or

an antidepressant may be considered. If the inadequate response to the treatment results from poor medication adherence, the use of long-acting antipsychotic is recommended. Some clinicians, however, try to use two long-acting antipsychotics simultaneously.

Conclusions. Sparse available data did not allow us to conclude that the simultaneous use of two long-acting antipsychotic agents significantly improves the outcome of pharmacological treatment of schizophrenia.

STRESZCZENIE

Cel. W pracy dokonano przeglądu dostępnych danych o możliwości zastosowania jednocześnie dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu w leczeniu schizofrenii.

Przegląd wybranego piśmiennictwa. Mimo stosowania odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego w odpowiedniej dawce i przez odpowiedni okres zdarza się, że leczenie takie jest nieskuteczne albo przynosi tylko częściową poprawę stanu chorego. W takim wypadku zmienia się lek albo potencjalizuje jego działanie przez dodanie drugiego leku przeciwpsychotycznego, leku normotymicznego lub przeciwdepresyjnego. Jeżeli brak efektu leczenia jest spowodowany złą współpracą chorego w przyjmowaniu leków, można zastosować lek przeciwpsychotyczny o przedłużonym działaniu. Niektórzy klinicyści próbują zastosować jednocześnie dwa leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu. W pracy omówiono próby takiego leczenia, w tym przewidywane korzyści i ograniczenia.



Received: 23.10.2020
Accepted: 25.11.2020

KEYWORDS:

- schizophrenia
- pharmacological treatment
- long-acting antipsychotics

SŁOWA KLUCZOWE:

- schizofrenia
- leczenie farmakologiczne
- leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Jarema
Institute of Psychiatry and Neurology
3rd Department of Psychiatry
9 Sobieskiego Str.
02-957 Warsaw, Poland
email: jarema@ipin.edu.pl

Wnioski. Nieliczne dostępne dane nie pozwalają na sugestię, że jednoczesne stosowanie dwóch leków

przeciwpowrotowych o przedłużonym działaniu przynosi jednoznaczne korzyści w leczeniu schizofrenii.

Introduction

This paper presents a critical evaluation of the feasibility of treating schizophrenia with simultaneous use of two long-acting antipsychotics.

Selected literature review

Antipsychotic treatment with long-acting injectable antipsychotics (LAIs) is a treatment with proven efficacy and known tolerability. Another great advantage of using LAIs is the improvement of the patients' cooperation in treatment as well as freeing them from the daily routine of taking oral medication. The advantages of such treatment and the clinical determinants of the administration of LAIs have been described elsewhere (Jarema & Wichniak, 2017; Jarema *et al.*, 2017; Jarema *et al.*, 2015a; Jarema *et al.*, 2015b). It is described in detail in *Standardy Leczenia Farmakologicznego* (Standards of Pharmacological Treatment of Selected Mental Disorders), (Jarema ed., 2015). The use of LAIs in the treatment of schizophrenia carries specific benefits for patients, as described in a comprehensive review of clinical data (Biagi *et al.*, 2017). Some authors have attempted to clarify whether the use of LAIs can be considered effective in the prevention of suicide attempts, as is the case with clozapine treatment (Pompili *et al.*, 2017). It should be recalled here that clozapine does not have an "anti-suicidal" effect, but psychotic patients treated with this drug are less likely to report suicidal thoughts or tendencies than those treated with other antipsychotics, such as olanzapine (Meltzer *et al.*, 2003).

It is advisable to recall that LAIs should be used in the following situations:

- Antipsychotic treatment so far has proved only partially effective or ineffective, mainly due to incomplete (or lack of) patient's compliance with the treatment.
- Continuing treatment with a particular antipsychotic may have beneficial effects in terms of alleviating (or leading to the lack) of symptoms and improving the patient's functioning; therefore, it is important that the patient takes this particular drug as recommended.
- Discontinuation of treatment will – very likely – result in deterioration of the patient's condition, including recurrence of an acute psychotic episode.

Along the lines of the use of LAIs in force in our country, the indication for the use of such drugs is primarily

the treatment of schizophrenia, according to the summary of product characteristics (SmPC) of these drugs. In Poland, some of these drugs are reimbursed for such indications, with the requirement of documenting "persistent and permanent lack of patient's cooperation in treatment". This last condition is heavily criticised in the medical community because it is difficult to establish criteria for such "persistent and permanent lack of cooperation;" and from the medical point of view, it is not justifiable to deprive of this therapeutic option those patients who could benefit from it and in whom such "persistent and permanent lack of cooperation in treatment" cannot be proved. LAIs are also sometimes used outside of the SmPC in disorders other than schizophrenia, e.g. persistent delusional disorders, schizoaffective psychoses, mania, etc. Unfortunately, in our system, the use of LAIs in patients with these disorders is not reimbursed and it should be noted that a patient who does not want to cooperate in taking an antipsychotic is all the more likely to oppose the use of a high-priced drug.

There are reports in the literature on the use of LAIs for indications other than schizophrenia. Pacchiarotti *et al.* (2019) describe their use in bipolar disorders and schizoaffective psychoses. A similar indication for LAIs in bipolar disorders is also described by Sengul *et al.* (2009). These authors describe a case of beneficial use of long-acting risperidone simultaneously with electroconvulsive therapy. There are also reports of LAIs being used in age groups other than adults, such as adolescent patients (McInnis and Kasinathan, 2019). Other authors (Ceylan *et al.*, 2017) even report that children (basically adolescents) aged 12–17 who suffer from bipolar disorders and exhibit conduct disorder and aggression, may benefit from the use of LAIs as an effective therapy, and they can also result in better cooperation in the treatment. Malinowska-Kubiak and Permoda-Osip (2017) describe a case of simultaneous use of three antipsychotics (haloperidol + olanzapine + risperidone) with good results in a patient with Parkinson's disease.

The literature on the simultaneous use of two LAIs is very sparse and consists mainly of case reports. Mathew *et al.* (2018) report the use of two LAIs in 5 patients with drug-resistant schizophrenia in whom the administration of various oral antipsychotics in mono- or polytherapy, including clozapine, use of electroconvulsive therapy (ECT), or a single LAI, was not effective. The use of olanzapine and aripiprazole as LAI or olanzapine or risperidone combined with zuclopenthixol proved to

be effective, as the number and duration of hospitalisations were significantly shorter after the two LAIs compared with the number and duration of hospitalisations before such a treatment. The authors suggest that the success of this LAI combination is due to the different pharmacological profile of these drugs: either affinity for D2 or “non-D2” receptor. Certain doubts may arise in this case as these authors do not state whether the same drugs were combined during oral therapy. If so, then the argument of a different pharmacological profile underlying clinical improvement is not accurate. On the other hand, such doubt does not arise if one assumes that the patients did not take these drugs orally and it was only when they were administered as LAIs that mental improvement was achieved.

Diefenderfer (2017) describes the case of a patient who was unsuccessfully treated with various antipsychotics, including LAI. In the absence of improvement in her condition, it was decided to use a second LAI – haloperidol. The author cites a summary of five case reports made by other authors, which shows that the drugs in the form of LAI that were combined were risperidone + fluphenazine, risperidone + olanzapine, olanzapine + haloperidol, risperidone + zuclopenthixol, paliperidone + haloperidol. Furthermore, the author proposes two strategies for the administration of two LAIs: simultaneous administration of both LAIs or alternate administration.

Ladds *et al.* (2019) describe the case of a patient who was hospitalised (institutionalised) for schizophrenia for 20 years. Some improvement in the patient’s condition was achieved by combining LAI: risperidone with fluphenazine and additionally benztropine. Due to the patient’s indiscriminacy and noncompliance with the treatment, she was given fluphenazine decanoate and injectable risperidone LAI. This treatment was well-tolerated. The authors conclude that the combination of two LAIs can benefit the patient, especially when this combination involves a classic drug and a second-generation drug.

If the clinician determines that there are indications for administering LAI, selects the appropriate drug and dose, and justifies this choice in the medical record, it can be assumed that such management is appropriate. It should also be expected that this form of treatment will bring clear benefits in the sense of improving the health of the person treated. But is this always the case?

What requires clarification is the situation where the diagnosis of a mental disorder is correct, the right medicine in the right dosage is chosen for the treatment and the patient adheres to it, and where the medicine is used for the appropriate period and yet the effectiveness of the treatment is insufficient. The simplest explanation is that the patient is suffering from a drug-resistant form of the disorder. In such a case, appropriate steps are followed (the so-called therapeutic ladder) indicating what

actions need to be taken to achieve a beneficial effect of the treatment – see *Standardy Leczenia Farmakologicznego (Standards of Pharmacological Treatment of Selected Mental Disorders)*, (Jarema *ed.*, 2015). Such options include the following:

- a change in the dose of the medication;
- a switch to another drug with a similar effect (i.e. an antipsychotic);
- an attempt to combine two (or more) antipsychotics;
- an attempt to potentiate the effect of an antipsychotic drug with a drug of a different profile of action (e.g. mood-stabilising or antidepressant).

Of course, there is also the option of moving away from pharmacotherapy to another treatment, such as ECT, but this paper focuses only on pharmacological treatment.

In the available lists containing indications (principles, standards) of antipsychotic treatment of patients with schizophrenia, there is no option of simultaneous use of two LAIs to improve the effectiveness of treatment. As mentioned above, one of the more common therapeutic strategies, when the patient’s condition does not improve during antipsychotic therapy, is to add a second antipsychotic drug to potentiate the effect. This strategy is sometimes used for patients treated with LAIs in whom improvement in mental status is not satisfactory; in such cases, another oral antipsychotic is added to the LAI. But can this strategy be used by including a second drug in a long-acting form?

We should consider what the purpose of such a strategy would be. The use of LAIs aims to utilise the antipsychotic effect of the drug used to date, with the assumption that improving the patient’s adherence to treatment will bring further benefits. This is measured by assessing the changes in the patient’s mental state following the introduction of LAI. However, what if such a change does not occur? A common strategy is to potentiate the effect of the LAI with another antipsychotic drug. But what sense does it make to continue therapy with an LAI (which has proven ineffective) by including a second LAI? Given the effects of improved adherence the treatment achieved with different LAIs, it is not possible to conclude whether adherence is better or worse during treatment with one or the other LAI. The effects of the treatment may vary, but adherence when using LAI?

When switching from an orally-administered antipsychotic drug to the same one as an LAI, the goal is clear – to improve adherence to the treatment and to free the patient from the daily routine of taking the drug orally. If this strategy proves ineffective (neither the drug X in oral form nor the same drug in LAI form produced the desired improvement), the addition of another oral antipsychotic to the administered LAI should be considered to see if this combination proves effective. Only when this is the case, and the patient continues to show no willingness to co-operate with treatment and is therefore at risk of

discontinuing the second oral drug and the patient's condition is likely to worsen, can the rather original strategy of combining two LAIs be considered.

When deciding on the simultaneous administration of two antipsychotics, possible drug interactions should be considered, although experience of combining LAIs with another orally administered antipsychotic allows the suggestion that the risk of interaction will be at the same level if the latter drug is given as an LAI. In contrast, the situation is somewhat different when evaluating the tolerability of such treatment. Note that one of the inconveniences of treatment with LAIs, or at least one of the potential limitations of the use of LAIs, may be poor treatment tolerance and limited ability to manage adverse effects. In the treatment with oral medication, the dose of the drug can be changed immediately if adverse effects of the treatment occur. In contrast, such a strategy is not possible in the treatment of LAI – the slow release of an antipsychotic means that the level of the drug is maintained for a longer period and therefore forces the use of corrective medication over a longer period.

Finally, it is important to recall that in each case the decision to use two LAIs must be justified in detail in the medical record.

Wstęp

W pracy przedstawiono krytyczną ocenę możliwości leczenia schizofrenii przy zastosowaniu jednocześnie dwóch leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu.

Przegląd wybranego piśmiennictwa

Leczenie przeciwpsychotyczne przy zastosowaniu leków o przedłużonym działaniu (ang. *long-acting injectable antipsychotics*, LAI) to postępowanie o udowodnionej skuteczności i znanej tolerancji. Wielką zaletą stosowania LAI jest też poprawa współpracy chorego w leczeniu, a także uwolnienie go od codziennej rutyny przyjmowania leków w formie doustnej. Zalety takiego leczenia oraz kliniczne uwarunkowanie podawania LAI opisano gdzie indziej (Jarema i Wichniak, 2017; Jarema i wsp., 2017; Jarema i wsp., 2015a; Jarema i wsp., 2015b). Szczegółowo zostało to opisane w *Standardach leczenia farmakologicznego* (Jarema red., 2015). Stosowanie LAI w leczeniu schizofrenii niesie określone korzyści dla chorych, co opisano w obszernym przeglądzie danych klinicznych (Biagi i wsp., 2017). Niektórzy autorzy próbują wyjaśnić, czy stosowanie LAI można uznać za skuteczne w prewencji

Conclusions

In conclusion, the following suggestions are made regarding the simultaneous use of two long-acting antipsychotics:

1. The simultaneous use of two antipsychotics in the form of an LAI cannot be considered a routine and recommended treatment; on the contrary, it is an exceptional situation and not included in the standards of pharmacological treatment.

2. Rare case reports of simultaneous use of two LAIs suggesting that this combination may be beneficial and safe for selected drug-resistant patients should be taken with caution and cannot constitute the basis for recommending wider use of this combination of antipsychotics in the form of LAIs.

3. There is no convincing data (including methodologically correct studies) to prove the efficacy and safety of combining two LAIs.

4. The decision to use two LAIs should be taken as a final therapeutic option, very carefully, and should be preceded by an attempt to potentiate the efficacy of one LAI with another antipsychotic drug administered orally, although also available as an LAI; this is to eliminate adverse interactions between the drugs and to ensure the safety of using such a combination.

prób samobójczych, podobnie jak to ma miejsce w przypadku leczenia klozapiną (Pompili i wsp., 2017). Należy tu przypomnieć, że klozapina nie ma działania „antysuicydalnego”, ale chorzy psychotyczni leczeni tym lekiem rzadziej zgłaszają myśli albo tendencje samobójcze niż leczeni innymi lekami przeciwpsychotycznymi, np. olanzapiną (Meltzer i wsp., 2003).

Celowe jest przypomnienie, że LAI powinny być stosowane w sytuacji, gdy:

- dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne okazuje się jedynie częściowo skuteczne lub nieskuteczne, głównie za sprawą niepełnej (albo braku) współpracy chorego w leczeniu,
- kontynuowanie leczenia konkretnym lekiem przeciwpsychotycznym może przynieść korzystne efekty, w sensie łagodzenia (lub doprowadzenia do ustąpienia) objawów i poprawy funkcjonowania chorego, i dlatego ważne jest, aby chory ten konkretny lek przyjmował,
- zaprzestanie leczenia, z prawdopodobieństwem granicznym z pewnością, spowoduje pogorszenie stanu zdrowia chorego, w tym nawrót ostrego epizodu psychotycznego.

Według obowiązujących u nas kryteriów stosowania LAI wskazaniem dla stosowania tego rodzaju leków jest przede wszystkim leczenie schizofrenii, zgodnie

z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) tych leków. W Polsce refundacja części tych leków dotyczy takiego właśnie wskazania, w tym konieczne jest spełnienie warunku udokumentowania „uporczywego i stałego braku współpracy chorego w leczeniu”. Ten ostatni warunek jest w środowisku medycznym dość ostro krytykowany, bowiem trudno jest ustalić kryteria takiego „uporczywego i stałego braku współpracy”, a ponadto, z punktu widzenia medycznego, nie jest uzasadnione pozbawianie takiej opcji terapeutycznej tych chorych, którym mogłaby pomóc, a u których takiego „uporczywego i stałego braku współpracy” w leczeniu nie można udowodnić. LAI bywają też stosowane poza ChPL w innych niż schizofrenia zaburzeniach, np. uporczywych zaburzeniach urojeniowych, w psychozach schizoafektywnych, w manii itp. Niestety, w naszych warunkach stosowanie LAI u chorych z tymi zaburzeniami nie jest objęte refundacją, a trzeba wiedzieć, że chory, który nie chce współpracować w przyjmowaniu leku przeciwpsychotycznego, tym bardziej sprzeciwi się stosowaniu leku o wysokiej cenie.

W piśmiennictwie spotyka się doniesienia o stosowaniu LAI w innych niż schizofrenia wskazaniach. Pacchiarotti i wsp. (2019) piszą o ich zastosowaniu w ChAD oraz w psychozach schizoafektywnych. Podobne wskazanie dla LAI w ChAD opisują też Sengul i wsp. (2009). Autorzy ci opisują przypadek korzystnego zastosowania risperidonu o przedłużonym działaniu jednocześnie z terapią elektrowstrząsami. Spotyka się także doniesienia o stosowaniu LAI w innych niż dorośli grupach wiekowych, np. u pacjentów dorastających (McInnis i Kasinathan, 2019). Inni autorzy (Ceylan i wsp., 2017) donoszą wręcz, że dzieci (w oryginale: *children*, ale w zasadzie to młodzież) w wieku od 12 do 17 lat, które cierpią na ChAD i przejawiają zaburzenia zachowania i agresję, mogą odnieść korzyść ze stosowania LAI jako skutecznej terapii, a także można dzięki nim uzyskać lepszą współpracę w leczeniu. Malinowska-Kubiak i Permoda-Osip (2017) opisują przypadek jednoczesnego stosowania trzech leków przeciwpsychotycznych (haloperidol + olanzapina + risperidon) z dobrym efektem u chorego na chorobę Parkinsona.

Piśmiennictwo dotyczące jednoczesnego stosowania dwóch LAI jest bardzo skąpe i są to głównie opisy przypadków. Mathew i wsp. (2018) donoszą o stosowaniu dwóch LAI u 5 chorych na lekooporną schizofrenię, u których podawanie różnych leków przeciwpsychotycznych doustnie w mono- lub politerapii, w tym klozapiny, stosowania elektrowstrząsów (EW) czy jednego LAI, nie przynosiło efektów. Zastosowanie olanzapiny i aripirazolu w formie LAI albo olanzapiny lub risperidonu w połączeniu z zuklopentiksolem okazało się skuteczne, bowiem w porównaniu z liczbą i długością hospitalizacji przed takim leczeniem parametry te uległy zdecydowanej poprawie po podaniu dwóch LAI. Autorzy sugerują, że powodzenie takiej kombinacji LAI wynika z różnego profilu farmakologicznego tych leków: powinowactwa

do receptora D2 albo „nie D2”. Można mieć w tym wypadku wątpliwości, bowiem autorzy ci nie podają, czy te same leki były łączone w czasie terapii doustnej. Jeżeli tak, to argument o różnym profilu farmakologicznym, który leży u podłoża poprawy klinicznej, nie jest trafny. Natomiast taka wątpliwość nie zachodzi, jeżeli założyć się, że chorzy nie przyjmowali tych leków w formie doustnej i dopiero podanie ich w formie LAI pozwoliło na osiągnięcie poprawy stanu psychicznego.

Diefenderfer (2017) opisuje przypadek pacjentki, która leczona była bez powodzenia różnymi lekami przeciwpsychotycznymi, łącznie z LAI. Wobec braku poprawy jej stanu zdecydowano o zastosowaniu drugiego LAI, haloperidolu. Autorka przytacza zestawienie pięciu opisów przypadków dokonanych przez innych autorów, z którego wynika, że lekami w formie LAI, które łączono, były: risperidon + flufenazyna, risperidon + olanzapina, olanzapina + haloperidol, risperidon + zuklopentiksol, paliperidon + haloperidol. Ponadto autorka ta proponuje dwie strategie podawania dwóch LAI: jednoczesne podanie obu LAI albo podawanie naprzemienne.

Ladds i wsp. (2019) opisują przypadek pacjentki, która z powodu schizofrenii była hospitalizowana (w oryginale: *institutionalized*) przez 20 lat. Pewną poprawę stanu chorej uzyskano przez połączenie risperidonu z flufenazyną i dodatkowo benzatropiną. Ze względu na bezkrytycznym chorej i nieprzestrzeganie zasad leczenia, podano jej dekanian flufenazyny oraz risperidon w iniekcjach. Tolerancja takiego leczenia była dobra. Autorzy konkludują, że kombinacja dwóch LAI może przynieść korzyści dla chorego, szczególnie gdy to połączenie dotyczy leku klasycznego i leku II generacji.

Jeżeli klinicysta uzna, że są wskazania do podania LAI, wybierze odpowiedni lek oraz jego dawkę i uzasadni ten wybór w dokumentacji medycznej, można przyjąć, że postępowanie takie jest właściwe. Należy też oczekiwać, że taka forma leczenia przyniesie konkretne korzyści w sensie poprawy stanu zdrowia osoby leczonej. Ale czy zawsze tak się dzieje?

Wyjaśnienia wymaga sytuacja, gdy rozpoznanie zaburzenia psychicznego jest trafne, wybrano do leczenia odpowiedni lek w odpowiedniej dawce i chory go przyjmuje, i lek ten jest stosowany przez odpowiednio długi czas, a mimo to skuteczność takiego leczenia jest niewystarczająca. Najprostszym wyjaśnieniem jest to, że chory cierpi na postać lekooporną danego zaburzenia. W takim przypadku stosuje się odpowiednie kroki (tzw. drabinę terapeutyczną) wskazującą, jakie należy podjąć działania, aby uzyskać korzystny efekt leczenia – patrz: *Standardy leczenia farmakologicznego* (Jarema red., 2015). Takie opcje to:

- zmiana dawki leku,
- zmiana na inny lek o podobnym działaniu (tzn. przeciwpsychotyczny),
- próba połączenia dwóch (lub więcej) leków przeciwpsychotycznych,

- próba potencjalizacji działania leku przeciwpsycho-
tycznego lekiem o innym profilu działania (np. nor-
motymicznym lub przeciwdepresyjnym).

Oczywiście istnieje też opcja odejścia od farmakote-
rapii na rzecz innego leczenia, np. EW, ale w obecnym
opracowaniu skupiono się jedynie na leczeniu farma-
kologicznym.

W dostępnych zestawieniach zawierających wskaza-
nia (zasady, standardy) leczenia przeciwpsycho-
tycznych chorych na schizofrenię nie spotyka się opcji stosowa-
nia jednocześnie dwóch LAI dla poprawy skuteczności
leczenia. Jak wspomniano wyżej, jedną z częstszych
strategii terapeutycznych w przypadku braku poprawy
stanu chorego w czasie terapii przeciwpsycho-
tycznej jest dodanie drugiego leku przeciwpsycho-
tycznego celem potencjalizacji efektu działania. Czasami stosuje się
taką strategię w odniesieniu do chorych leczonych LAI,
u których poprawa stanu psychicznego nie jest zadowa-
lająca; w takich przypadkach dołącza się do LAI inny lek
przeciwpsycho-
tyczny w formie doustnej. Ale czy można
taką strategię zastosować, dołączając do leczenia drugi
lek w formie o przedłużonym działaniu?

Należy zastanowić się, jaki miałyby być cel takiej stra-
teгии. Stosowanie LAI ma na celu wykorzystanie działania
przeciwpsycho-
tycznego leku dotychczas stosowanego,
przy założeniu, że poprawa współpracy chorego w lecze-
niu przyniesie dalsze korzyści. Mierzy się to, oceniając
zmiany stanu psychicznego chorego po wprowadzeniu
LAI. Ale jeżeli taka zmiana nie nastąpi? Spotykaną stra-
teгіą jest potencjalizacja działania LAI innym lekiem
przeciwpsycho-
tycznym. Ale jaki sens ma kontynuowa-
nie terapii LAI (który okazał się nieskuteczny) poprzez
dołączenie drugiego LAI? Biorąc pod uwagę efekty po-
prawy współpracy w leczeniu osiągane z zastosowaniem
różnych LAI, nie można stwierdzić, czy współpraca ta jest
lepsza czy gorsza w trakcie leczenia jednym czy drugim
LAI. Efekty leczenia mogą się różnić, ale współpraca przy
stosowaniu LAI?

W przypadku zmiany leku przeciwpsycho-
tycznego podawanego w formie doustnej na ten sam w formie
LAI cel jest oczywisty: poprawa współpracy w leczeniu,
a także uwolnienie chorego od codziennej rutyny przy-
jmowania leku doustnie. Jeżeli strategia taka okazuje się
nieskuteczna (ani lek x w formie doustnej, ani ten sam
lek w formie LAI nie przyniosły pożądaną poprawy),
powinno się rozważyć dołączenie do podawanego LAI
innego leku przeciwpsycho-
tycznego w formie doustnej
celem sprawdzenia, czy taka kombinacja okaże się sku-
teczna. Dopiero kiedy tak się stanie, a chory w dalszym
ciągu nie wykazuje chęci do współpracy w leczeniu, a co
za tym idzie – istnieje ryzyko, że zaprzestanie przy-
jmowania tego drugiego leku w formie doustnej i stan jego
się pogorszy, można rozważyć dość oryginalną strategię
połączenia dwóch leków podawanych w formie LAI.

Decydując o równoczesnym podawaniu dwóch leków
przeciwpsycho-
tycznych należy rozważyć ewentualne
interakcje między lekami, jakkolwiek doświadczenie
z łączenia LAI z innym lekiem przeciwpsycho-
tycznym podawanym doustnie pozwala na sugestię, że ryzyko
interakcji będzie na takim samym poziomie, jeżeli ten
drugi lek zostanie podany w formie LAI. Natomiast nieco
inna jest sytuacja, gdy ocenia się tolerancję takiego lecze-
nia. Należy pamiętać, że jedną z niedogodności leczenia
LAI, a przynajmniej jednym z potencjalnych ograniczeń
stosowania LAI, może być zła tolerancja leczenia i ograni-
czona możliwość korygowania objawów niepożądanych.
W leczeniu lekiem doustnym można od razu zmienić
dawkę leku, jeżeli wystąpią niepożądane objawy leczenia.
Natomiast w leczeniu LAI taka strategia nie jest możliwa:
powolne uwalnianie leku przeciwpsycho-
tycznego ozna-
cza utrzymanie poziomu tego leku przez dłuższy czas
i wobec tego wymusza stosowanie w dłuższym okresie
leków korygujących.

Na koniec trzeba przypomnieć, że w każdym przypad-
ku decyzja o zastosowaniu dwóch LAI musi być szczegó-
łowo uzasadniona w dokumentacji medycznej.

Wnioski

Podsumowując, należy stwierdzić, że w kwestii stosowa-
nia jednocześnie dwóch leków przeciwpsycho-
tycznych o przedłużonym działaniu nasuwają się następujące su-
gestie:

1. Nie można uznać, że jednoczesne stosowanie
dwóch leków przeciwpsycho-
tycznych w formie LAI jest
postępowaniem rutynowym i zalecanym; przeciwnie –
jest to sytuacja wyjątkowa i nie zawarta w standardach
leczenia farmakologicznego.

2. Rzadkie opisy przypadków równoczesnego stoso-
wania dwóch LAI sugerujące, że taka kombinacja może
być korzystna i bezpieczna dla wybranych chorych leko-
opornych, powinny być przyjmowane z ostrożnością i nie
mogą być podstawą do zalecania szerszego stosowania
takiej kombinacji leków przeciwpsycho-
tycznych w for-
mie LAI.

3. Nie ma przekonujących danych (w tym badań po-
prawnych metodologicznie) na udowodnienie skutecz-
ności i bezpieczeństwa łączenia dwóch LAI.

4. Decyzja o zastosowaniu dwóch LAI powinna być
podejmowana jako ostateczna opcja terapeutyczna,
bardzo ostrożnie, i poprzedzona powinna zostać próbą
potencjalizowania skuteczności jednego LAI innym
lekiem przeciwpsycho-
tycznym podawanym doustnie,
ale dostępnym także w formie LAI; ma to na celu wy-
eliminowanie niekorzystnych interakcji między tymi
lekami oraz zapewnienie bezpieczeństwa stosowania
takiej kombinacji.

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A, Santambrogio J. Long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: literature review and practical perspective with focus on aripiprazole once-monthly. *Adv Ther.* 2017; 34: 1036-1048.
2. Ceylan MF, Erdogan B, Hesapcioglu ST. Effectiveness, adverse effects and drug compliance of Long-acting Injectable risperidone in children and adolescents. *Clin Drug Investing* 2017; 37: 947-956.
3. Diefendorfer LA. When should you consider combining 2 long-acting injectable antipsychotics? *Curr Psychiatry* 2017; 16: 42-46.
4. Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
5. Jarema M, Bieńkowski P, Heitzman J, Parnowski T, Rybakowski J. Palmitynian paliperidonu: skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i miejsce w leczeniu schizofrenii. *Psychiatr. Pol.* 2017, 51: 7-21.
6. Jarema M, Wichniak A. Long-acting aripiprazole in the treatment of schizophrenia; practical aspects. *Pharmacol. Psychiatry Neurol.* 2017, 32: 145-165.
7. Jarema M, Wichniak A, Dudek D, Samochowiec J, Bieńkowski P, Rybakowski J. Second-generation long-acting antipsychotics: when to use and how. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2015; 31: 57-66 (a).
8. Jarema M, Wichniak A, Dudek A, Samochowiec J, Bieńkowski P, Rybakowski J. Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49: 225-242 (b).
9. Ladds B, Cosme R, Rivera F. Concurrent use of two depot antipsychotic medications in schizophrenia. *Internet J Psychiatry* 2019.
10. Malinowska-Kubiak M, Permoda-Osip A. Zastosowanie trzech leków przeciwpsychotycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu u pacjenta z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby Huntingtona - opis przypadku. *Farm Psych Neurol* 2017; 33: 67-75.
11. Mathew C, Venkatesh SA, Tirupati S. Use of two long-acting injectable antipsychotics for treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; 52: 1098-1099.
12. McInnis P, Kasinathan J. Combination long-acting injectable (LAI) antipsychotic medication in adolescents with severe psychosis and aggression: a case series. *Austr Psychiatry* 2019; 27: 160-267.
13. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anland R, Bertoldi A i wsp. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia - International Suicide Prevention Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
14. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM i. wsp.: Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29: 457-470.
15. Pompili M, Orsolini L, Lamis DA, Goldsmith DR, Nardella A, Falcone G i wsp. Suicide prevention in schizophrenia: do long-acting injectable antipsychotics (LAIs) have a role? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; 16: 454-462.
16. Sengul C, Kalkanci O, Simsek D, Herken H. Maintenance electroconvulsive therapy combined with long-acting risperidone in the treatment of resistant bipolar affective disorder. *Journal ECT* 2009; 25: 282.

Can the use of benzodiazepines increase the risk of dementia?

Czy stosowanie benzodiazepin może zwiększać ryzyko wystąpienia otępienia?

Jan Jaracz, Natalia A. Rakowska

Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences

ABSTRACT

Objective. This study aims to provide up-to-date data on the possible relationship between the use of benzodiazepines and the subsequent occurrence of dementia.

Literature review. Benzodiazepines (BDA) have been used in medicine for over half a century. Initially, they were considered very safe, especially when compared to older generation drugs. Over time, more and more information about possible side effects became available and the problem of abuse and addiction was growing. One of the side effects of BDA is possible deterioration of cognitive functions, particularly relevant in elderly population. In recent years, numerous studies have been

published, the results of which indicate the possible impact of using this group of drugs on the risk of developing dementia. The possibility of reverse causality, i.e. when BDA is included in the prodromal phase of dementia to alleviate such symptoms as anxiety or insomnia, is also discussed.

Conclusions. Although numerous studies confirm a higher incidence of dementia in BDA users, this relationship has not been clearly confirmed due to methodological problems and possible influence of many additional factors.

STRESZCZENIE

Cel. Celem poniższego opracowania jest przedstawienie aktualnych danych na temat możliwego związku stosowania benzodiazepin i późniejszego wystąpienia otępienia. **Przegląd piśmiennictwa.** Benzodiazepiny (BDA) stosowane są w lecznictwie od ponad pół wieku. Na początku uznawano je za bardzo bezpieczne, szczególnie w porównaniu z lekami starszej generacji. Z czasem pojawiało się coraz więcej informacji o możliwych działaniach niepożądanych, narastał też problem nadużywania i uzależnienia. Jednym z efektów ubocznych BDA jest możliwe pogorszenie funkcji poznawczych, istotne szczególnie u osób w wieku podeszłym. W ostatnich latach opublikowano liczne prace, których wyniki wskazują na możliwy wpływ stosowania tej grupy leków na ryzyko wystąpienia otępienia. Omówiono także możliwość odwrotnej przyczynowości, czyli sytuacji, gdy BDA są włączane w prodromalnej fazie otępienia w celu łagodzenia takich objawów, jak niepokój czy bezsenność.



Received: 31.08.2020

Accepted: 25.09.2020

KEYWORDS

- dementia
- benzodiazepines
- prodromal symptoms

SŁOWA KLUCZOWE

- otępienie
- benzodiazepiny
- objawy prodromalne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz
Poznan University of Medical Sciences
Department of Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60-572, Poznań, Poland
email: jjjaracz@gmail.com

Wnioski. Choć liczne badania potwierdzają częstsze występowanie otępienia u osób zażywających BDA, zależność ta nie została jednoznacznie potwierdzona z uwagi

na problemy metodologiczne i możliwy wpływ wielu dodatkowych czynników.

Introduction

The history of benzodiazepines (BDA) began in 1955, when the pharmaceutical company Hoffmann-La Roche launched chlordiazepoxide. Another drug from this group was diazepam, which was released in 1963. The name of this group of drugs results from the structure of the molecule, which consists of a benzene ring and a diazepine ring. Modifications to the molecules have led to developing further active substances, of which more than 30 drugs are currently registered. Initially, BDA was used very eagerly as it appeared to be safe, less toxic, and less addictive than barbiturates used previously (Wick, 2013). In addition, these drugs have numerous properties, including anxiolytic, sedative, sleeping, anticonvulsant, and muscle relaxant, which has contributed to their widespread prescription in various indications (Willems *et al.*, 2013). The mechanism of action of this group of drugs was identified only several years after their introduction. It consists in the molecule joining with the benzodiazepine receptor of the receptor complex, which is identified as the GABAergic receptor. Stimulation of the benzodiazepine receptor increases the inhibitory action of γ -aminobutyric acid (GABA) in the nervous system. It also strengthens the chloride conductivity through channels controlled by GABA. As a result, neurons are inhibited in the anxiety-generating circuits.

Numerous side effects and risks resulting from the use of BDA are now well known. Apart from the risk of addiction, these include respiratory failure, accidents, delirium, deterioration of cognitive functions, tendency to falls, and, consequently, fractures. Van Strien *et al.* (2013) have found a link between repeated falls and the use of BDA, including short-acting preparations that are considered safer. This link to incidental falls has not been confirmed. The above described side effects concern mainly elderly people due to increased sensitivity and susceptibility to drug accumulation in adipose tissue and possible interactions with other drugs used (Kuerbis *et al.*, 2014).

Despite these risks, the number of prescriptions issued worldwide increases with the age of patients. The percentage of people over 65 years old who took BDA was 18.9% in Germany (Linden *et al.*, 2004) and 15.0% in Canada (Mamdani *et al.*, 2005). Holm *et al.* (2012) described that in Denmark, in the group of people over 85 years of age, the frequency of BDA use in doses > 180 of defined daily doses (DDD) per year increases by as much as nine times as compared to young people. BDAs are prescribed for depressive and anxiety disorders and

insomnia (Linden *et al.*, 2004). When the UK's register of prescriptions for benzodiazepine drugs was analysed, only one third of them were well grounded (Dell'osso and Lader, 2011). There are several reasons why the validity of at least part of the prescriptions issued should be questioned (Liu *et al.*, 2011). This is mainly about recommending long-acting preparations for the elderly, using BDA instead of drugs that should be introduced in a given situation, e.g. antidepressants, too long a period of use or doses unsuitable for indications. It has been shown that people over the age of 65 who are taking BDA have had an average of seven years of their use (Zhong *et al.*, 2015), when it is widely known that it should be up to several weeks. Gray *et al.* (2016) noted that the majority of BDA users are women who are already suffering from somatic diseases or depression and declare a rather low subjective assessment of their health. Many geriatric psychiatrists do not recommend the use of BDA in the elderly, especially with symptoms of dementia due to the possibility of impairment of cognitive functions. In this context, research results indicating the potential impact of BDA on the development of dementia are of increasing concern. The aim of this paper is to present the existing knowledge on the relationship between the use of BDA and the occurrence of dementia.

Dementia as a global problem

Dementia is one of the most important public health problems in the world and the number of sick people is constantly increasing. In 2012, the problem affected 35.6 million people in the world, and forecasts say that this number could double by 2030 (World Health Organization, 2012) and reach 131 million in 2050 (Prince *et al.*, 2016). The incidence of the disease increases exponentially with age (Corrada *et al.*, 2010). Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in Western countries, while vascular dementia dominates in Asia (Catinig *et al.*, 2012). So far, many risk factors of dementia have been identified. The confirmed ones are mainly age and, in the case of the Alzheimer's disease, the presence of the ApoE4 allele. Other factors that are likely to play a role in the development of dementia include female gender, level of education (Plassman *et al.*, 2007), associated diseases, such as depression, anxiety disorders (Fourrier *et al.*, 2001), past stroke, hypertension, and diabetes. However, the data on the impact of BDA are contradictory. It has been proven that taking a single dose can cause memory

and attention impairment (Tannenbaum *et al.*, 2012), there are even reports that even so little exposure can increase the risk of Alzheimer's disease (Lee *et al.*, 2018).

The role of benzodiazepines in the pathogenesis of dementia

The first publication on the relationship between the use of BDA and dementia risk was published in 1998. These studies showed that in a group of 668 people over 74 years of age who were using BDA, the risk of dementia was lower compared to people who did not use BDA (Fastbom *et al.*, 1998). In the following years, there were reports indicating the possibility of increasing the risk of dementia in people taking BDA. The summary of the results of these studies are presented in Table 1.

The first meta-analysis of six prospective studies conducted by Zhong *et al.* (2015) shows a link between long-term use of BDA and dementia. They demonstrated that both current and past users of such drugs have a 55% higher risk of developing dementia after taking into account potentially confounding factors, such as anxiety or depression, and secondly, they found that each additional 20 defined daily doses (DDD) per year increase the risk of dementia by as much as 22%, which underlines the dose-dependent effect. However, as the authors point out, the data should be interpreted with caution as this relationship may be two-way. It is important to note that very similar results have been obtained for groups of current and former BDA users, which may lead to the conclusion that discontinuation of these drugs does not reduce potential risks.

In their meta-analysis, Islam *et al.* (2016) identified the chances of dementia among people using BDA for at least 30 days as 78% higher compared to the group of people who never used it. The strongest correlation was found in the Asian population. In addition, the impact of other potentially confounding factors that coexisted with BDA intake was studied, such as gender, body mass index, smoking and drinking, comorbidities, other drugs used as well as mental illnesses and disorders. Female gender, active smoking, alcohol consumption, and diseases, such as diabetes, hypertension and heart disease, cerebral vascular disease, dyslipidaemia and statin intake, anticoagulants and hypotensive drugs, epilepsy, Parkinson's disease and mental disorders, including psychotic and depressive symptoms, anxiety and insomnia, have been found to increase the incidence of dementia. Interestingly, a negative correlation has been observed between obesity and former smokers, but the authors stress that these correlations are neither significant nor clear. Other conclusions were reached by Fitzpatrick *et al.* (2009), indicating an increased risk of dementia in users of BDA with BMI (body mass index) > 30. Wine consumption seems to reduce the risk of dementia quite

significantly (Islam *et al.*, 2016). This effect has not been confirmed for alcoholic products other than wine, and Luchsinger *et al.* (2004) consider that these benefits only apply to people without the ApoE4 allele. The protective effect of moderate wine consumption is most likely due to the presence of resveratrol. It is a polyphenol of which dark grapes are a rich source. It has been shown that it can reduce the risk of vascular diseases and slow down neurodegenerative processes (Pieszka *et al.*, 2016).

A retrospective cohort study ($n = 268\ 170$) by Lee *et al.* (2018) in Korea was distinguished by the fact that the incidence of the Alzheimer's disease was studied in a group of people taking not only drugs acting on the GABA-receptor, but also other substances used for sedative and sleeping purposes, namely antidepressants and small doses of antipsychotics. Interestingly, for all groups, after taking into account such confounding variables as diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, and cerebrovascular diseases, an increase in the risk of dementia disorders was shown, but the greatest dependence was confirmed with regard to BDA. The most significant risk was found when using preparations with a long half-life, additionally at high exposure levels, above 360 DDDs. However, a clear dose-response relationship was not confirmed.

A systematic review and meta-analysis of 12 prospective and retrospective studies published in 2018 confirmed the relationship between the use of BDA and the occurrence of dementia (Lucchetta *et al.*, 2018). However, according to the authors, it is difficult to conclude on their basis about more complex relationships, e.g. between the type of drug used (long- vs. short-acting), duration of use or dose and the type of dementia (degenerative vs. vascular).

In a population study conducted in the United States ($n = 3434$) (Gray *et al.*, 2016), the authors presented a slightly different picture of these relationships, which is a signal to interpret all reports on the relationship between BDA and dementia development with caution. The analysis of the results took into account the impact of confounding variables, including somatic diseases, mental disorders and lifestyle elements, such as physical activity or smoking. According to the authors, for the group most intensively using drugs from the BDA group, i.e. > 365 of total standardised daily doses (TSDD), the risk was negligible and was 1.03 for dementia and for Alzheimer's disease, for the average level of use, i.e. > 120 TSDD, it was 1.07 for dementia and 0.95 for Alzheimer's disease. Slightly higher risks were reported in the groups with lowest exposure, with 1.25 for dementia and 1.27 for Alzheimer's disease respectively with exposure levels of 1-30 TSDD, leading to the clear conclusion that the causal relationship between the use of BDA and the occurrence of Alzheimer's disease has not been confirmed. To make the results of the study credible, the cognitive functions of the participants were monitored using Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) and no

significant decrease was shown in any group of people using BDA compared to people never using BDA. The authors, however, draw attention to several factors that may influence the results obtained. Firstly, in their study group, participants may have had relatively lower levels of drug exposure than in other analyses carried out, and secondly, CASI is a screening test. They also pointed out that the method of use (continuous or periodic) may also play a role and this requires further observation.

Recent publications presenting the results of cohort studies also do not determine whether there is a link between the use of BDA and the development of dementia. Studies published by Tseng *et al.* (2020) show that the use of short-acting BDAs (OR 1.98) has a higher and significant risk compared to preparations with long (> 20 hours) half-life (OR 1.47). In addition, there was a higher risk of dementia in people taking two or more BDA preparations simultaneously. Different results were obtained by Osler and Jorgensen (2020) who performed their analyses on a Danish group of patients treated for affective disorders in the past. Slightly increased risk (OR 1.08) was observed in the group of patients using the lowest doses of BDA, and the lowest risk (OR 0.83) of developing dementia was observed in the group of patients taking the highest doses.

An issue highlighted by many researchers is the possibility of inverse relationship. Symptoms, such as insomnia, anxiety disorders, and depression can precede the diagnosis of dementia by more than 10 years (Amieva *et al.*, 2008; Bateman *et al.*, 2012) and are often treated with BDA (Amieva *et al.*, 2008; Stella *et al.*, 2014; Richard *et al.*, 2013). Imfeld *et al.* (2015) undertook to define the induction period, i.e. the length of the prodromal phase, and established that these are on average two years for Alzheimer's disease and three years for vascular dementia. The results of their research indicate that in the initial period of dementia, the occurrence of neuropsychiatric symptoms may be caused by more frequent use of BDA (Table 1). Most studies have considered a few years of observation, taking into account that the direction of causal connection may be inverse. The conclusions presented by Gray *et al.* (2016), which speak of the highest risk of dementia with the lowest exposure to BDA, may also indicate that the patients were treated with these small doses in the initial stage of the disease. It should be remembered that the clinical picture of the Alzheimer's disease may be dominated by other symptoms than those related to the cognitive sphere (Lyketsos *et al.*, 2000; Lyketsos *et al.*, 2002). These include hallucinations, delusions, depressive symptoms, irritability, and aggression. It has been proven that neuropsychiatric symptoms lead to an increase in cognitive dysfunction and accelerate the moment when a patient requires professional, continuous care, including institutional care (Zahodne *et al.*, 2015; Okura *et al.*, 2011). The treatment of insomnia or behavioural disorders, namely violent and aggressive

behaviour, common in people with diagnosed dementia with benzodiazepines is debatable, especially as paradoxical reactions and further degradation of cognitive functions may occur. It is therefore worth considering other pharmacological strategies (Bourin, 2010).

BDA and neurobiological mechanisms in dementia

So far, it has not been established what the neurobiological causes, explaining the increased risk of dementia in people taking BDA, are. Characteristic for Alzheimer's dementia are amyloid beta deposits (amyloid plaques) and neurofibrillary tangles. The amyloid precursor protein is fragmented by proteolytic enzymes of β - and γ -secretase. There are data indicating that BDAs inhibit the effects of secretases, which should reduce the accumulation of amyloid beta in the brain. In this way, these drugs should prevent dementia; however, it has not been confirmed experimentally. This hypothesis does not take into account newer, neuro-inflammatory concepts of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Other researchers suggest that BDAs inhibit the formation of neurofibrillary plaques. The third hypothesis assumes that BDAs, through their agonistic action on GABA receptors, reduce the stimulating effect of glutamate on neurons, which may also prevent dementia (May and Robison, 1993). There is also evidence to suggest that astrocytes located near the amyloid plaques secrete GABA. For this reason, people with dementia may react to BDA in a hypersensitive manner, especially with regard to the dysfunction of cognitive processes, including memory (Pariante *et al.*, 2015). Another hypothesis attempts to explain the negative impact of BDA on cognitive processes in people with dementia, regardless of its stage. Damage to the neural circuits that constitute the brain's default network as a result of neurofibrillary degeneration activates alternative networks. The use of BDA may reduce such compensation mechanisms by inhibiting action (Pariante *et al.*, 2015). So far, no evidence has been found to support these hypotheses.

Conclusions

On the basis of the results of the studies discussed herein, it is not possible to say with certainty whether BDAs contribute to the development of dementia. Although this relationship is confirmed by most of the studies cited, there are also those that present a different view. It is worth noting that both the authors confirming the thesis on the relation between BDA and dementia, as well as those whose reports contradict this assumption, point to some limitations and methodological difficulties that could interfere with the reliability of the results obtained. This is mainly due to the impact of such

Table 1 The results of studies on the relation between BDA and the development of dementia (2002–2015)

Author	Type of study	Study group	Observation period	Results
Lagnaoui R <i>et al.</i> (2002)	Clinical-control study	Persons > 65 years of age selected randomly from the population <i>n</i> = 3777	8 years	The use of BDA in medical history increases the risk of dementia: OR 2.3 (CI 1.2–1.4). No dependency in case of current usage
Lagnaoui R <i>et al.</i> (2009)	Clinical-control study	Women > 65 years of age <i>n</i> = 510 (73 dementia and other cognitive deficits, 437 control group)	2–5 years	There was no statistically significant difference between people using BDA in the past (OR 1.5), currently using and those never using BDA
Wu CS <i>et al.</i> (2011)	Clinical-control study	Dementia <i>n</i> = 8434 Control group 16 706		Current use of BDA increases the risk of dementia (OR 2.65)
Gallacher J <i>et al.</i> (2012)	Prospective study	<i>n</i> = 1134	22 years	Increased risk of dementia for people who used BDA regardless of time of use (OR 3.10)
Billioti de Gage S <i>et al.</i> (2012)	Population-based prospective study	Women and men <i>n</i> = 1063 Average age: 78.2	20 years	Increased risk in people who started using BDA (HR 1.62) within > 5 years
Chen PL <i>et al.</i> (2012)	Retrospective cohort study	People with insomnia without other mental or neurological disorders	3 years	Significantly higher risk in people with insomnia and using BDA (HR 2.34)
Imfeld <i>et al.</i> (2015)	Clinical-control study	16 823 patients with Alzheimer's disease, 9636 patients with vascular dementia + control group		Recent use of BDA (OR 2.2) Use for 2–3 years (OR 0.95) Very long exposure (OR 0.69)

variables as comorbidities (diabetes, hypertension, obesity), smoking, insufficient physical and mental activity, depression, chronic insomnia, and poor diet, which are also considered as risk factors for Alzheimer's dementia (Crous-Bou *et al.*, 2017). The length of use and pharmacological properties of BDA may also have a significant impact. It is assumed that substances with a long half-life may pose the highest risk, depending on the degree of exposure – there is no simple dose–response model.

The results of the study presented in the above paper are an additional argument for the necessity to be particularly careful before administering BDAs. These data indicate that apart from direct influence on cognitive

functions, drugs from this group may be one of many causes leading to dementia symptoms. For this reason, it is worth making efforts to gradually phase out BDA, even if it is used for many years. It has not been shown that the duration of use could affect the severity of the withdrawal syndrome, and the balance of benefits to potential disadvantages seems to be unfavourable for the BDA. It seems appropriate to promote other pharmacotherapy strategies for the treatment of mental disorders in the elderly and to develop guidelines that limit the duration of use and clearly define the scope of indications for BDAs, the abuse of which is becoming an increasing global problem. ■

Wprowadzenie

Historia benzodiazepin (BDA) rozpoczęła się w 1955 roku, kiedy firma farmaceutyczna Hoffmann-La Roche wprowadziła na rynek chlordiazepoksyd. Kolejnym lekiem z tej grupy był diazepam, którego premiera miała miejsce w 1963 roku. Nazwa tej grupy leków wynika z budowy cząsteczki, która składa się z pierścienia benzenowego i dwuazepinowego. Modyfikacje cząsteczek doprowadziły do uzyskania kolejnych substancji czynnych, z których obecnie zarejestrowanych jest ponad 30 leków. Początkowo BDA były stosowane bardzo chętnie, gdyż wydawały się być bezpieczne, mniej toksyczne i mniej uzależniające niż stosowane wcześniej barbiturany (Wick, 2013). Ponadto, leki te posiadają liczne właściwości, w tym przeciwlękowe, uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe

i miorelaksacyjne, co przyczyniło się do powszechnego ich przepisywania w różnych wskazaniach (Willems i wsp., 2013). Mechanizm działania tej grupy leków zidentyfikowano dopiero po kilkunastu latach od ich wprowadzenia. Polega on na łączeniu się cząsteczki z receptorem benzodiazepinowym kompleksu receptorowego, który określa się jako receptor GABA-ergiczny. Stymulacja receptora benzodiazepinowego powoduje wzmożenie hamującego działania kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w układzie nerwowym. Powoduje także wzmocnienie przewodnictwa chlorkowego poprzez kanały regulowane przez GABA. W efekcie dochodzi do hamowania neuronów w obwodach związanych z generowaniem lęku.

Dobrze znane są obecnie liczne działania niepożądane i zagrożenia wynikające ze stosowania BDA. Poza

ryzykiem uzależnienia należą do nich: niewydolność oddechowa, wypadki komunikacyjne, majaczenie, pogorszenie funkcji poznawczych, skłonność do upadków, a co za tym idzie złamań. Van Strien i wsp. (2013) znaleźli związek między powtarzającymi się upadkami a zażywaniem BDA, w tym preparatów krótkodziałających, które są uznawane za bezpieczniejsze. Nie potwierdzono tego związku z incydentalnymi upadkami. Opisane wyżej działania niepożądane dotyczą głównie starszych osób ze względu na zwiększoną wrażliwość i skłonność do kumulacji leku w tkance tłuszczowej oraz możliwe interakcje z innymi stosowanymi lekami (Kuerbis i wsp., 2014).

Mimo tych zagrożeń, liczba wystawianych na całym świecie recept rośnie wraz z wiekiem pacjentów. Odsetek osób w wieku powyżej 65 lat, które zażywały BDA, wynosił 18,9% w Niemczech (Linden i wsp., 2004), a w Kanadzie 15,0% (Mamdani i wsp., 2005). Holm i wsp. (2012) opisali, że w Danii w grupie osób powyżej 85. roku życia aż dziewięciokrotnie w porównaniu z osobami młodymi wzrasta częstość stosowania BDA w dawkach > 180 określonych dawek dobowych (*defined daily dose*, DDD) na rok. BDA zapisywane są w przypadku zaburzeń depresyjnych, lękowych i bezsenności (Linden i wsp., 2004). Gdy w Wielkiej Brytanii przeanalizowano rejestr recept na leki benzodiazepinowe okazało się, że tylko jedna trzecia z nich była zasadna (Dell'osso i Lader, 2011). Można wskazać kilka powodów, dla których zasadność przynajmniej części wystawianych recept powinna zostać zakwestionowana (Liu i wsp., 2011). Chodzi tu przede wszystkim o zalecanie osobom starszym preparatów długodziałających, stosowanie BDA zamiast leków, które powinny być w danej sytuacji wprowadzone, np. leków przeciwdepresyjnych, zbyt długi okres stosowania lub dawki nieodpowiednie do wskazań. Wykazano, że osoby po 65. roku życia pobierające BDA miały za sobą średnio siedmioletni okres ich zażywania (Zhong i wsp., 2015), gdy powszechnie wiadomo, że powinien on wynosić do kilku tygodni. Gray i wsp. (2016) zauważyli, że większość użytkowników BDA stanowią kobiety, które najczęściej obciążone są już chorobami somatycznymi lub depresją i deklarują dość niską subiektywną ocenę swojego stanu zdrowia. Wielu psychogeriatrów nie zaleca stosowania BDA u osób w podeszłym wieku, a szczególnie z objawami otępienia z uwagi na możliwość pogorszenia funkcji poznawczych. W tym kontekście coraz większy niepokój wzbudzają wyniki badań, które wskazują na potencjalny wpływ BDA na rozwój otępienia. Celem tej pracy jest przedstawienie dotychczasowej wiedzy na temat związku między stosowaniem BDA a występowaniem otępienia.

Otępienie jako problem światowy

Otępienie jest jednym z ważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie, a liczba osób chorych stale

wzrasta. W 2012 roku problem dotyczył 35,6 mln ludzi na świecie, a prognozy mówią, że liczba ta może się podwoić do 2030 roku (World Health Organization, 2012), zaś w 2050 roku osiągnąć poziom 131 mln (Prince i wsp., 2016). Częstość zachorowań rośnie wykładniczo wraz z wiekiem (Corrada i wsp., 2010). Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia w krajach zachodnich, zaś w Azji dominują przypadki otępienia o podłożu naczyniowym (Catindig i wsp., 2012). Dotąd zidentyfikowano wiele czynników ryzyka otępienia. Do potwierdzonych należą przede wszystkim wiek oraz, w odniesieniu do choroby Alzheimera, obecność allelu ApoE4. Inne czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem odgrywają rolę w rozwoju otępienia, to m.in. płeć żeńska, poziom wykształcenia (Plassman i wsp., 2007), choroby towarzyszące, takie jak depresja, zaburzenia lękowe (Fourrier i wsp., 2001), przebyty udar mózgu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca. Sprzeczne są natomiast dane dotyczące wpływu BDA. Udowodniono, że zażycie pojedynczej dawki może powodować upośledzenie pamięci i uwagi (Tannenbaum i wsp., 2012), są nawet doniesienia, że już tak małe narażenie może zwiększać ryzyko choroby Alzheimera (Lee i wsp., 2018).

Rola benzodiazepin w patogenezie otępienia

Pierwsza publikacja poświęcona zależnościom między stosowaniem BDA i ryzykiem wystąpienia otępienia została opublikowana w 1998 roku. W badaniach tych wykazano, że w grupie 668 osób powyżej 74. roku życia, u których stosowano BDA, ryzyko otępienia było mniejsze w porównaniu z osobami, które nie zażywały BDA (Fastbom i wsp., 1998). W kolejnych latach ukazały się doniesienia wskazujące na możliwość zwiększania ryzyka otępienia u osób zażywających BDA. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w tabeli 1.

Pierwsza metaanaliza sześciu badań prospektywnych przeprowadzona przez Zhong i wsp. (2015) wskazuje na związek między długotrwałym stosowaniem BDA a otępieniem. Udowodnili oni, że zarówno wśród osób stosujących tego typu leki obecnie, jak i w przeszłości istnieje o 55% większe ryzyko rozwoju otępienia po uwzględnieniu takich czynników potencjalnie zakłócających, jak objawy lęku czy depresji, a po drugie, ustalili, że każde dodatkowe 20 określonych dawek dobowych (*defined daily dose*, DDD) rocznie zwiększa ryzyko otępienia aż o 22%, co podkreśla zależność efektu od dawki. Jak zauważają jednak autorzy, dane te należy interpretować z ostrożnością, gdyż zależność ta może być dwukierunkowa. Uwagę zwraca fakt uzyskania bardzo zbliżonych wyników dla grup obecnych i byłych użytkowników BDA, co może prowadzić do wniosku, że odstawienie tych leków nie redukuje potencjalnego ryzyka.

Islam i wsp. (2016) w swojej metaanalizie określili szanse na wystąpienie otępienia wśród osób używających

BDA przez co najmniej 30 dni jako 78% większe w porównaniu z grupą osób nigdy ich nie stosujących. Najsilniejsze powiązanie wykazano w populacji azjatyckiej. Zbadano ponadto wpływ innych czynników, potencjalnie zakłócających, które współistniały z pobieraniem BDA, takich jak płeć, wskaźnik masy ciała, status palenia tytoniu i picia alkoholu, choroby towarzyszące, inne stosowane leki, choroby i zaburzenia psychiczne. Stwierdzono, że płeć żeńska, aktywne palenie tytoniu, picie alkoholu oraz schorzenia, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i choroby serca, choroby naczyń mózgowych, dyslipidemia i pobieranie statyn, leki antykoagulacyjne i hipotensyjne, padaczka, choroba Parkinsona oraz zaburzenia psychiczne, w tym objawy psychotyczne, depresyjne, lękowe i bezsenność, zwiększają zapadalność na otępienie. Co ciekawe, ujemną korelację zaobserwowano w przypadku otyłości i byłych palaczy, ale autorzy podkreślają, że te powiązania nie są istotne ani jednoznaczne. Do innych wniosków doszli Fitzpatrick i wsp. (2009), wskazując na zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u osób stosujących BDA z BMI (*body mass index*) > 30. Spożywanie wina dość istotnie zdaje się redukować ryzyko otępienia (Islam i wsp., 2016). Nie potwierdzono takiego efektu dla innych niż wino produktów alkoholowych, ponadto Luchsinger i wsp. (2004) uważają, że korzyści te dotyczą tylko osób bez allelu ApoE4. Ochronne działanie umiarkowanego spożywania wina wynika najprawdopodobniej z obecności resweratrolu. Jest to polifenol, którego bogatym źródłem są ciemne winogrona. Wykazano, że może on obniżać ryzyko chorób naczyniowych i spowalniać procesy neurodegeneracyjne (Pieszka i wsp., 2016).

Retrospektywne badanie kohortowe ($n = 268\ 170$) Lee i wsp. (2018) przeprowadzone w Korei wyróżniało się tym, że badano zapadalność na chorobę Alzheimera w grupie osób zażywających nie tylko leki działające przez receptory GABA, ale także inne substancje stosowane w celach uspokajających i nasennych, mianowicie leki przeciwdepresyjne i małe dawki leków przeciwpsychotycznych. Co ciekawe, dla wszystkich grup, po uwzględnieniu takich zmiennych zakłócających, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i choroby naczyń mózgowych, wykazano wzrost ryzyka zaburzeń otępiennych, jednak największą zależność potwierdzono w odniesieniu do BDA. Najistotniejsze zagrożenie występowało przy stosowaniu preparatów o długim okresie półtrwania, dodatkowo przy dużym stopniu ekspozycji, powyżej 360 DDD. Nie potwierdzono jednak jednoznacznej relacji dawka–odpowiedź.

Opublikowany w 2018 roku systematyczny przegląd oraz metaanaliza 12 badań prospektywnych i retrospektywnych potwierdziły zależność między stosowaniem BDA oraz wystąpieniem otępienia (Lucchetta i wsp., 2018). Jednak, zdaniem autorów, trudno na ich podstawie wnioskować o zależnościach bardziej złożonych, np. między rodzajem stosowanego leku (długo- vs. krótkodziałające),

długością stosowania czy też dawką a rodzajem otępienia (zwyrodnieniowe vs. naczyniopochodne).

W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych ($n = 3434$) (Gray i wsp., 2016) przedstawili nieco inny obraz tych zależności, co stanowi sygnał, by z ostrożnością interpretować wszelkie doniesienia na temat związku BDA z rozwojem otępienia. W analizie wyników uwzględniono wpływ zmiennych zakłócających, w tym chorób somatycznych, zaburzeń psychicznych oraz elementów stylu życia, takich jak aktywność fizyczna czy palenie tytoniu. Według autorów dla grupy najintensywniej stosującej leki z grupy BDA, tj. > 365 całkowitych normalizowanych dawek dziennych (*total standardized daily dose*, TSDD), ryzyko było nieistotne i wynosiło 1,03 dla otępienia i dla choroby Alzheimera, dla średniego poziomu zażywania, tj. > 120 TSDD, wyniosło 1,07 dla otępienia i 0,95 dla choroby Alzheimera. Nieco wyższe ryzyko zanotowano w grupach z najmniejszą ekspozycją, a wynosiło ono odpowiednio 1,25 dla otępienia i 1,27 dla choroby Alzheimera dla poziomu narażenia 1–30 TSDD, co prowadzi do jasnego wniosku, że nie potwierdzono związku przyczynowego między stosowaniem BDA i wystąpieniem choroby Alzheimera. Dla uwiarygodnienia wyników badań funkcje poznawcze uczestników monitorowano za pomocą narzędzia do oceny funkcji poznawczych CASI (*Cognitive Abilities Screening Instrument*) i nie wykazano w żadnej grupie osób zażywających BDA znaczącego obniżenia w stosunku do osób nigdy niestosujących BDA. Autorzy jednak zwracają uwagę na kilka czynników mogących wpływać na uzyskane rezultaty. Po pierwsze w ich grupie badawczej uczestnicy mogli mieć relatywnie niższe poziomy ekspozycji na leki niż w innych przeprowadzonych analizach, a po drugie – CASI jest testem przesiewowym. Wskazali ponadto, że sposób zażywania (ciągły lub okresowy) może również odgrywać pewną rolę i wymaga to dalszych obserwacji.

Najnowsze publikacje przedstawiające wyniki badań kohortowych również nie rozstrzygają, czy istnieje związek między stosowaniem BDA a rozwojem otępienia. W badaniach opublikowanych przez Tseng i wsp. (2020) wykazano, że większe i istotne ryzyko niesie ze sobą stosowanie krótkodziałających BDA (OR 1,98) w porównaniu z preparatami o długim (> 20 godzin) okresie półtrwania (OR 1,47). Ponadto większe ryzyko otępienia występowało też u osób zażywających jednocześnie dwa lub więcej preparatów BDA. Odmiennie rezultaty uzyskali Osler i Jorgensen (2020), którzy swoje analizy przeprowadzili na duńskiej grupie pacjentów leczonych w przeszłości z powodu zaburzeń afektywnych. Zaobserwowano nieznacznie zwiększone ryzyko (OR 1,08) w grupie osób stosujących najmniejsze dawki BDA, a najmniejsze ryzyko (OR 0,83) rozwoju otępienia wykazano w grupie pacjentów pobierających najwyższe dawki leków.

Zagadnieniem podkreślanym przez licznych badaczy jest możliwość zależności odwrotnej. Objawy, takie jak bezsenność, zaburzenia lękowe czy depresja, mogą

nawet o ponad 10 lat (Amieva i wsp., 2008; Bateman i wsp., 2012) poprzedzać diagnozę otępienia, a w ich leczeniu często stosuje się po BDA (Amieva i wsp., 2008; Stella i wsp., 2014; Richard i wsp., 2013). Imfeld i wsp. (2015) podjęli się zdefiniowania okresu indukcji, czyli długości fazy prodromalnej, i ustalili, że są to średnio dwa lata dla choroby Alzheimera i 3 lata dla otępienia na podłożu naczyniowym. Wyniki ich badań wskazują, że w początkowym okresie otępienia wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych może być przyczyną częstszego stosowania BDA (tabela 1). Większość badań uwzględniała kilkuletni okres obserwacji, biorąc pod uwagę, że kierunek związku przyczynowego może być odwrotny. Wnioski, które przedstawili Gray i wsp. (2016), mówiące o największym ryzyku otępienia przy najmniejszej ekspozycji na BDA, mogą również świadczyć o tym, że tymi małymi dawkami leczono już pacjentów we wstępnej fazie choroby. Trzeba pamiętać, że w obrazie klinicznym choroby Alzheimera mogą dominować inne objawy niż te związane ze sferą poznawczą (Lyketsos i wsp., 2000; Lyketsos i wsp., 2002). Są to m.in. omamy, urojenia, objawy depresyjne, rozdrażnienie, agresja. Udowodniono, że występowanie objawów neuropsychiatrycznych prowadzi do pogłębiania się dysfunkcji poznawczych oraz przyspiesza moment, w którym osoba chora wymaga fachowej, stałej opieki, w tym instytucjonalnej (Zahodne i wsp., 2015; Okura i wsp., 2011). Leczenie bezsenności czy zaburzeń zachowania, mianowicie zachowań gwałtownych i agresywnych, powszechnych u osób ze zdiagnozowanym otępieniem przy pomocy benzodiazepin jest dyskusyjne, tym bardziej że może dochodzić do reakcji paradoksalnych oraz dalszej deterioracji w zakresie

funkcji poznawczych. Warto więc zastanowić się nad innymi strategiami farmakologicznymi (Bourin, 2010).

BDA a mechanizmy neurobiologiczne w otępieniu

Jak dotąd nie ustalono, jakie są przyczyny neurobiologiczne wyjaśniające zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u osób zażywających BDA. Charakterystyczne dla otępienia typu alzheimerowskiego są depozyty β -amyloidu (płytki amyloidowe) oraz splątki neurofibrylarne. Białko prekursorowe amyloidu jest fragmentowane przez enzymy proteolityczne β i γ sekretazy. Istnieją dane wskazujące, że BDA hamują działanie sekretaz, co powinno zmniejszyć gromadzenie się β -amyloidu w mózgu. W ten sposób leki te powinny zapobiegać otępieniu, czego jednak nie potwierdzono eksperymentalnie. Hipoteza ta nie uwzględnia nowszych, neurozapalnych koncepcji patogenezy choroby Alzheimera. Inni badacze sugerują, że BDA hamują powstawanie płytek neurofibrylarnych. Trzecia hipoteza zakłada, że BDA przez działanie agonistyczne na receptory GABA zmniejszają pobudzający wpływ glutaminianu na neurony, przez co mogą także zapobiegać otępieniu (May i Robison, 1993). Istnieją także dowody wskazujące, że astrocyty zlokalizowane w pobliżu płytek amyloidowych wydzielają GABA. Z tego powodu osoby z otępieniem mogą w sposób nadwrażliwy reagować na BDA szczególnie w odniesieniu do dysfunkcji procesów poznawczych, w tym pamięci (Pariente i wsp., 2015). Negatywny wpływ BDA na procesy poznawcze u osób z otępieniem, niezależnie od jego stadium próbuje wyjaśnić kolejna hipoteza.

Tabela 1 Wyniki badań dotyczących związku BDA z rozwojem otępienia (2002–2015)

Autor	Rodzaj badania	Badana grupa	Okres obserwacji	Wyniki
Lagnaoui R i wsp. (2002)	Badanie kliniczno-kontrolne	Osoby > 65. r.ż. w sposób randomizowany wybrane z populacji $n = 3777$	8 lat	Stosowanie BDA w wywiadzie zwiększa ryzyko otępienia: OR 2,3 (CI 1,2–1,4). Brak zależności w przypadku aktualnego zażywania
Lagnaoui R i wsp. (2009)	Badanie kliniczno-kontrolne	Kobiety > 65. r.ż. $n = 510$ (73 otępienie i inne deficyty poznawcze, 437 grupa kontrolna)	2–5 lat	Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej między osobami kiedyś (OR 1,5) i obecnie używającymi i nigdy nieużywającymi BDA
Wu CS i wsp. (2011)	Badanie kliniczno-kontrolne	Otępienie $n = 8434$ Grupa kontrolna 16 706		Aktualne używanie BDA zwiększa ryzyko otępienia (OR 2,65)
Gallacher J i wsp. (2012)	Badanie prospektywne	$n = 1134$	22 lata	Zwiększone ryzyko otępienia u osób zażywających kiedykolwiek BDA (OR 3,10)
Billioti de Gage S i wsp. (2012)	Badanie prospektywne populacyjne	Kobiety i mężczyźni $n = 1063$ Średnia wieku 78,2 roku	20 lat	Zwiększone ryzyko u osób, które zaczęły stosować BDA (HR 1,62) w okresie > 5 lat
Chen PL i wsp. (2012)	Retrospektywne badanie kohortowe	Osoby z bezsennością bez innych zaburzeń psychicznych i neurologicznych	3 lata	Istotne większe ryzyko u osób z bezsennością i stosowaniem BDA (HR 2,34)
Imfeld i wsp. (2015)	Badanie kliniczno-kontrolne	16 823 chorych z chorobą Alzheimera, 9636 chorych z otępieniem naczyniowym + grupa kontrolna		Niedawne stosowanie BDA (OR 2,2) Stosowanie 2–3 lata (OR 0,95) Bardzo długa ekspozycja (OR 0,69)

Uszkodzenie obwodów neuronalnych stanowiących sieć standardowej aktywności mózgu (*default network*) w wyniku powstawania zwyrodnienia neurofibrylarnego powoduje aktywację sieci alternatywnych. Stosowanie BDA przez działanie hamujące może zmniejszyć takie mechanizmy kompensacyjne (Pariente i wsp., 2015). Jak dotąd, nie znaleziono dowodów potwierdzających słuszność tych hipotez.

Podsumowanie

Na podstawie wyników badań omówionych w niniejszej pracy nie można z całą pewnością stwierdzić, czy BDA przyczyniają się do rozwoju otępienia. Mimo że związek ten potwierdza większość przytoczonych badań, są i takie, które przedstawiają inny pogląd. Warto zaznaczyć, że zarówno autorzy potwierdzający tezę o związku BDA z wystąpieniem otępienia, jak i ci, których doniesienia pozostają sprzeczne z tym założeniem, wskazują na pewne ograniczenia oraz trudności metodologiczne, które mogły zakłócać rzetelność uzyskanych rezultatów. Chodzi tutaj głównie o wpływ takich zmiennych, jak współwystępujące choroby (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość), palenie tytoniu, niedostateczna aktywność fizyczna i psychiczna, depresja, przewlekła

bezsenność, niewłaściwa dieta, które również uznawane są za czynniki ryzyka otępienia typu alzheimerowskiego (Crous-Bou i wsp., 2017). Istotny wpływ może mieć także długość stosowania i właściwości farmakologiczne BDA. Przypuszcza się, że największe zagrożenie mogą stanowić substancje o długim okresie półtrwania, co do zależności od stopnia ekspozycji, nie można mówić o prostym modelu dawka-odpowiedź.

Przedstawione w powyższym opracowaniu wyniki badań stanowią dodatkowy argument przemawiający za koniecznością zachowania szczególnej ostrożności przed zaordynowaniem BDA. Dane te wskazują, że poza bezpośrednim wpływem na funkcje poznawcze, leki z tej grupy mogą być jedną z wielu przyczyn prowadzących do wystąpienia objawów otępienia. Z tego powodu warto podejmować wysiłki w celu zgodnego z zasadami stopniowego odstawienia BDA, nawet w przypadku wieloletniego ich zażywania. Nie wykazano bowiem, by czas stosowania mógł wpłynąć na ciężkość zespołu abstynencyjnego, a bilans korzyści do potencjalnych strat zdaje się wypadać na niekorzyść BDA. Zasadne wydaje się, by promować inne strategie farmakoterapii w leczeniu zaburzeń psychicznych u osób starszych i opracować wytyczne, które ograniczałyby czas stosowania oraz określały jasno zakres wskazań dla BDA, których nadużywanie staje się coraz większym problemem na świecie. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JJ – subject of the article, references, acceptance of the final article version / temat pracy, wskazanie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji artykułu; NAR – conceptual work, collection and analysis of data based on the available literature / koncepcja i projekt pracy, zebranie i analiza danych na podstawie dostępnego piśmiennictwa

References / Piśmiennictwo

1. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P *et al.* Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008; 64(5): 492–498.
2. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367(9): 795–804.
3. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012; 345: e6231.
4. Bourin M. The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients. *Encephale.* 2010; 36(4): 340–347.
5. Catindig JA, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C: Epidemiology of dementia in Asia: insights on prevalence, trends and novel risk factors. *J Neurol Sci* 2012; 321: 11–16.
6. Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49113.
7. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH: Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol* 2010; 67: 114–121.
8. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9(1): 71.
9. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2011; 28(1): 7–20.
10. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12(1):14–17.
11. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth Jr WT *et al.*: Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009; 66: 336–342.

12. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(5): 419–425.
13. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(10): 869–873.
14. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, *et al.* Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study *BMJ* 2016; 352: 90.
15. Holm E, Fosbol E, Pedersen H, Jensen TB, Nielsen M, Weeke P *et al.* Benzodiazepine use in Denmark 1997–2008. *Eur Geriatr Med* 2012; 3(5): 299–303.
16. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf* 2015; 38(10): 909–919.
17. Islam Md M, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen P-A *et al.* Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016; 47: 181–191.
18. Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance abuse among older adults. *Clin Geriatr Med* 2014; 30(3): 629–654.
19. Lagnaoui R., Bégaud B., Moore N., Chaslerie A., Fourrier A., Letenneur L. *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *Journal of clinical epidemiology* 2002; 55(3): 314–318.
20. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y *et al.* The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing* 2009; 38(2): 226–228.
21. Lee J, Jung SJ, Choi J-W, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2018; 13(9): e0204413.
22. Linden M, Bär T, Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE). *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 461–480.
23. Liu C-L, Peng L-N, Chen Y-T, Lin M-H, Liu L-K, Chen L-K. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 55(1): 148–151.
24. Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni PC. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy* 2018; 38(10): 1010–1020.
25. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M *et al.* Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 540–546.
26. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; upad288: 1475–1483.
27. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708–714.
28. Mamdani M, Rapoport M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Mental health-related drug utilization among older adults: prevalence, trends, and costs. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2005; 13(10): 892–900.
29. May PC, Robison PM. GYKI 52466 protects against non-NMDA receptor-mediated excitotoxicity in primary rat hippocampal cultures. *Neurosci Lett* 1993; 152(1–2): 169–172.
30. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(3): 473–481.
31. Osler M, Jørgensen MB. Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *Am J Psychiatry* 2020; 177(6): 497–505.
32. Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs* 2016; 30(1): 1–7. Epub 2015/12/31. 10.1007/s40263-015-0305-4.
33. Pieszka M, Szczurek P, Ropka-Molik K, Oczkowicz M, Pieszka M. Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. The role of resveratrol in the regulation of cell metabolism – a review. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Advances in Hygiene and Experimental Medicine)* 2016; 70: 1117–1123.
34. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB *et al.* Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 125–132.
35. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving health-care for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. 2016.
36. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang M X, Manly JJ *et al.* Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA neurology* 2013; 70(3): 374–382.
37. Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27(3): 230–235.
38. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, anti-histamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012; 29: 639–658.
39. Tseng LY, Huang ST, Peng LN, Chen LK, Hsiao FY. Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2020; 17(1): 156–164.
40. Van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74(4): 357–362.
41. Wick JY. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist* 2013; 28: 538–548.
42. Willems IA, Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PL. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Fam Pract* 2013; 30: 404–410.
43. World Health Organization: Dementia: A Public Health Priority. Geneva, World Health Organization 2012.
44. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 151–159.
45. Zahodne LB, Ornstein K, Cosentino S, Devanand DP, Stern Y. Longitudinal relationships between Alzheimer disease progression and psychosis, depressed mood, and agitation/aggression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(2): 130–140.
46. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127836.

Influence of selected drugs used in the treatment of type 2 diabetes and cardiovascular diseases on depressive disorders in elderly patients

Wpływ wybranych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia na zaburzenia depresyjne u pacjentów w wieku podeszłym

Daria Słomińska, Katarzyna Manikowska, Marta Hoszman, Przemysław Łukasz Mikołajczak, Hanna Winiarska

Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

ABSTRACT

Objectives. In geriatric patients, cardiovascular diseases and type 2 diabetes are considered the most common chronic health problems. Moreover, increasing the prevalence of depression, which significantly reduces the quality of life and increases disability in this group, has also been observed. This paper aims to review the literature on the relationship between drugs from selected

pharmacological groups used in the treatment of diabetes and cardiovascular diseases and depression, both with respect to their depressive and antidepressant effects.

Literature review. The increased risk of the prevalence and the severity of depression is associated with strongly lipophilic beta-blockers and insulin therapy. In contrast, drugs that block the RAA system reduce the risk of developing and worsening symptoms of depression and improve cognitive function in elderly patients. Literature reports indicate the antidepressant effect of commonly used antidiabetic drugs such as metformin and incretin drugs (GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors). The potential anti-depressive effect of intranasal insulin administration requires further research.

Conclusions. Based on the review, it should be stated that due to the frequent occurrence of mood disorders in elderly patients, the selection of drugs used in the therapy of somatic diseases should allow for the risk of causing or worsening symptoms of depression. However, the possibility of their beneficial effect on mood disorders should also be considered.



Received: 26.02.2020

Accepted: 8.12.2020

KEYWORDS

- depression
- geriatric patient
- beta-blockers
- anti-diabetic drugs
- RAA system blockers

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja
- pacjent geriatryczny
- beta-blokery
- leki przeciwcukrzycowe
- leki blokujące układ RAA

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Daria Słomińska
Department of Pharmacology, Poznan University
of Medical Sciences
5a Rokietnicka str., 60-806 Poznań, Poland
email: slominska.daria@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel. W populacji chorych w wieku podeszłym do najczęściej występujących chorób somatycznych zalicza się schorzenia układu krążenia oraz cukrzycę typu 2. Coraz częściej zwraca się również uwagę na depresję, czynnik,

który istotnie obniża jakość życia i nasila niepełnosprawność w tej grupie wiekowej. Z uwagi na typową dla pacjentów w wieku podeszłym wielochorobowość i wynikającą z tego polipragmazję wzrasta więc w tej grupie wiekowej ryzyko wzajemnego oddziaływania złożonych farmakoterapii, tak w aspekcie interakcji lekowych, jak i nasilenia objawów poszczególnych schorzeń, w tym rozwoju i nasilenia objawów depresji. Celem niniejszej pracy jest przegląd dostępnego specjalistycznego piśmiennictwa dotyczącego występowania związku pomiędzy lekami z wybranych grup farmakologicznych stosowanymi w leczeniu cukrzycy oraz chorób układu krążenia a depresją, zarówno w odniesieniu do ich depresjogennego, jak i przeciwdepresyjnego działania.

Przegląd piśmiennictwa. Wzrost ryzyka wystąpienia i nasilenia depresji jest związany ze stosowaniem silnie lipofilnych beta-blokerów oraz insulinoaterapii. Natomiast leki blokujące układ RAA, a zwłaszcza antagoniści

receptora dla angiotensyny, zmniejszają ryzyko wystąpienia oraz nasilenia objawów depresji, jak również poprawiają funkcje poznawcze u pacjentów w wieku podeszłym. W doniesieniach literaturowych podkreśla się działanie przeciwdepresyjne powszechnie stosowanych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina czy leki inkretynowe (analogi GLP-1 oraz inhibitory DPP-4), natomiast skuteczność donosowego podania insuliny w znoszeniu objawów i zapobieganiu depresji wymaga dalszych badań.

Wnioski. Na podstawie przedstawionego przeglądu należy stwierdzić, iż z uwagi na częste występowanie zaburzeń nastroju u chorych w wieku podeszłym dobór leków stosowanych w terapii chorób somatycznych powinien uwzględniać z jednej strony ryzyko wywołania lub pogłębienia objawów depresji, z drugiej zaś możliwość korzystnego ich oddziaływania na zaburzenia nastroju.

Introduction

Modern medicine is facing a serious challenge of an ageing population. According to the latest data of the United Nations, by 2050, more than 16% of the world's population will have been over the age of 65 (Department of Economic and Social Affairs, 2019). The most common somatic diseases occurring in patients at this age include cardiovascular diseases, i.e., arterial hypertension (AH), coronary artery disease (CAD), or heart failure (HF), which is often a consequence of both these conditions (Wieczorowska-Tobis, 2011). It is assumed that over 20% of geriatric patients have type 2 diabetes (T2D) (Sinclair *et al.*, 2012). Depression is also commonly considered an illness that significantly reduces the quality of life and increases disability in this age group (Aziz & Steffens, 2013). The prevalence of depression in the elderly population ranges from 4.25% (Sjöberg *et al.*, 2017) to 25.1% (Forlani *et al.*, 2014), depending on the diagnostic tools used, characteristics of the study population (ethnic groups, sex, marital status, socio-economic status), and comorbidities. Moreover, diabetes and depression are chronic conditions predicted to be among the five most serious challenges for the health systems worldwide, alongside cardiovascular diseases (Tabák *et al.*, 2014).

Due to the typical multiple morbidities of elderly patients and the resulting polypharmacy, the risk of interactions of complex pharmacotherapies, both in terms of drug interactions and exacerbation of the individual condition's symptoms, including the development and severity of depressive symptoms, increases in this age group (Salive, 2013; Masnoon *et al.*, 2017). Therefore, this study aims to review the literature on the association between

the most commonly used drugs in geriatric patients and depression. The drugs will be analysed regarding their depressogenic and antidepressant effects.

Literature review

Selected groups of drugs used in type 2 diabetes therapy and depression

It is known that 90% of diabetic patients are suffering from T2D (Zheng *et al.*, 2017). A bilateral relationship between T2D and depression is now increasingly indicated. The risk of depression is estimated to be twice as high in patients with T2D (Nouwen *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2019) compared to the healthy population. On the other hand, depression multiplies the risk of the onset of metabolic disorders from pre-diabetic status to clinically manifested T2D (Mezuk *et al.*, 2008). Most Diabetes Societies (Diabetes Poland, 2020) recommend a gradual increase in the treatment intensity for patients with T2D, depending on the possibility of achieving therapeutic goals. The available strategies include lifestyle modification, monotherapy (mainly with metformin), and combined therapy with oral and parenteral antidiabetic drugs, including insulin therapy.

Insulin therapy

The initiation of insulin in the treatment of patients with T2D usually indicates a more clinically advanced form of T2D, more severe insulin resistance (IR), and an increased risk of developing mood disorders (Lyra *et al.*, 2019). It is well known that insulin receptors (IRs) are

also located in the brain, also in regions considered to be important in mood regulation, such as the nucleus accumbens, ventral tegmental area, amygdala, or raphe nuclei (Banks *et al.*, 2012). The association between central IR and depression has been demonstrated in both animal models (Kleinridders *et al.*, 2015; Grillo *et al.*, 2011) and humans (Mansur *et al.*, 2018). The mechanisms leading to the development of insulin resistance in the brain include, among others, (1) impaired insulin transport across the blood-brain barrier (Rhea and Banks, 2019); (2) post-receptor impairment of Akt/GSK3 β pathway activation; or (3) impaired expression of insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF-1, IGF-2) (Pomytkin *et al.*, 2018). It has also been suggested that insulin, by acting on the neuronal receptor, influences neuroplasticity by regulating the uptake, release, and distribution of neurotransmitters, such as norepinephrine and dopamine, and by controlling the sensitisation of post-synaptic receptors (Grillo *et al.*, 2015).

In the meta-analysis by Bai *et al.* (2018), insulin therapy was found to be associated with a higher likelihood of developing depression in T2D patients compared to the treatment with oral antidiabetic drugs (OAD) and diet. The factors that could influence the outcome of the analysis included ethnic differences (more significant influence of studies conducted in Asia), sample size (the studies with fewer than 1,000 participants showed no statistical difference), depression diagnostic tools (the more significant influence of self-reported depression), age of the participants (the greater prevalence of depression in younger populations) and gender distribution (the greater risk of developing depression in women). It is important to note that the limitations of this meta-analysis include the lack of comparison of insulin therapy with OAD individual groups and the lack of the number of daily insulin injections. The study by Surwit *et al.* (2005) showed that the risk of depression increases with the number (>3) of daily insulin injections. It has also been shown that insulin monotherapy and the addition of insulin to already used oral antidiabetic drugs can increase the risk of depression (Salinero-Fort *et al.*, 2018). In contrast, Berge *et al.* (2015) noticed the lack of relationship between insulin therapy and depression in a relatively small group of patients with diabetes. This study's significant limitation was the inability to distinguish diabetes type, which might significantly affect the conclusion, indicating a higher risk of depression in the younger group of patients starting treatment with OAD.

An essential factor that should also be taken into account while considering the association between insulin therapy and depression is patients' negative attitude towards using combined therapy with insulin plus OAD or insulin monotherapy (Iversen *et al.*, 2015). This psychological resistance to insulin is defined as an objection to insulin therapy due to the fear of repeated injections, hypoglycemic incidents, weight gain, the need for strict

glucose plasma level monitoring, or losing control over one's life (Pettrak *et al.*, 2013).

The studies on intranasal insulin administration provided remarkable data on the role of insulin, or rather insulin deficiency, in the pathogenesis of cognitive disorders and depression. Intranasal application is known to allow crossing of the blood-brain barrier easily and rapidly, independent of the blood-brain barrier transport impairment observed in patients with Alzheimer's disease (Ribe *et al.*, 2016). Moreover, this way of insulin administration does not lead to a significant increase of blood insulin levels and is not associated with the risk of hypoglycemia (Hanson and Frey, 2008). Intranasal insulin has been shown to have beneficial effects of alleviating symptoms in patients with depression (Hallschmid *et al.*, 2008), as well as in Alzheimer's dementia patients (Craft *et al.*, 2012). However, such a therapy is not effective in improving mood, cognitive functions, or quality of life in patients with drug-resistant major depressive disorder (Cha *et al.*, 2017). It has been suggested that insulin-dependent improvement of cognitive functions is based on molecular mechanisms such as (1) the protection against the damaging effects of amyloid-beta on neural pathways (De Felice *et al.*, 2009); (2) the reduction of tau protein phosphorylation (Yarchoan *et al.*, 2014); (3) the stimulation of amyloid-beta transport across the blood-brain barrier (Craft *et al.*, 1998); (4) increasing expression of the Kv1.3 potassium channel (Marks *et al.*, 2009); or (5) maintaining normal brain cells mitochondrial homeostasis (Rueggsegger *et al.*, 2019a).

In conclusion, the relationship between insulin therapy and the risk of depression development in T2D patients seems to be the result of the clinical stage of the disease and the presence of its late complications, including increasing central IR, the applied therapeutic regimen, and the patient's attitude/motivation for the treatment. However, intranasal insulin administration's potential use as a drug that affects cognitive impairment and key depressive symptoms requires further studies.

Metformin

Metformin is a commonly used first-line drug in T2D pharmacotherapy, especially in patients with obesity and insulin resistance (Diabetes Poland, 2020). In addition to its effects on reducing IR in peripheral tissues, it also shows neuroprotective and anti-inflammatory effects in the brain (He *et al.*, 2009; Łabuzek *et al.*, 2010). The potential use of metformin to improve cognitive function in T2D patients has received increasing attention in recent years. Guo *et al.*'s (2014) study in patients with T2D, depression, and cognitive impairment showed improved cognitive function and reduced depressive symptoms after 24 weeks of metformin administration. Similarly, the observations in a population of geriatric patients diagnosed with T2D have indicated a significantly lower incidence of depression in metformin users compared to

those who used other hypoglycemic medications or no medication at all (Chen *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2017). Moreover, this drug has been shown to be effective in preventing metabolic disorders, such as weight gain, IR, or hyperlipidemia induced by antipsychotics (Jarskog *et al.*, 2013).

The suggested mechanism of metformin action in the brain is very complex. The drug-dependent effects include reducing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction of brain cells. Data on the effects of metformin on mitochondrial homeostasis of brain cells are derived mainly from experimental animal studies. Pintana *et al.* (2012) showed that use of metformin improves mitochondrial dysfunction in brain cells by decreasing the production of free radicals, preventing mitochondrial membrane depolarisation, and protecting against mitochondrial swelling. This drug also increases mitochondrial ATP production, promotes pathways related to mitochondrial biogenesis and antioxidant defense (Zuliani *et al.*, 2020). It has been suggested that this beneficial effect of metformin on brain cell mitochondrial homeostasis, impaired by central insulin resistance, partially depends on the sensitisation of insulin receptors (Rueggesser *et al.*, 2019b).

Another mechanism of metformin action in the central nervous system is decreasing blood levels of branched-chain amino acids (which regulate brain uptake of tryptophan) and enhancing serotonergic neurotransmission in the hippocampus (Zemdegs *et al.*, 2019). There are also a growing number of observations on the neuroprotective, neurogenesis-promoting effects of metformin. It is suggested that these effects are dependent on the activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), phosphorylation of atypical protein kinase C ζ (aPKC ζ) and IRS-1 (Tanokashira *et al.*, 2018) or effects on signaling pathways dependent on cAMP response element-binding/brain-derived neurotrophic factor (CREB/BDNF) or protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 (Akt/GSK3) (Keshavarzi *et al.*, 2019).

The anti-inflammatory effect of metformin has been shown to affect brain structures, such as the prefrontal cortex, pituitary gland, hypothalamus, cerebellum, and hippocampus (Łabuzek *et al.*, 2010), so brain areas that are responsible for cognitive functions and may be considered as one of the mechanisms explaining the effectiveness of this drug in the treatment of neurodegenerative diseases (Markowicz-Piasecka *et al.*, 2017).

The results of the studies mentioned above suggest that in the group of geriatric patients, metformin may be considered as a promising strategy enhancing conventional forms of pharmacotherapy of depression in patients with coexisting T2D, not only because of the frequent co-occurrence of metabolic and mood disorders but also because of its potential neuroprotective effect that slows down the brain ageing process.

Incretin drugs

Currently, incretins, i.e. analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), a multifunctional exopeptidase responsible, among others, for the breakdown of endogenous GLP-1, are raising high hopes among clinicians, both because of their multidirectional pharmacodynamic effects and because they reduce mortality in this group of patients (Kristensen *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2019). Regarding depression, increased DPP-4 activity has been shown to positively correlate with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) scores and depression severity in T2D patients (Zheng *et al.*, 2017). A retrospective cohort study in a large group of patients with T2D showed that chronic (minimum of 30 days) use of DPP-4 inhibitors might reduce the risk of depression (Akimoto *et al.*, 2019). These drugs, responsible for inhibiting GLP-1 degradation, are thought to indirectly increase neuronal receptors' activation for this peptide (GLP-1R), which can easily cross the blood-brain barrier (Hunter and Hölscher, 2012). GLP-1R has indeed been found in brain areas responsible for energy balance and those involved in mood and emotion regulation (amygdaloid body, hippocampus, raphe nuclei) (Heppner *et al.*, 2015). Stimulation of central GLP-1 receptors is associated with its neuroprotective effects in neurodegenerative disorders such as Parkinson's and Alzheimer's disease (Athauda and Foltynie, 2016). Manaye *et al.* (2005) demonstrated the occurrence of neurodegenerative processes in the course of severe depression. It suggests that the use of DPP-4 inhibitors or GLP-1 analogues and, as a result, activation of GLP-1 receptors in the brain may potentially reduce the risk of depression in geriatric patients with T2D. Extremely interesting information on the central modulation of emotions and depressive symptoms by GLP-1 analogues was provided by an experimental animal study by Anderberg *et al.* (2016), in which divergent time-dependent effects of these drugs were observed in rats. It was observed that a single administration of exendin-4, a GLP-1R agonist, caused an increase in anxiety, probably through a serotonin-dependent mechanism in the amygdaloid body, whereas chronic stimulation of these receptors reduced the depressive behavior of the animals studied. In turn, a study with a group of T2D patients tested for depressive disorders using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) found that 6-month use of exenatide was associated with a lower score on this questionnaire compared to patients who took insulin (Grant *et al.*, 2011). Furthermore, it has been observed that GLP-1 analogues can reduce the likelihood of such side effects of antidepressants and other antipsychotics as obesity and hyperlipidemia (Sharma *et al.*, 2015). In contrast, a population-based cohort study conducted in the UK found no significant effect of incretin therapies on the severity of depressive symptoms (Gamble *et al.*, 2018). Nevertheless, it seems

that the use of GLP-1 analogues or DPP-4 inhibitors in elderly patients with comorbid diabetes and depression may be an effective strategy to reduce the risk and severity of depressive disorders.

Selected groups of drugs used in the treatment of cardiovascular diseases and depression

Among the drugs used in treating cardiovascular disorders, the two most commonly used groups of drugs characterised by different effects on the risk and severity of depression were selected.

Beta-blockers

The widespread use of beta-blockers (BBs) in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases makes the risk of adverse effects, including those from the central nervous system (CNS), an essential factor influencing drug selection for elderly patients (Mann, 2017; Verbeek *et al.*, 2011).

Among the rather diverse group of BBs in terms of pharmacodynamic and physicochemical properties, only those characterised by high lipophilicity (e.g., highly lipophilic: propranolol, metoprolol; moderately lipophilic: carvedilol, bisoprolol; low lipophilic nebivolol) easily pass into the CNS, which may lead to the appearance of central effects, i.e., sleep disturbances, fatigue, slowing down or lowering of mood, or even depression (Sinha *et al.*, 2006; Verbeek *et al.*, 2011). In the study conducted in a group of elderly patients (66–85 years) with AH, it was shown that patients taking lipophilic BBs were significantly more likely to have scores indicating moderate mood lowering (4–9 points) on the PHQ-9 questionnaire compared to patients who were not given these drugs (Ringoir *et al.*, 2014). Moreover, even low daily doses of BB (25 mg of metoprolol) can induce mood depression in the elderly (Ahmed *et al.*, 2010). However, there is growing evidence that does not support BBs' effect on the development of depression (Lvijendijk *et al.*, 2011), even in the geriatric population (van Melle *et al.*, 2006; Peters *et al.*, 2020). Similarly, Ranchord *et al.* (2016) showed that BB therapy initiation in patients after myocardial infarction is not associated with reduced mood. Thus, it appears that the often necessary use of BB in elderly patients is possible despite some concerns about the potential development of depressive disorders in such patients.

Drugs that affect the RAA system

As often as BBs, drugs that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system are used to treat cardiovascular diseases, especially in patients with coexisting diabetes (Ma *et al.*, 2010). It is now suggested that the renin-angiotensin (RA) system may be involved in the pathogenesis of depression, mainly due to the action of angiotensin II (AT-II). It has been observed that blocking

RA with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) may provide beneficial antidepressant effects (Gong *et al.*, 2019; Vian *et al.*, 2017). Mechanisms linking the RA system to depression include activation of inflammation and oxidative stress (de Souza Gomes *et al.*, 2015), the presence of a specific angiotensin receptor genotype that increases sensitivity to AT-II (Saab *et al.*, 2007), ACE gene polymorphism inducing lower ACE activity (Fan *et al.*, 2018), or over-activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Pavlatou *et al.*, 2008).

A study in a large group of patients with AH (Boal *et al.*, 2016) demonstrated the efficacy of both ACE-Is and ARBs in reducing the risk of developing depression. Similarly, a meta-analysis (Vian *et al.*, 2017) covering an extensive period (1974–2017) suggests a potential antidepressant effect of both drug groups. In contrast, a large retrospective cohort study (Cao *et al.*, 2019) showed different effects for ACE-Is and ARBs. Namely, the frequency of depression was significantly higher in patients taking ACE-Is than in those treated with ARBs. The authors point to differences in pharmacodynamic effects, i.e. inhibition of AT-II synthesis vs. blockage of AT1 receptor (AT1R), as the reason for these drugs' different effects. They also point to a potential role for the AT2 receptor (AT2R) in brain areas involved in mood regulation (Jackson *et al.*, 2018) in mediating ARB-dependent effects. In the study by Lenart *et al.* (2019), AT1R blockage in the hippocampus was shown to be associated with neuroprotective and antidepressant effects by a mechanism of increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In conclusion, the use of drugs blocking the RA system reduces the risk of onset or worsening of depressive symptoms, with ARBs appearing to be the more promising group in this regard.

Conclusions

The frequent co-occurrence of somatic diseases with depression in the population of geriatric patients makes it necessary to take into account their influence on the risk of onset and progression of psychiatric symptoms (insulin, highly lipophilic BBs) among the factors determining the choice of appropriate medication. On the other hand, the potential antidepressant effects exerted by drugs reserved for the treatment of organic disorders (metformin, incretins, drugs that block the RAA system) represent a promising possibility to prevent the development of mood disorders or to enhance the effects of antidepressants. Neuroprotective effects of the groups of drugs mentioned above should also be emphasised. These effects seem to be particularly important concerning the brain ageing processes and cognitive disorders in elderly patients. ■

Wstęp

Współczesna medycyna staje przed poważnym wyzwaniem, jakim jest starzenie się społeczeństwa. Według najnowszych danych Organizacji Narodów Zjednoczonych do 2050 roku ponad 16% światowej populacji będą stanowiły osoby w wieku powyżej 65. roku życia (Department of Economic and Social Affairs, 2019). Najczęstszymi chorobami somatycznymi występującymi u pacjentów w tym wieku są m.in. choroby układu krążenia, tj. nadciśnienie tętnicze (NT), choroba niedokrwienna serca (ChNS) czy też, będąca często konsekwencją obu tych schorzeń, niewydolność serca (NS), (Wieczorowska-Tobis, 2011). Przyjmuje się, że ponad 20% pacjentów geriatrycznych cierpi na cukrzycę typu 2 (CT2) (Sinclair i wsp., 2012). Coraz częściej zwraca się również uwagę na depresję jako chorobę, która istotnie obniża jakość życia i nasila niepełnosprawność w tej grupie wiekowej (Aziz i Steffens, 2013). Częstotliwość występowania depresji w populacji osób w wieku podeszłym waha się od 4,25% (Sjöberg i wsp., 2017) do 25,1% (Forlani i wsp., 2014) w zależności od zastosowanych narzędzi diagnostycznych, charakterystyki badanej populacji (grupy etniczne, zależność od płci, stanu cywilnego, statusu socjoekonomicznego), a także współwystępowania chorób towarzyszących. Co więcej, cukrzyca i depresja to przewlekłe schorzenia, co do których przewiduje się, że będą, obok chorób układu sercowo-naczyniowego, zaliczać się do pięciu najpoważniejszych obciążeń systemów zdrowotnych na świecie (Tabák i wsp., 2014).

Z uwagi na typową dla pacjentów w wieku podeszłym wielochorobowość i wynikającą z tego polipragmatyzację wzrasta w tej grupie wiekowej ryzyko wzajemnego oddziaływania złożonych farmakoterapii, tak w aspekcie interakcji lekowych, jak i nasilania objawów poszczególnych schorzeń, w tym rozwój i nasilenie objawów depresji (Salive, 2013; Masnoon i wsp., 2017). Dlatego też celem niniejszej pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego występowania związku pomiędzy lekami z wybranych grup farmakologicznych stosowanymi w najczęściej występujących schorzeniach u pacjentów geriatrycznych a depresją, zarówno w odniesieniu do ich depresjogennego, jak i przeciwdepresyjnego działania.

Przegląd piśmiennictwa

Wybrane grupy leków stosowane w terapii cukrzycy typu 2 a depresja

Spśród chorych na cukrzycę aż 90% stanowią osoby cierpiące na CT2 (Zheng i wsp., 2017). Obecnie coraz częściej wskazuje się na dwustronną zależność pomiędzy CT2 a depresją. Z jednej strony, szacuje się, że ryzyko wystąpienia depresji jest dwukrotnie wyższe u chorych

z CT2 (Nouwen i wsp., 2010; Wang i wsp., 2019) w porównaniu ze zdrową populacją. Z drugiej strony, obecność depresji wielokrotnie zwiększa ryzyko pojawienia się zaburzeń metabolicznych o różnym stopniu nasilenia, od stanu przedcukrzycowego do jawnej klinicznie CT2 (Mezuk i wsp., 2008). Zalecenia większości Towarzystw Diabetologicznych (Diabetes Poland, 2020) rekomendują stopniowe zwiększanie intensywności leczenia chorych z CT2 w zależności od możliwości osiągnięcia celów terapeutycznych. Wśród dostępnych strategii wymienia się modyfikację stylu życia, monoterapię (głównie z zastosowaniem metforminy) oraz leczenie skojarzone z wykorzystaniem tak doustnych, jak i stosowanych pozajelitowo leków przeciwcukrzycowych, w tym insulinoterapii.

Insulinoterapia

Włączenie insuliny do leczenia chorych z CT2 świadczy zazwyczaj o jej bardziej zaawansowanej klinicznie postaci, a więc także bardziej nasilonej insulinoporności (IO), a co za tym idzie – zwiększonym ryzyku rozwoju zaburzeń nastroju (Lyra i wsp., 2019). Wiadomo, że receptory insulinowe (RI) są zlokalizowane również w mózgu, w tym w regionach uważanych za istotne w regulacji nastroju, takich jak jądro półleżące, brzuszne pole nakrywki, ciało migdałowe czy też jądra szwu (Banks i wsp., 2012). Związek pomiędzy ośrodkową IO a depresją wykazano zarówno w modelach zwierzęcych (Kleinriders i wsp., 2015; Grillo i wsp., 2011), jak i u ludzi (Mansur i wsp., 2018). Wśród mechanizmów wiodących do rozwoju oporności na działanie insuliny w mózgu wymienia się m.in.: (1) zaburzenia transportu insuliny przez barierę krew-mózg (Rhea i Banks, 2019), (2) postreceptorowe zaburzenia aktywacji ścieżki Akt/GSK3 β , czy też (3) zaburzenia ekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 i 2 (*insulin-like growth factor*, IGF-1, IGF-2), (Pomytkin i wsp., 2018). Wiele wyników badań sugeruje także, że insulina, oddziałując na receptor neuronowy, wpływa na neuroplastyczność poprzez regulowanie wychwytu, uwalnianie i rozkład neuroprzekazników, takich jak noradrenalina i dopamina, oraz poprzez regulację uwrażliwienia (sensytyzacji) receptorów postsynaptycznych (Grillo i wsp., 2015).

W metaanalizie, której dokonali Bai i wsp. (2018), wykazano, że insulinoterapia jest związana z większym prawdopodobieństwem rozwoju depresji w grupie chorych z CT2 w porównaniu z leczeniem doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (DLP) i dietą. Wśród czynników mogących wpływać na wynik analizy wskazano na: różnice etniczne (większy wpływ badań przeprowadzonych w Azji), wielkość próby (badania obejmujące mniej niż 1000 osób wykazywały brak różnic statystycznych), narzędzia diagnostyczne służące rozpoznaniu depresji (większy wpływ samooceny), wiek badanych (większa częstość depresji w młodszych populacjach) oraz rozkład płci (większe ryzyko rozwoju depresji u kobiet). Trzeba podkreślić, że do ograniczeń tej metaanalizy należy brak

porównania insulinoterapii z poszczególnymi grupami DLP, jak również brak możliwości uwzględnienia liczby dziennych iniekcji insuliny. W badaniach, które przeprowadzili Surwit i wsp. (2005), wykazano bowiem, że ryzyko depresji wzrasta wraz z liczbą (>3) dobowych wstrzyknięć tego hormonu. Wykazano także, że nie tylko monoterapia insuliną, ale także dołączenie insuliny do już stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych może zwiększać ryzyko depresji (Salinero-Fort i wsp., 2018). Z kolei na brak zależności pomiędzy insulinoterapią a depresją zwrócili uwagę Berge i wsp. (2015) w badaniach obejmujących stosunkowo nieliczną grupę chorych z cukrzycą. Istotnym ograniczeniem tego badania był brak możliwości wyróżnienia typu cukrzycy, co mogło istotnie wpłynąć na ostateczny wniosek, wskazujący na większe ryzyko depresji w młodszej grupie pacjentów rozpoczynających leczenie DLP.

Istotnym czynnikiem, który należy także wziąć pod uwagę, rozważając istnienie związku pomiędzy insulinoterapią a depresją, jest negatywne nastawienie pacjentów do zamiany lub dołączenia do już stosowanego leczenia doustnego wstrzyknięć insuliny (Iversen i wsp., 2015). Ta psychologiczna oporność na insulinę jest definiowana jako sprzeciw wobec insulinoterapii wynikający z lęku przed wielokrotnymi iniekcjami, koniecznością ścisłego monitorowania glikemii, incydentami hipoglikemii, wzrostem masy ciała czy też utratą kontroli nad własnym życiem (Petрак i wsp., 2013).

Z kolei interesujących informacji co do roli insuliny, a raczej jej niedoboru, w patogenezie zaburzeń poznawczych i depresji dostarczają badania nad donosowym podawaniem tego leku. Wiadomo, że donosowa aplikacja pozwala na łatwe i szybkie pokonanie bariery krew-mózg, niezależnie od zaburzeń transportu przez barierę krew-mózg obserwowanych u chorych z chorobą Alzheimera (Ribe i wsp., 2016), a także bez istotnego zwiększania stężenia insuliny we krwi i związanego z tym ryzyka hipoglikemii (Hanson i Frey, 2008). Wykazano korzystne – w zakresie łagodzenia objawów – działanie tak aplikowanej insuliny u chorych z depresją (Hallschmid i wsp., 2008), jak również w grupie pacjentów cierpiących na otępienie typu Alzheimera (Craft i wsp., 2012). Nie stwierdzono jednak skuteczności takiej terapii w odniesieniu do poprawy nastroju, funkcji poznawczych lub też jakości życia u chorych z opornymi na leczenie ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (Cha i wsp., 2017). Wśród molekularnych mechanizmów działania insuliny zaangażowanych w poprawę funkcji poznawczych sugeruje się: (1) ochronę przed uszkadzającym połączenia nerwowe działaniem beta-amyloidu (De Felice i wsp., 2009), (2) zmniejszenie fosforylacji białka tau (Yarchoan i wsp., 2014), (3) stymulację transportu beta-amyloidu przez barierę krew-mózg (Craft i wsp., 1998), (4) zwiększenie ekspresji kanału potasowego Kv1.3 (Marks i wsp., 2009) czy też (5) utrzymanie prawidłowej homeostazy mitochondrialnej komórek mózgowych (Rueggsegger i wsp., 2019a).

Podsumowując, związek pomiędzy insulinoterapią a ryzykiem rozwoju depresji u chorych z CT2 wydaje się być wypadkową pomiędzy zaawansowaniem klinicznym choroby i obecnością jej późnych powikłań, w tym narastającą IO ośrodkową, a zastosowanym schematem terapeutycznym i nastawieniem/motywacją chorego do leczenia. Natomiast potencjalne wykorzystanie donosowego podawania insuliny jako leku pozytywnie oddziałującego na zaburzenia poznawcze i kluczowe objawy depresji wymaga dalszych badań.

Metformina

Metformina jest powszechnie stosowanym lekiem pierwszego rzutu w farmakoterapii CT2, szczególnie u pacjentów z otyłością i insulinoopornością (Diabetes Poland, 2020). Poza działaniem zmniejszającym IO w tkankach obwodowych, wykazuje także działanie neuroprotektoryjne oraz przeciwzapalne w obrębie mózgu (He i wsp., 2009; Łabuzek i wsp., 2010). W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na potencjalne wykorzystanie metforminy w celu poprawy funkcji poznawczych u pacjentów z CT2. Badania Guo i wsp. (2014) przeprowadzone w grupie chorych z CT2, depresją oraz zaburzeniami kognitywnymi wykazały poprawę funkcji poznawczych oraz zmniejszenie objawów depresji po 24-tygodniowym podawaniu metforminy. Podobnie obserwacje dotyczące populacji pacjentów geriatrycznych z rozpoznaną CT2 wskazały na zdecydowanie rzadsze występowanie depresji u osób stosujących metforminę w porównaniu z tymi, którym podawano inne leki hipoglikemizujące bądź nie podawano ich wcale (Chen i wsp., 2019; Wang i wsp., 2017). Co więcej, wykazano skuteczność tego leku w zapobieganiu zaburzeniom metabolicznym, takim jak przyrost masy ciała, IO czy hiperlipidemia, wywoływanym przez leki przeciwpsychotyczne (Jarskog i wsp., 2013).

Mechanizm działania metforminy jest bardzo złożony. Do zależnych od tego leku efektów należą m.in. zmniejszanie stresu oksydacyjnego i zapobieganie dysfunkcji mitochondrialnej komórek mózgowych. Dane dotyczące wpływu metforminy na homeostazę mitochondrialną komórek mózgowych pochodzą głównie z badań eksperymentalnych na zwierzętach. Pintana i wsp. (2012) wykazali, że stosowanie metforminy poprawia dysfunkcję mitochondrialną komórek mózgowych poprzez obniżenie produkcji wolnych rodników, zapobieganie depolaryzacji błony mitochondrium oraz ochronę przed obrzękiem mitochondriów. Lek ten zwiększa także mitochondrialną produkcję ATP, promuje szlaki związane z biogenezą mitochondriów i obroną antyoksydacyjną (Zuliani i wsp., 2020). Sugeruje się, że ten korzystny wpływ metforminy na zaburzoną przez ośrodkową insulinooporność homeostazę mitochondrialną komórek mózgowych częściowo zależy od uwrażliwiania receptorów insulinowych na działanie tego hormonu (Rueggsegger i wsp., 2019b).

Kolejnym brany pod uwagę mechanizmem działania metforminy jest obniżanie stężenia aminokwasów rozgałęzionych (regulujących pobieranie tryptofanu przez mózg) we krwi oraz nasilenie neuroprzekazywania serotoninergicznego w hipokampie (Zemdegs i wsp., 2019). Również także liczba obserwacji mówiących o neuroprotekcynym, promującym neurogenezę, działaniu metforminy. Sugeruje się, że działanie to jest zależne od aktywacji kinazy białkowej aktywowanej AMP (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK), fosforylacji atypowej kinazy białkowej C ζ (*atypical protein kinase C ζ* , aPKC ζ) oraz IRS-1 (Tanokashira i wsp., 2018) czy też oddziaływania na szlaki sygnałowe zależne od CREB/BDNF (*cAMP response element binding / brain-derived neurotrophic factor*) lub Akt/GSK3 (*protein kinase B / glycogen synthase kinase 3*), (Keshavarzi i wsp., 2019).

Wykazano, że działanie przeciwzapalne metforminy dotyczy takich struktur mózgu, jak kora przedczołowa, przysadka mózgowa, podwzgórze, mózdzek i hipokamp (Łabuzek i wsp., 2010), a więc obszarów mózgu odpowiedzialnych m.in. za funkcje poznawcze, i może być uznawane za jeden z mechanizmów tłumaczących skuteczność tego leku w terapii chorób neurodegeneracyjnych (Markowicz-Piasecka i wsp., 2017).

Wyniki powyższych badań sugerują, że w grupie pacjentów geriatrycznych metformina może być rozważana jako obiecująca strategia wzmacniająca konwencjonalne formy farmakoterapii depresji u pacjentów ze współistniejącą CT2 z uwagi nie tylko na częste współwystępowanie zaburzeń metabolicznych i nastroju, ale także ze względu na potencjalne – spowalniające procesy starzenia się mózgu – działanie neuroprotekcyjne.

Leki inkretynowe

Obecnie w farmakoterapii CT2 zastosowanie znalazły również tzw. leki inkretynowe, tj. analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), wielofunkcyjnej egzopeptydazy odpowiedzialnej m.in. za rozkład endogennego GLP-1, budzące obecnie duże nadzieje wśród klinicystów, tak ze względu na wielokierunkowe efekty farmakodynamiczne, jak i z uwagi na zmniejszanie śmiertelności w tej grupie chorych (Kristensen i wsp., 2020; Liu i wsp., 2019). W odniesieniu do depresji wykazano, że zwiększona aktywność DPP-4 pozytywnie koreluje z wynikami testu PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) oraz nasileniem depresji u chorych z CT2 (Zheng i wsp., 2017). W retrospektywnych, kohortowych badaniach przeprowadzonych w dużej grupie chorych z CT2 zaobserwowano, iż przewlekłe (minimum przez 30 dni) stosowanie inhibitorów DPP-4 może obniżyć ryzyko występowania depresji (Akimoto i wsp., 2019). Uważa się, że leki te, odpowiedzialne za hamowanie rozkładu GLP-1, pośrednio zwiększają aktywację neuronalnych receptorów dla tego peptydu (GLP-1R), łatwo przekraczającego barierę krew-mózg

(Hunter i Hölscher, 2012). GLP-1R znaleziono bowiem nie tylko w obszarach mózgu odpowiedzialnych za równowagę energetyczną, ale także w tych zaangażowanych w regulację nastroju i emocji (ciało migdałowe, hipokamp, jądra szwu), (Heppner i wsp., 2015). Pobudzenie ośrodkowych receptorów GLP-1 jest związane z ich działaniem neuroprotekcynym w schorzeniach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimer (Athauda i Foltynie, 2016). Manaye i wsp. (2005) wykazali występowanie procesów neurodegeneracyjnych w przebiegu ciężkiej depresji. Pozwala to przypuszczać, że stosowanie inhibitorów DPP-4 lub analogów GLP-1 oraz powiązana z tym aktywacja receptorów GLP-1 w mózgu może odgrywać potencjalne znaczenie w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia depresji u pacjentów geriatrycznych z CT2. Niezwykle ciekawych informacji na temat ośrodkowego modulowania emocji i objawów depresji przez analogi GLP-1 dostarczyły badania na zwierzętach doświadczalnych przeprowadzonych przez Anderberg i wsp. (2016), w których zaobserwowano rozbieżne efekty zależne od czasu stosowania tych leków u szczurów. Zauważono bowiem, że jednorazowe podanie eksenedyny-4, agonisty GLP-1R, powodowało wzrost lęku, prawdopodobnie w mechanizmie serotoninino-zależnym w obrębie ciała migdałowego, podczas gdy przewlekła stymulacja tych receptorów zmniejszała prodepresyjne zachowanie badanych zwierząt. Z kolei w badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów z CT2 testowanych na obecność zaburzeń depresyjnych za pomocą skali HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) wykazano, że 6-miesięczne stosowanie eksenatydylu było związane z uzyskaniem niższego wyniku w tym kwestionariuszu w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali insulinę (Grant i wsp., 2011). Ponadto zaobserwowano, iż analogi GLP-1 mogą zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia takich działań niepożądanych leków antydepresyjnych i innych leków przeciwpsychotycznych, jak otyłość czy hiperlipidemia (Sharma i wsp., 2015). Z kolei w populacyjnych badaniach kohortowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii nie stwierdzono istotnego wpływu terapii inkretynowych na nasilenie objawów depresji (Gamble i wsp., 2018). Niemniej wydaje się, że stosowanie analogów GLP-1 lub inhibitorów DPP-4 u pacjentów w podeszłym wieku ze współwystępującą cukrzycą i depresją, może być skuteczną strategią mającą na celu zmniejszenie ryzyka i nasilenia objawów zaburzeń depresyjnych.

Wybrane grupy leków stosowane w terapii chorób układu krążenia a depresja

Spośród leków stosowanych w terapii schorzeń układu krążenia wybrano dwie najczęściej stosowane grupy leków charakteryzujące się odmiennym wpływem na ryzyko i nasilenie depresji.

Beta-blokery

Szerokie zastosowanie beta-blokerów (BB) w farmakoterapii chorób układu krążenia sprawia, że ryzyko pojawienia się działań niepożądanych, w tym również ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stanowi istotny czynnik wpływający na dobór leków dla pacjentów w wieku podeszłym (Mann, 2017; Verbeek i wsp., 2011).

Wśród dość zróżnicowanej pod względem właściwości farmakodynamicznych i fizykochemicznych grupy BB tylko te charakteryzujące się wysoką lipofilnością (np. wysoce lipofilne: propranolol, metoprolol; średnio lipofilne: karwedilol, bisoprolol; nisko lipofilny nebiwolol) łatwo przechodzą do OUN, co może prowadzić do pojawienia się ośrodkowych efektów, tj. zaburzenia snu, zmęczenia, spowolnienia czy obniżenia nastroju, a nawet depresji (Sinha i wsp., 2006; Verbeek i wsp., 2011). W badaniach przeprowadzonych w grupie starszych pacjentów (66–85 lat) z NT wykazano, że pacjenci przyjmujący lipofilne BB znacznie częściej uzyskiwali wyniki oznaczające umiarkowane obniżenie nastroju (4–9 punktów) w kwestionariuszu PHQ-9 w porównaniu z pacjentami, którym leków tych nie podawano (Ringoir i wsp., 2014.). Co więcej, nawet niskie dobowe dawki BB (metoprolol w dawce 25 mg) mogą wywołać obniżenie nastroju u osób starszych (Ahmed i wsp., 2010). Jednak coraz częściej pojawiają się dane, które nie potwierdzają wpływu BB na rozwój depresji (Lvijendijk i wsp., 2011) nawet w populacji geriatrycznej (van Melle i wsp., 2006; Peters i wsp., 2020). Podobnie Ranchord i wsp. (2016) wykazali, że inicjowanie terapii BB u pacjentów po przebytym zawale serca nie jest związane z obniżeniem nastroju. Zatem wydaje się, że często konieczne stosowanie BB u pacjentów w wieku podeszłym jest możliwe pomimo pewnych obaw związanych z możliwością potencjalnego wystąpienia u takich pacjentów zaburzeń depresyjnych.

Leki wpływające na układ RAA

Równie często jak BB w terapii schorzeń układu krążenia stosuje się leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), szczególnie w grupie chorych ze współistniejącą cukrzycą (Ma i wsp., 2010). Obecnie sugeruje się, że układ renina-angiotensyna (RA) może być zaangażowany w patogenezę depresji, zwłaszcza ze względu na działanie angiotensyny II (AT-II). Zauważono bowiem, że blokowanie RA z wykorzystaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny II (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE-I) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (*angiotensin receptor blockers*, ARB) może przynieść korzystne efekty przeciwdepresyjne (Gong i wsp., 2019; Vian i wsp., 2017). Wśród mechanizmów łączących układ RA z depresją wymienia się aktywację procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego (de Souza Gomes i wsp., 2015), obecność specyficznego, zwiększającego wrażliwość na

AT-II, genotypu receptora dla angiotensyny (Saab i wsp., 2007), polimorfizm genu ACE indukujący mniejszą jego aktywność (Fan i wsp., 2018), czy też nadmierną aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (Pavlatou i wsp., 2008).

Badania przeprowadzone w dużej grupie pacjentów z NT (Boal i wsp., 2016) wykazały skuteczność tak ACE-I, jak i ARB w zmniejszaniu ryzyka rozwoju depresji. Podobnie metaanaliza (Vian i wsp., 2017) obejmująca rozległy obszar czasowy (1974–2017) sugeruje potencjalne przeciwdepresyjne działanie obu grup leków. Z kolei w dużym, retrospektywnym badaniu kohortowym (Cao i wsp., 2019) wykazano odmienne efekty dla ACE-I i ARB. Mianowicie, częstotliwość występowania depresji była istotnie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących ACE-I w porównaniu z tymi, których leczono ARB. Autorzy wskazują na różnice w wywieranych efektach farmakodynamicznych, tj. hamowanie syntezy AT-II vs. blokiowanie receptora AT1 (AT1R), jako przyczynę odmiennych efektów wywieranych przez te leki. Wskazują także na potencjalną rolę receptora AT2 (AT2R) zlokalizowanego w obszarach mózgu zaangażowanych w regulację nastroju (Jackson i wsp., 2018) w mediowaniu zależnych od ARB efektów. W badaniach, które przeprowadzili Lenart i wsp. (2019), wykazano, że blokowanie AT1R w hipokampie jest związane z działaniem neuroprotektynnym i przeciwdepresyjnym w mechanizmie zwiększania ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Podsumowując, stosowanie leków blokujących układ RA zmniejsza ryzyko wystąpienia czy nasilenia objawów depresji, przy czym bardziej obiecujące pod tym względem wydają się ARB.

Wnioski

Częste współwystępowanie chorób somatycznych z depresją w populacji pacjentów geriatrycznych sprawia z jednej strony, że wśród czynników decydujących o wyborze leku należy uwzględniać ich wpływ na ryzyko wystąpienia i progresję objawów psychiatrycznych (insulina, wysoce lipofilne BB). Z drugiej strony, potencjalne antydepresyjne efekty wywierane przez leki zarezerwowane do leczenia schorzeń organicznych (metformina, leki inkretynowe, leki blokujące układ RAA) stanowią obiecującą możliwość zapobiegania rozwojowi zaburzeń nastroju czy też wzmacniania działania leków przeciwdepresyjnych. Należy także podkreślić występowanie działania neuroprotektynnego powyższych grup leków, co wydaje się szczególnie istotne w odniesieniu do procesu starzenia się mózgu i zaburzeń poznawczych występujących u pacjentów w wieku podeszłym. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: DS – conceptual work, literature search, preparation of the article (the author's involvement: 50%) / koncepcja pracy, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie artykułu (procentowy udział: 50%); KM – participation in the analysis of information resulting from the literature review, participation in editing of the work (the author's involvement: 5%) / udział w analizie informacji wynikającej z przeglądu piśmiennictwa, udział w redakcji pracy (procentowy udział: 5%); MH – discussion on the concept of the work, participation in final editing of the work (the author's involvement: 10%) / dyskusja nad koncepcją pracy, udział w ostatecznej redakcji pracy (procentowy udział: 10%); PŁM – participation in the analysis of information resulting from the literature review (the author's involvement: 5%) / udział w analizie informacji wynikającej z przeglądu piśmiennictwa (procentowy udział: 5%); HW – conceptual work, final editing of the article (the author's involvement: 30%) / koncepcja pracy, ostateczna redakcja artykułu (procentowy udział: 30%)

References / Piśmiennictwo

- Ahmed AI, van Mierlo PJ, Jansen PA. Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32(6): 646.e5-7.
- Akimoto H, Tezuka K, Nishida Y, Nakayama T, Takahashi Y, Asai S. Association between use of oral hypoglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and risk of depression: A retrospective cohort study. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7(6): e00536.
- Anderberg R, Richard J, Hansson C, Nissbrandt H, Bergquist F, Skibicka K. GLP-1 Is Both Anxiogenic and Antidepressant; Divergent Effects of Acute and Chronic GLP-1 on Emotionality. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 54-66.
- Athauda D, Foltyniec T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 2016; 21(5): 802-818.
- Aziz R, Steffens DC. What are the causes of late-life depression? *Psychiatr Clin North Am* 2013; 36(4): 497-516.
- Bai X, Liu Z, Li Z, Yan D. The association between insulin therapy and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8(11): e020062.
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther* 2012; 136(1): 82-93.
- Berge LI, Riise T, Tell GS, Iversen MM, Østbye T, Lund A, Knudsen AK. Depression in persons with diabetes by age and anti-diabetic treatment: a cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127161.
- Boal AH, Smith DJ, McCallum L, Muir S, Touyz RM, Dominiczak AF *et al.* Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. *Hypertension* 2016; 68(5): 1132-1138.
- Cao YY, Xiang X, Song J, Tian YH, Wang MY, Wang XW *et al.* Distinct effects of antihypertensives on depression in the real-world setting. A retrospective cohort study. *J Affect Disord* 2019; 259: 386-391.
- Cha DS, Best MW, Bowie CR, Gallaugh LA, Woldeyohannes HO, Soczynska JK *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating the effect of intranasal insulin on cognition and mood in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017; 210: 57-65.
- Chen F, Wei G, Wang Y, Liu T, Huang T, Wei Q *et al.* Risk factors for depression in elderly diabetic patients and the effect of metformin on the condition. *BMC Public Health* 2019; 19:1063.
- Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte DJr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998; 50(1): 164-168.
- Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Stennis Watson G, Claxton A *et al.* Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012; 69(1): 29-38.
- De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP *et al.* Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(6): 1971-1976.
- Department of Economic and Social Affairs, United Nations. World Population Prospects: the 2019 Revision; <https://population.un.org/wpp/> (last accessed on 28.02.2020).
- Diabetes Poland. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetes* 2020; 9, 1.
- Fan M, Cao T, Feng Y, Su M, Lin J, Ran MS *et al.* D allele of insertion/deletion polymorphism at angiotensin-converting enzyme gene is associated with reduced prevalence and severity of depression among Chinese adolescents at early stage after Wenchuan earthquake. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018; 22(2): 136-142.
- Forlani C, Morri M, Ferrari B, Dalmonte E, Menchetti M, De Ronchi D *et al.* Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22(4): 370-380.
- Gamble JM, Chibrikov E, Midodzi WK, Twells LK, Majumdar SR. Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2018; 8(10): e023830.
- Gong X, Hu H, Qiao Y, Xu P, Yang M, Dang R *et al.* The Involvement of Renin-Angiotensin System in Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Changes, Neuroinflammation, and Disturbed Insulin Signaling. *Front Pharmacol* 2019; 10: 318.
- Grant P, Lipscomb D, Quin J. Psychological and quality of life changes in patients using GLP-1 analogues. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2011; 25: 244-246.
- Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KE, Wilson SP, Wilson MA, Reagan LP. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res* 2011; 222(1): 230-235.
- Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, Wrihten SA, Green AJ, Wilson SP. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes* 2015; 64(11): 3927-3936.

25. Guo M, Mi J, Jiang QM, Tang YY, Tian G, Wang B. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2014; 41(9): 650-656.
26. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 275-282.
27. Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci* 2008; 9(3): S5.
28. He L, Sabet A, Djedjos S, Miller R, Sun X, Hussain MA *et al.* Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137: 635-646.
29. Heppner KM, Kirigiti M, Secher A, Paulsen SJ, Buckingham R, Pyke C *et al.* Expression and distribution of glucagon-like peptide-1 receptor mRNA, protein and binding in the male nonhuman primate (*Macaca mulatta*) brain. *Endocrinology* 2015; 156(1): 255-267.
30. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 2012; 13: 33.
31. Iversen MM, Nefs G, Tell GS, Espehaug B, Midthjell K, Graue M *et al.* Anxiety, depression and timing of insulin treatment among people with type 2 diabetes: Nine-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *J Psychosom Res* 2015; 79(4): 309-315.
32. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3): 876.
33. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, Stewart DD, Lavange L, Ray N *et al.* Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170(9): 1032-1040.
34. Keshavarzi S, Kermanshahi S, Karami L, Motaghinejad M, Motevalian M, Sadr S. Protective role of metformin against methamphetamine induced anxiety, depression, cognition impairment and neurodegeneration in rat: The role of CREB/BDNF and Akt/GSK3 signaling pathways. *Neurotoxicology* 2019; 72: 74-84.
35. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg S *et al.* Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(11): 3463-3468.
36. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar; 8(3): e2]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10): 776-785.
37. Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, Bielecka A, Liber S, Okopień B. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 956-965.
38. Lenart L, Balogh DB, Lenart N, Barczy A, Hosszu A, Farkas T *et al.* Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signalling. *Diabetologia* 2019; 62(8): 1501-1513.
39. Liu D, Jin B, Chen W, Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20(1): 15.
40. Lvijendijk HJ, van den Berg JF, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BHC. β -Blockers and the Risk of Incident Depression in the Elderly. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(1): 45-50.
41. Lyra E, Silva NM, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Front Psychiatry* 2019; 10: 57.
42. Ma TKW, Kam KKH, Yan BP and Lam Y. Renin-angiotensin-aldosterone System Blockade for Cardiovascular Diseases: Current Status. *British Journal of Pharmacology* 2010; 160: 1273-1292.
43. Manaye KF, Lei DL, Tizabi Y, Dávila-García MI, Mouton PR, Kelly PH. Selective neuron loss in the paraventricular nucleus of hypothalamus in patients suffering from major depression and bipolar disorder. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 224-229.
44. Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(1): 54-65.
45. Mansur RB, Fries GR, Subramaniapillai M, Frangou S, De Felice FG, Rasgon N *et al.* Expression of dopamine signaling genes in the post-mortem brain of individuals with mental illnesses is moderated by body mass index and mediated by insulin signaling genes. *J Psychiatr Res* 2018; 107: 128-135.
46. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm Res* 2017; 34(12): 2614-2627.
47. Marks DR, Tucker K, Cavallin MA, Mast TG, Fadool DA. Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J Neurosci* 2009; 29(20): 6734-6751.
48. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17(230).
49. van Melle JP, Verbeek DE, van den Berg MP, Ormel J, van der Linde MR, de Jonge P. Beta-blockers and depression after myocardial infarction: a multicenter prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2209-2214.
50. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Hill Golden S. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383-2390.
51. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 2480-2486.
52. Pavlatou MG, Mastorakos G, Lekakis I, Liatis S, Vamvakou G, Zoumakis E *et al.* Chronic administration of an angiotensin II receptor antagonist resets the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and improves the affect of patients with diabetes mellitus type 2: preliminary results. *Stress* 2008; 11(1): 62-72.
53. Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H *et al.* Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020; 94(3): e267-e281.
54. Petrak F, Herpertz S, Stridde E, Pfützner A. Psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients regarding oral antidiabetes treatment, subcutaneous insulin injections, or inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(8): 703-711.
55. Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Effects of metformin on learning and

- memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. *Life Sci* 2012; 91(11-12): 409-414.
56. Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, Veniaminova E, Demchenko A, Lyundup A *et al.* Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2018; 24(9): 763-774.
 57. Ranchord AM, Spertus JA, Buchanan DM, Gosch KL, Chan PS. Initiation of beta-blocker therapy and depression after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 174: 37-42.
 58. Rhea EM, Banks WA. Role of the Blood-Brain Barrier in Central Nervous System Insulin Resistance. *Front Neurosci* 2019; 13: 521.
 59. Ribe EM, Lovestone S. Insulin signalling in Alzheimer's disease and diabetes: From epidemiology to molecular links. *J Intern Med* 2016; 280(5): 430-442.
 60. Ringoir L, Pedersen SS, Widdershoven JWMG, Pouwer F, Keyzer JML, Romeijnders AC, Pop VJM. Beta-blockers and Depression in Elderly Hypertension Patients in Primary Care. *Fam Med* 2014; 46(6):447-453.
 61. Ruegsegger GN, Manjunatha S, Summer P, Gopala S, Zabeilski P, Dasari S *et al.* Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: a potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J* 2019; 33(3): 4458-4472 (a).
 62. Ruegsegger GN, Vanderboom PM, Dasari S, Klaus KA, Kabiraj P, McCarthy CB *et al.* Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain. *JCI Insight* 2019; 4(18): e130681 (b).
 63. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, Mfarrej B, El-Moalem H, Ingram MJ. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(5): 1113-1118.
 64. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, San Andrés-Rebollo FJ, Cárdenas-Valladolid J, Abánades-Herranz J, Carrillo de Santa Pau E *et al.* Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (the DIADEMA Study): results from the MADIABETES cohort. *BMJ Open* 2018; 8(9): e020768.
 65. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013; 35: 75-83.
 66. Sharma AN, Ligade SS, Sharma JN, Shukla P, Elased KM, Lucot JB. GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses long-term atypical antipsychotic treatment associated behavioral depression and metabolic abnormalities in rats. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 519-527.
 67. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A *et al.* Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc.* 2012; 13(6): 497-502.
 68. Sinha S, Goldstein M, Penrod J, Hochman T, Kamran M, Tenner C *et al.* Brief Report: Beta-Blocker Use Among Veterans With Systolic Heart Failure. *J Gen Intern Med* 2006; 21(12): 1306-1309.
 69. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, Skoog I, Fratiglioni L, Wang HX. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord* 2017; 221: 123-131.
 70. de Souza Gomes JA, de Souza GC, Berk M, Cavalcante LM, de Sousa GC, Budni J *et al.* Antimanic-like activity of candesartan in mice: Possible involvement of antioxidant, anti-inflammatory and neurotrophic mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(11): 2086-2097.
 71. Surwit RS, van Tilburg MA, Parekh PI, Lane JD, Feinglos MN. Treatment regimen determines the relationship between depression and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(1): 78-80.
 72. Tabák AG, Akbaraly TN, Batty GD, Kivimäki M. Depression and type 2 diabetes: a causal association? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 236-245.
 73. Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Kashiwada M, Takeuchi H *et al.* Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1 [published correction appears in *FEBS Open Bio.* 2018 Oct 22; 8(11): 1882-1883]. *FEBS Open Bio.* 2018; 8(7): 1104-1118.
 74. Verbeek DEP, van Riezen J, de Boer RA, van Melle J, de Jonge P. A Review on the Putative Association Between Beta-Blockers and Depression. *Heart Fail Clin* 2011; 7(1): 89-99.
 75. Vian J, Pereira C, Chavarria V, Köhler C, Stubbs B, Quevedo J *et al.* The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Medicine* 2017; 15: 144.
 76. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, Jo B, Espinoza SE. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2017; 31: 679-686.
 77. Wang F, Wang S, Zong QQ, Zhang Q, Ng CH, Ungvari GS *et al.* Prevalence of comorbid major depressive disorder in Type 2 diabetes: a meta-analysis of comparative and epidemiological studies. *Diabet Med.* 2019; 36(8): 961-969.
 78. Wiczorowska-Tobis K. Specyfika pacjenta starszego. W: *Fizjoterapia w geriatrici. Wiczorowska-Tobis K, Kostka T (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011, 18-28.*
 79. Yarchoan M, Toledo JB, Lee EB, Arvanitakis Z, Kazi H, Han LY *et al.* Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta Neuropathol* 2014; 128(5): 679-689.
 80. Zemdegs J, Martin H, Pintana H, Bullich S, Manta S, Marqués MA *et al.* Metformin Promotes Anxiolytic and Antidepressant-Like Responses in Insulin-Resistant Mice by Decreasing Circulating Branched-Chain Amino Acids. *J Neurosci* 2019; 39(30): 5935-5948.
 81. Zheng T, Qin L, Chen B, Hu X, Zhang X, Liu Y *et al.* Plasma Dipeptidyl Peptidase-4 Activity, a Novel Biomarker or Even a Possible Therapeutic Target for Depression in Type 2 Diabetic Patients: Results from a Cross-Sectional Study in China. *Psychother Psychosom* 2017; 86(4): 254-256.
 82. Zuliani I, Urbinati C, Valenti D, Quattrini MC, Medici V, Cosentino L *et al.* The Anti-Diabetic Drug Metformin Rescues Aberrant Mitochondrial Activity and Restrains Oxidative Stress in a Female Mouse Model of Rett Syndrome. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1669.

Why do patients not follow therapeutic recommendations?

Dlaczego pacjenci nie przestrzegają zaleceń terapeutycznych?

Anna Jopowicz¹, Agnieszka Piechal^{1, 2}, Iwona Kurkowska-Jastrzębska¹

1 2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw

2 Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Centre Preclinical Research and Technology CePT

ABSTRACT

Objectives. Adherence to medical prescriptions is a basic determinant of treatment success. Failure to comply with this rule is a serious problem that affects not only the patient but also the health care system. Non-adherence to medical treatment changes the course of the disease, can lead to deterioration of health or even death; also, it contributes to the increase in healthcare costs.

Literature review. Compliance with medical recommendations is influenced by many factors, which can be divided into factors dependent on the patient, healthcare

provider and healthcare system, socioeconomic situation, and certain interactions between them.

Conclusions. In order to improve the compliance with medical recommendations, it is important to identify specific barriers for each patient and to adopt appropriate techniques to overcome them. Compliance with medical recommendations is improved with good cooperation between the doctor and the patient.

STRESZCZENIE

Cel. Przestrzeganie zaleceń lekarskich jest podstawowym wyznacznikiem sukcesu leczenia. Nieprzestrzeganie tej zasady stanowi poważny problem, który wpływa nie tylko na pacjenta, ale także na system opieki zdrowotnej. Nieprzyjmowanie leków przez pacjentów zmienia przebieg choroby, może prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia, a nawet śmierci, ponadto przyczynia się do wzrostu kosztów opieki zdrowotnej.

Przegląd piśmiennictwa. Na przestrzeganie zaleceń lekarskich wpływa wiele czynników, które można podzielić na czynniki zależne od pacjenta, świadczeniodawcy i systemu opieki zdrowotnej, sytuacji socjoekonomicznej, oraz interakcji między nimi.

Wnioski. W celu poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich warto określić konkretne bariery dla każdego pacjenta i zastosować odpowiednie techniki w celu ich przezwyciężenia. Przestrzeganie zaleceń lekarskich ulega poprawie przy dobrej współpracy lekarza z pacjentem.



Received: 17.06.2020

Accepted: 28.10.2020

KEYWORDS

- compliance with medical recommendations
- taking medicines
- compliance
- adherence

SŁOWA KLUCZOWE

- przestrzeganie zaleceń lekarskich
- przyjmowanie leków
- compliance
- adherence

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka Piechal
2nd Department of Neurology
Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw
9 Sobieskiego Str., 02-957 Warsaw, Poland
email: apiechal@wum.edu.pl

Introduction

The issue of non-adherence to medication recommendations has been addressed as early as during the time of Hippocrates, and Hippocrates himself drew attention to patients who often do not admit to taking their prescribed medication irregularly (Brown & Bussell, 2011; Burnier, 2019; Osterberg & Blaschke, 2005). The implementation of Hippocrates' postulate to improve cooperation between the physician and the patient has left much to be desired for over 2,000 years, and non-adherence to medical recommendations is still an ongoing problem that affects both acute and chronic illnesses (Brown & Bussell, 2011). Since then, thousands of studies have been published on the factors that influence patients' behaviours regarding medication adherence and the evaluation of interventions to improve it (Jimmy & Jose, 2011).

Over the past 20 years, more than 70,000 articles on medication adherence have been published in the PubMed database. This paper aims to review the literature from 2000 to 2020 on medication adherence in patients treated for a variety of conditions, to provide an overview of the terms for medication adherence, forms of non-adherence, and to assess factors affecting medication adherence.

In 2005, WHO (World Health Organization) issued a report summarising knowledge about medication adherence. According to this report, lack of adherence to medical recommendations primarily affects people with chronic diseases and prevents patients from achieving adequate treatment efficacy (Horne *et al.*, 2005).

Assessing medication adherence in patients with chronic diseases is difficult. Currently, there are no effective and objective methods to check the extent to which a patient adheres to therapy. Research is often conducted within a specific time frame, so that the results may not reflect the actual behaviour of patients (Eatock & Baker, 2007).

It has been shown that increasing adherence to prescribed therapy can have a much greater impact on improving population health than any modification of existing treatment (Horne *et al.*, 2005).

Definitions describing medication adherence

Medication adherence involves a range of patient behaviours, including attending regular follow-up appointments, taking the medication regularly, and leading an appropriate lifestyle if required. Although most research focuses on adherence to following doctor's recommendations on taking medication, physician recommendations also include numerous health-related behaviours that go beyond taking prescribed medications. These include regular attendance at medical appointments, filling prescriptions, carrying out recommended vaccinations,

taking care of personal hygiene, and eliminating behaviours, such as smoking, risky sexual behaviour, unhealthy diet, and insufficient physical activity (WHO, 2005).

Several terms describing adherence to medical recommendations appear in scientific papers addressing this issue (Cramer *et al.*, 2008; Eatock & Baker, 2007; Manmohan *et al.*, 2012), which unfortunately do not have accurate equivalents in Polish, i.e.:

- compliance,
- adherence,
- concordance,
- persistence.

Compliance, as defined by Haynes in 1979, is the degree to which a patient's behaviour regarding taking a medication, following a diet and implementing lifestyle changes, is consistent with medical recommendations (Eatock & Baker, 2007; Horne *et al.*, 2005). The term "compliance" is increasingly being replaced by **adherence**, which in medicine refers to the extent to which a patient's behaviour coincides with the physician's approved recommendations (Eatock & Baker, 2007; Horne *et al.*, 2005; Osterberg & Blaschke, 2005). This term has been adopted as an alternative term to **compliance**; it takes into account the active role of the patient in the therapeutic process and indicates that the treatment plan is based on a mutual agreement or arrangement between the patient and the physician (Horne *et al.*, 2005).

Concordance is a relatively new term, used mainly in the UK. It means conformity, unity, the need for mutual understanding, and good communication between the physician and the patient when making therapeutic decisions. This concept describes the extent to which a patient honours his or her agreement with a physician to adhere to treatment recommendations (Eatock & Baker, 2007; Horne *et al.*, 2005). **Persistence** means sustaining therapy over time, i.e. no break in therapy due to improvement, deterioration, or intolerance of the preparation (Cramer *et al.*, 2008).

Adherence to therapeutic recommendations worldwide

All the terms mentioned above have similar meanings and emphasise how important medication adherence is in the treatment process (Jin *et al.*, 2008). The patient's inability to comply with medical recommendations reduces the effectiveness of treatment, worsens the prognosis, and carries an enormous economic burden.

It is widely believed that adherence to medical recommendations presents significantly better in patients with acute than chronic illnesses (Osterberg & Blaschke, 2005). Chronic disease therapy involves long-term medication, but approximately 50% of patients do not take medications according to prescribed regimens (Brown & Bussell, 2011). A 2001 review of 76 medical studies

on various chronic diseases found that the problem of non-adherence to medical recommendations was widespread and did not depend on health status. On average, medication adherence ranged from 51% to 80% of patients, depending on medication dosage and the method by which medication adherence was measured (Claxton *et al.*, 2001). Several studies conducted to date in this area show that in developed countries, only about 50% of patients with chronic diseases adhere to medical recommendations (Haynes, 2001). In developing countries, due to poor access to health care, the rate of non-adherence to medical advice is even higher (WHO, 2005). For example, in China, Gambia, and Seychelles, only 43%, 27% and 26% of patients with hypertension, respectively, adhere to the prescribed antihypertensive medicines dosing regimen (Bovet *et al.*, 2002; Graves, 2000; Guo *et al.*, 2001; van der Sande *et al.*, 2000). In developed countries, such as the United States, 51% of patients treated for hypertension adhere to the prescribed therapy (*Critical overview...*, 2000). Data on patients with depression indicate that between 10% and 60% of patients adhere to medical recommendations (Bollini *et al.*, 2006; De Las Cuevas, 2017). In a group of diabetic patients with depressive symptoms, as many as 75% admitted to missing a scheduled dose of medication, and 70% of patients did not take their medication at regular times (Ciebiada *et al.*, 2017). In Australia, only 43% of patients with asthma took the medication as prescribed by their doctor and only 28% used medication prescribed for the prevention of asthma attacks (Reid *et al.*, 2000).

Data on adherence to therapeutic recommendations by Polish patients can be a cause for great concern. In the study assessing medication adherence in a group of 60,000 Polish patients with chronic diseases using the MMAS questionnaire, non-adherence (in a form of incorrect implementation of the therapy) was found in more than 83% of patients (Kardas, 2011). Polish patients also lack persistence in treatment. The analysis of prescriptions issued for inhaled drugs in Poland showed that at the end of the one-year observation period the continuation of treatment with inhaled drugs did not exceed 21% in patients with chronic obstructive pulmonary disease and 13% in patients with bronchial asthma (Kardas *et al.*, 2012).

Significantly better medication adherence was shown by Wasilewski *et al.* (2014) in 55 heart transplant patients. In self-assessment of medication adherence, the subjects rated themselves at a mean of 8.49 ± 1.33 (on a scale of 0 to 10). Adherence scores correlated with the level of motivation in the study patients.

In turn, the study of Friemann and Wciórka (2013) of 103 patients with a diagnosis of schizophrenia and schizoaffective disorder showed that the degree of adherence varies depending on whether we are considering the view of the respondents themselves or that of the clinician. The percentage of adherence was 45.6% when assessed with the POP scale (patient's self-rating) and

only 20.4% when assessed with the 7-point POK scale (clinician's rating).

Forms of non-adherence to medical recommendations

Non-adherence to medical recommendations can result from many different causes and take many different forms. The most common errors made in prescribed therapy include the following (Jin *et al.*, 2008):

- failure to purchase prescribed medications,
- taking the wrong dose of medication,
- taking medication at wrong intervals,
- increasing or decreasing the frequency of doses,
- discontinuing treatment without consulting the doctor,
- late diagnostics,
- irregular attendance at appointments,
- the so-called "drug holiday," which means that the patient stops the therapy for a while and then takes the drugs again,
- "white coat adherence," which means that patients only follow the recommendations before their upcoming appointment.

Factors influencing medication adherence

The process of medication adherence begins with the patient attending a medical appointment, then continues with the purchase of prescribed medications, the patient taking medications according to the prescribed regimen, and in some cases through lifestyle modification (WHO, 2005; Skóra, 2012).

Recognition of non-adherence to medication is often not easy, and interventions to improve adherence are rarely successful (Osterberg & Blaschke, 2005). In addition, current methods to improve medication adherence are mostly complex, labour intensive, and not always effective (Eatock & Baker, 2007; McDonald *et al.*, 2002).

Non-adherence can be intentional (this involves factors, such as the patient's own expectations of treatment, side effects, and lifestyle choices) or unintentional, where patients fail to follow medical recommendations due to forgetfulness, misunderstanding, or uncertainty about clinicians' recommendations (Asadi-Pooya, 2005; Sweileh *et al.*, 2011).

The common belief that patients alone are responsible for medication adherence is misguided and ignores other important factors that influence patient behaviour and the ability to adhere to medication recommendations. The reasons for non-adherence to medication are often complex and caused by several different factors interacting with each other.

These can be divided into the following groups (Brown & Bussell, 2011; WHO, 2005; Skóra, 2012):

- socio-economic factors,
- factors related to medical personnel,

- disease-related factors,
- treatment-related factors,
- patient-related factors.

More broadly, these factors can be divided into three groups (Brown & Bussell, 2011):

- patient-related factors,
- physician-related factors,
- factors related to the health care system.

Social and economic factors

Low socioeconomic status (poverty, illiteracy, low education level, unemployment, lack of social support, unstable living conditions) increases the risk of non-adherence to medical recommendations.

The cost of therapy is a key issue in medication adherence, especially among patients with chronic diseases where the duration of treatment may be lifelong. For these patients, health care expenses are often a sizeable portion of the cost of living.

Understanding, knowledge, and awareness related to the disease and treatment from those close to the patient are also very important for a positive treatment process. Lack of support from family and society contributes to non-adherence to medication in every age group (Brown & Bussell, 2011).

Factors related to the health care system

There are many factors related to the health care system that have a negative impact on medication adherence. These include difficult access to health services, long waiting times for appointments, difficulty in obtaining prescriptions, underdeveloped health services, poor health insurance system, poor distribution of medicines, lack of knowledge and training on chronic diseases for health care professionals, overworked health care providers, short duration of medical appointments, poor performance of the patient education system, difficulty in ensuring continuity of treatment, and lack of knowledge on the consequences of non-adherence to medical recommendations and methods to positively influence medication adherence (Jin *et al.*, 2008; WHO, 2005).

The organisation of the therapeutic process (time spent with the physician, continuity of care provided by the physician, physician-patient communication style) is much more important in patients' adherence with medical recommendations than socio-demographic variables (gender, marital status, age, education level, and health status) (Kraft *et al.*, 2015).

Factors related to the patient's health status

Factors related to a patient's health status often depend on the type and course of the disease and the impact the

disease has on the individual patient. Patients adhere better to medical recommendations for acute illnesses than for chronic illnesses (Jin *et al.*, 2008).

At the same time, it has been shown that for chronic diseases, medication adherence is worse at the beginning of therapy and improves with disease duration. This is argued by the patient's coming to terms with the disease and the need for long-term treatment. In contrast, other studies have shown that persistence in medication adherence among patients with chronic diseases is unfortunately poor and weakens most after the first six months of treatment (Osterberg and Blaschke, 2005).

In patients with chronic diseases, a noticeable improvement in health status following treatment reduces the risk of non-adherence to medication (Jin *et al.*, 2008; WHO, 2005).

A study published by McGrady *et al.* noted that among patients with neoplastic disease, non-adherence to medical recommendations affected 21–60% of patients and was associated with factors such as knowledge of the disease, awareness of the benefits of the treatment and possible side effects, and the patient's emotional state (McGrady *et al.*, 2019).

Factors related to therapy

There are many therapy-related factors that affect medication adherence. The most relevant are those related to the complexity of the treatment regimen, duration of therapy, and route of drug administration.

The use of medications with an uncomplicated route of administration has been shown to increase the likelihood of medication adherence. The higher the total number of doses and tablets taken per day, the higher the risk of non-adherence (Jin *et al.*, 2008). At the same time, a lower frequency of drug dosing is a significant factor in improving medication adherence (Eatock & Baker, 2007). Simplified dosage regimen and oral, liquid forms of the drug with pleasant taste are particularly important in paediatric patients (Krzysik & Wiela-Hojeńska, 2015).

Available research indicates that non-adherence to medication increases as the frequency of prescribed doses increases. Analyses have shown that patients with chronic diseases who take one dose of medication per day are better at adhering to medication. At the same time, the risk of non-adherence increases as the number of doses per day increases (Coleman *et al.*, 2012). Another problem causing poor medication adherence is the occurrence of side effects. It is estimated that in approximately 25% of patients, side effects prevent effective doses from being achieved, may cause early discontinuation of therapy, and have a negative impact on medication adherence. Adverse effects can cause physical discomfort, raise concerns about the efficacy of treatment, and reduce trust in doctors, ultimately causing patients to

stop taking the prescribed medication (Jin *et al.*, 2008; Perucca & Gilliam, 2012).

Non-adherence to medication due to adverse events is referred to as “rational non-adherence” (Brown & Bussell, 2011). Garner defines it as “the cessation of a prescribed therapy because of concern for, or the presence of, medication side effects” and states that rational non-adherence to medical recommendations “is nearly impossible to circumvent if a patient’s specific side-effect concerns are not substantially addressed” (Garner, 2010).

Consequently, side effect profiles must be taken into account during prescribing and must be discussed with the patient before the prescription is written and at each subsequent visit (Brown & Bussell, 2011).

Patient-related factors

Patient-related factors can be divided into several categories:

- demographic factors: age, gender, race, education, and marital status;
- addictions, such as smoking;
- psychological factors: patient’s motivation, negative attitude to therapy, doctor-patient relationship, and knowledge about the disease.

Age affects medication adherence, for example, among children and adolescents, medication adherence is estimated to range from 43% to 100%, averaging 58% in developed countries (WHO, 2005), while gender does not significantly affect medication adherence (Jin *et al.*, 2008).

Numerous studies have shown that adolescents are more likely to fail to follow medical recommendations than younger children. Young children’s compliance is largely dependent on parental involvement. As children get older, they acquire the skills to follow medical recommendation but still need parental supervision.

The elderly often have vision and hearing problems, and may also have problems swallowing, recognising colours, and writing on packages. Multiple comorbidities and complex treatment regimens also create difficulties in medication adherence in this age group. Additionally, age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics make the elderly population even more vulnerable to the effects of non-adherence to medication (Cooper *et al.*, 2005; WHO, 2005).

Findings on the effect of race on medication adherence indicate that Caucasian patients adhere to medication better than African-Americans, Latinos, and other minorities (in the US and European countries). However, since most of the studies were conducted in the USA and European countries, lower socioeconomic status and a language barrier in patients from other countries may be a plausible explanation for the results obtained. Therefore, ethnicity should not be a significant predictor of poorer medication adherence.

Psychological factors

Adherence to medical recommendations is often influenced by psychosocial factors, such as the patient’s faith, motivation, attitude, knowledge, beliefs, perceptions, expectations, as well as the analysis of the benefits and disadvantages of treatment.

Knowledge about one’s disease, motivation to fight it and expectations regarding the results of treatment as well as awareness of the possibility of adverse consequences of non-adherence to medical recommendations have a positive impact on the extent to which patients adhere to recommendations.

Factors that have a negative impact on medication adherence include lack of understanding of the disease and specific recommendations, lack of commitment, forgetfulness, stress, fear of possible side effects, low motivation, insufficient knowledge and skills in the use of medication, lack of feeling of the need for treatment, the effect of the therapy, lack of knowledge about the disease and its acceptance, lack of awareness of the health risks associated with the disease, lack of acceptance of the need for follow-ups, feelings of hopelessness, fear of addiction, and smoking or alcohol consumption (Brown & Bussell, 2011; WHO, 2005). The inclusion of patients in the therapeutic process and their active attitude during treatment is an increasingly discussed issue.

It has been shown that patients whose opinions were not taken into account when making therapeutic decisions had more negative attitudes towards the assigned therapy and were less adherent to the given recommendations (Webb *et al.*, 2001).

A paper by Tintoré (2017), which focused on multiple sclerosis and working with patients to choose treatment and allow them the freedom to decide on treatment, identified several important differences between patients and neurologists in perceptions of treatment choice, satisfaction with treatment, expectations, goals, control of symptoms discussed, as well as therapeutic challenges and skipping doses. Research findings highlight that patient communication with the neurologist and patient input into treatment decisions can influence patient satisfaction with treatment (Tintoré *et al.*, 2017).

Factors to improve medication adherence

It is important to note that non-adherence to medical recommendations is often due to a variety of reasons. When taking action to improve medication adherence, always consider all the factors that influence it (social and economic, healthcare-related, therapy-related, health-related and patient-related factors). Interventions to improve medication adherence require consistent identification of factors that impede medication adherence and actions to eliminate these factors. Although many methods are known to be effective in improving medication adherence, such as patient education, training for nurses and

pharmacists, counselling, behavioural therapies, and performing follow-up examinations, lack of improvement in medication adherence is usually due to the elimination of one of the many factors that hinder adherence (WHO, 2005; Kini & Ho, 2018). A recent meta-analysis published in the Cochrane Library found that in older people using polytherapy, behavioural, or mixed (educational/behavioural) interventions can increase the proportion of people who satisfactorily adhere to their prescribed medication. However, the authors emphasise that the quality of scientific data supporting these results is low due to the diversity and methodological limitations of the studies included in the review. Further well-conducted randomised clinical trials are needed to assess the effects of interventions that improve the ability to take medication and medication adhere (Cross *et al.*, 2020).

One of the most significant reasons for non-adherence to medication is the high cost of medicines and health care in developing countries. Universal funding of health services, affordability of medicines and rapid access to health care are essential to improve adherence. Improved medication adherence translates into both health and financial benefits (Jin *et al.*, 2008; WHO, 2005).

It is essential to raise public awareness and knowledge of the disease. This is achieved through public information campaigns. Social media is playing an increasingly important role, where patients share knowledge about the disease, side effects of medications, symptoms of the disease and the course of treatment, and seek support (Schumacher *et al.*, 2014).

As technology advances, so do newer options for improving medication adherence, such as dedicated smartphone apps. Mobile apps not only send reminders to take medication, provide information on dosage and medication schedules, but also track data, such as pill colours and shapes, which can then be verified in the app in relation to a specific patient. Some mobile apps also have functions that enable communication with a patient's family member when the patient has not indicated via the app that they have taken a dose of medication. Among the tested applications, the most positive rating in terms of functionality were obtained by *MyMedSchedule*, *MyMeds*, and *RxmindMe* (Dayer *et al.*, 2013). Social media helps patients to get information about the disease and the course of treatment, while also providing them with social support. Smartphone apps help you take your prescribed medication regularly.

Currently, there are over 100,000 health-related apps available in the market to record and analyse vital signs and data on physical health. With such apps, patients receive reminders to take the next dose of medication or notifications about the need to measure their blood glucose level. With the development of new technologies, an increasing number of researchers are contributing during the creation of new social media and health mobile apps to promote health and improve health care (Santoro *et al.*, 2015; Steinman *et al.*, 2020).

Krzystanek *et al.* (2019) conducted a 12-month, open-label, multicentre, randomised clinical trial among 290 patients with paranoid schizophrenia in symptomatic remission. In this study, subjects ($n = 191$) received smartphones with the MONEO platform installed, through which cognitive training took place twice a week, and patients' mental status was assessed monthly via teleconference. The placebo group ($n = 99$) received smartphones with a platform through which teleconsultation took place once a month and cognitive training once every six months. After 12 months of follow-up, it was shown that greater clinical improvement was observed in the study group compared to the placebo group.

With the development of modern technology, other methods of improving medication adherence are also being developed. These include Individual Medication Management System, "smart" bottles, and digital medicine equipped with sensors.

Individual Medication Management System is a method that significantly increases the safety and effectiveness of pharmacotherapy. It uses disposable dispensers for solid, oral forms of medication, e.g. pills, tablets, and capsules. The drugs are hermetically sealed in cells corresponding to times of day on consecutive days of the week. This makes it easy to find the medication that should be taken as prescribed by the doctor (Waszyk-Nowaczyk *et al.*, 2013). "Smart" bottles are another innovative form of packaging; they cannot be opened until the appropriate time has passed between doses.

Digital medicine equipped with sensors involve modern tablets. After swallowing such a medicine, the patient receives information about taking the tablet in a special application. Data from the application can be accessed by family members or loved ones. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved Abilify MyCite (aripiprazole tablets with a sensor), among others. The product is approved for the treatment of schizophrenia, the acute treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder, and for use as an adjunctive treatment for depression in adults (FDA, 2017).

Improved medication adherence can also be achieved by delivering medications directly to the patient's home. For those who live in remote areas or those who do not have their own means of transport, inadequate access to medications may worsen patient adherence to the treatment plan. Mail-order pharmacies are responsible for delivering medicines to the patient's home based on a specific prescribed dose and schedule for taking the medicine. The prescription process can be effectively supported by a phone consultation system, allowing some patients to consult their doctor when they need a new prescription. Mobile ordering and delivery can be critical to medication adherence. One of the most common reasons why patients stop following their treatment plan is that they stop consulting their doctor. Consultations can be in-person or via phone.

Because health professionals play a significant role in promoting medication adherence, access to specialised adherence training is important. Such training should include three main aspects simultaneously: information on medication adherence, discussion of factors that lead to non-adherence, and information on effective methods to improve medication adherence (WHO, 2005).

When choosing a therapy, it is important to try to select a drug with the least burdensome route of administration (e.g. oral medication) and a simple dosing schedule. The cost of the therapy is also a key issue in medication adherence. This is especially true for patients with chronic diseases as treatment can last a lifetime. Although some studies have shown that income is not related to medication adherence (Stilley *et al.*, 2004; Wai *et al.*, 2005), it is important to consider that high medication costs and low patient income are two interrelated factors that affect medication adherence. Several studies have found that patients who did not have insurance or who had low income were more likely to not adhere to medical recommendations (Choi-Kwon *et al.*, 2005; Kaplan *et al.*, 2004; Iuga & McGuire, 2014).

Improvements in patient-related factors

There is no single concept or group of strategies that are effective in all patients. Therefore, interventions to improve medication adherence must be tailored to the specific disease entity and the specific patient. For patients with chronic diseases, support from family and loved ones plays an important role in medication adherence (Jin *et al.*, 2008; WHO, 2005).

Unfortunately, not all the factors described above are within our control (e.g. age, marital status, and education level). However, where possible, efforts should be made to eliminate other factors that increase the risk of non-adherence. Patient knowledge of the disease and treatment is very important, and it is not always sufficient. Some patients do not understand the role that treatment plays in their disease, while others have no knowledge of the disease and the consequences of not following medical recommendations. For these reasons, patient education is very important (Jin *et al.*, 2008).

The use of different methods to facilitate medication adherence (patient education, different ways of reminding patients to take their medication, e.g. special boxes or phone apps) has shown some positive effects, but according to recent studies, we still need more reliable evidence of their effectiveness – evidence from carefully selected randomised controlled trials (Al-Aqeel *et al.*, 2017).

Methods for measuring medication adherence

To date, various factors have been identified that cause patients to have problems with medication adherence, but there is still no effective method that can help

objectively examine both medication adherence and all the factors that influence it. Accurate assessment of the extent to which a patient adheres to medication is necessary for effective and efficient treatment planning.

There are several ways to help verify that a patient has been taking prescribed medications regularly, such as measuring drug concentrations in plasma, anonymous or patient-reported declarations to the treating physician, electronic monitoring, pill counts, and hair analysis.

However, there is no single method to measure medication adherence that can be described as the “gold standard” (Osterberg & Blashke, 2005). The choice of method for assessing medication adherence should therefore be based on the usefulness and reliability of the method in light of the researcher’s or physician’s objectives.

Methods to help assess medication adherence can be divided into direct and indirect (Hamdidouche *et al.*, 2017). Direct methods of assessing medication adherence include direct observation of treatment, measuring the concentration of the drug and its metabolites in serum or urine, and determination of biological markers in serum. Indirect methods of assessing medication adherence include patient surveys and questionnaires and self-reporting diaries, pill counts, frequency of prescriptions, assessment of clinical response to medication, electronic monitoring of therapy, and measurement of physiological indicators (e.g. heart rate in patients taking beta-blockers).

Each of these methods has important limitations that make it difficult to accurately assess medication adherence. Determination of concentrations of the drug and its metabolites in serum and drug metabolites in urine helps determine whether the drug has been taken and in assessing whether the drug concentration tested is in the therapeutic range. However, the efficacy of these methods is limited by the so-called white coat effect; the patient may take drugs in the recommended doses only one or two days before the test. At the same time, it happens that knowing about the imminent determination of drug concentration in serum, patients take higher than the recommended dose of the drug.

Another method that helps to verify whether the patient has followed the instructions is to count the number of tablets remaining in the packaging and compare this with the number that should remain if the medicine has been taken as prescribed. The disadvantage of this method is that the physician does not know whether the tablets were taken regularly or, for example, there were breaks and then the patient took an increased number of tablets (Eatock & Baker, 2007; Samsonsen *et al.*, 2014).

A study evaluating the effect of dosing frequency of oral antidiabetic medications using electronic monitoring found that patients made mistakes by taking too much medication on some days and then not taking the medication at all for several days. This effect was more pronounced in the group of patients who took one dose

of the drug per day, which may suggest that patients could not always recall whether they took the drug on a given day.

Computer records maintained by pharmacies are a useful source of data to obtain information by comparing the expected time for which prescribed drugs should last with the interval after which the patient fills another prescription (Saghaeiannejad-Isfahani *et al.*, 2015). Pharmacy records, on the other hand, are not suitable for certain chronic conditions whose treatment involves frequent changes in dosage or medication.

Methods in which the patient conducts his or her own report of medication adherence include seizure diaries, journals, and interviews. Patient reports are a simple and helpful method to assess the effectiveness of medication adherence. Other subjective methods to measure medication adherence include questionnaires completed by the patient (WHO, 2005).

To date, several questionnaires have been developed to help assess medication adherence. These include the following (Culig & Leppe, 2014; Kleppe *et al.*, 2015; Kubica *et al.*, 2017; Vernon *et al.*, 2019; Winnicki *et al.*, 2016):

- **BMQ Scale (Beliefs about Medicines Questionnaires)**. Initially, it was used primarily for patients with chronic diseases. It contains two general four-element coefficients and two specific five-element coefficients. The specific part of the BMQ relates to the medication taken by the patient, while the general part of the BMQ relates to medication in general. Two factors of the overall section of the BMQ help to assess beliefs related to the harmful effects of drugs and drug abuse. The factors of the specific part of the BMQ assess the concerns about the need for medication and the long-term effects of treatment.
- **Adherence Self-Report Questionnaire (ASRQ)**. This scale was used to monitor the treatment of patients with hypertension. It was developed by de Klerk *et al.* and includes six different levels of medication adherence ranging from excellent (level 1) to poor (level 6). Generally, the ASRQ scale is used in conjunction with the Medication Event Monitoring System (MEMS) and, because of its low sensitivity and low positive predictive values, is not an optimal tool for measuring medication adherence.
- **ASK-20 (Adherence Starts with Knowledge)**. The ASK-20 survey questionnaire consists of 20 questions divided into 11 conceptual areas that cover behaviours regarding taking medication and obstacles encountered by patients. The 11 conceptual areas include attitudes and beliefs related to medication use; awareness of goal attainment; adverse health effects related to medication use; depression; forgetfulness; cognitive, physical, and financial barriers; treatment failure; social support; interpersonal relationships; and communication with health care providers. Initially, the ASK-20 questionnaire was used to assess medication

adherence among patients with asthma, diabetes and depression.

- **Hill-Bone scale**. It was used to assess medication adherence in patients with hypertension. It contains 3 subscales, i.e. reduced sodium intake, adherence to medical appointments, and medication adherence. The scale is reliable, with high internal consistency. The disadvantage is that it is only applicable in patients with hypertension (Tan *et al.*, 2014).
- **MEMS (Medication Event Monitoring System)**. The MEMS enables a more precise assessment of medication adherence. It involves the use of an electronic monitoring system that records the actual time the bottle containing the medicine is opened. This system assesses the interval between doses and the number of missed tablets. Electronic monitoring does not guarantee that the medication was actually taken, but it is unlikely that a patient who remembered to open the bottle at the right time would not take the medication (Eatock & Baker, 2007; WHO, 2005).

Consequences of non-adherence to medical recommendations

The most obvious consequence of not following medical recommendations is that the treatment is not effective. Not following medical recommendations can have other serious and costly consequences as well. Failure to follow medical recommendations can contribute to serious complications of the disease, premature mortality, and increased health care costs. For cardiovascular disease, it is estimated that up to 125,000 deaths each year are due to failure to follow medical recommendations. In addition, it is believed that as many as 23% of care facility admissions, 10% of hospitalisations, and many physician visits, diagnostic tests, and procedures could be avoided if patients took their medications as prescribed. In addition to increasing medical costs, non-adherence to medication causes a decrease in quality of life (Lynch, 2018).

Other consequences of non-adherence to medication include worsening overall disease course and increased drug resistance, dependence, increased risk of abstinence syndrome and rebound effect, as well as increased risk of therapy resistance and drug toxicity (Wahl & Nowak, 2000; Harper, 2010; WHO, 2005).

Conclusions

Previous studies have shown that medication adherence was influenced by various factors, such as demographic and socio-economic characteristics, perceptions and beliefs about the disease and its course, medication use (number of medications, dosage regimen, the incidence of side effects), and patient-related factors (Hovinga *et al.*, 2008).

The diagnosis of non-adherence to medication is a major diagnostic problem. Despite many papers on the subject, there is still no method that would allow an objective and reliable assessment of the extent to which patients adhere to the given recommendations. An ideal medication adherence assessment tool should be low cost and user-friendly, easy to conduct, reliable, flexible, and practical. However, there is no single tool that can meet all these criteria, as each has its own drawbacks. Pill counters, electronic bottles, and pharmacy records are objective but indirect methods of assessing drug intake. Additionally, pill counting, although being an objective measure of medication adherence, requires staff involvement and is time-consuming. Monitoring of drug concentration in serum is direct and objective, but pharmacokinetic and daily variability and costs associated with testing must be considered. Many authors believe that subjective methods of assessing the medication adherence, such as diaries, surveys or questionnaires completed by patients, are not a reliable method; nevertheless, their low price, ease of

implementation, availability and possibility of obtaining opinions almost immediately contributed to their growing popularity. Currently, in clinical practice, one of the most frequently used methods to assess compliance with medical recommendations are questionnaires containing various scales. The scales incorporated in the questionnaires that assess adherence are usually validated with other methods of measuring medication adherence, both subjective and objective, enabling a reasonably reliable assessment of patient adherence (Lam & Fresco, 2015).

Many different factors influence medication adherence. Despite numerous studies conducted to date, still, there are no effective methods for assessing medication adherence. Stronger engagement and an interdisciplinary approach are needed to make progress. This requires further coordinated action by both health, social and welfare professionals, as well as researchers, and the state (WHO, 2005). Still, the most effective modifiable factor is a good relationship between the patient and the doctor, and the medical staff. ■

Wstęp

Kwestię nieprzestrzegania zaleceń lekarskich podejmowano już za czasów Hipokratesa, a sam Hipokrates zwracał uwagę na pacjentów, którzy często nie przyznają się do nieregularnego przyjmowania zaleconych im leków (Brown i Bussell, 2011; Burnier, 2019; Osterberg i Blaschke, 2005). Realizacja postulatów Hipokratesa, by poprawić wzajemną współpracę lekarza z pacjentem, od ponad 2000 lat pozostawia wiele do życzenia, a nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest nadal aktualnym problemem, który dotyczy zarówno chorób nagłych, jak i przewlekłych (Brown i Bussell, 2011). Od tego czasu opublikowano tysiące badań na temat czynników, które wpływają na zachowania pacjentów dotyczące przestrzegania zaleceń lekarskich, oraz oceny interwencji mających na celu poprawę ich przestrzegania (Jimmy i Jose, 2011).

W ciągu ostatnich 20 lat w bazie PubMed opublikowano ponad 70000 artykułów dotyczących przestrzegania zaleceń lekarskich. Celem niniejszej pracy był przegląd piśmiennictwa z lat 2000–2020 na temat przestrzegania zaleceń lekarskich u chorych leczonych z powodu różnorodnych schorzeń, przybliżenie terminów dotyczących przestrzegania zaleceń terapeutycznych, form nieprzestrzegania zaleceń oraz ocena czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń medycznych.

W 2005 roku WHO (World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia) wydała raport podsumowujący wiedzę na temat przestrzegania zaleceń

lekarskich. Według tego raportu brak przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczy przede wszystkim osób cierpiących na choroby przewlekłe i uniemożliwia pacjentom uzyskanie odpowiedniej skuteczności leczenia (Horne i wsp., 2005).

Ocena przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z chorobami przewlekłymi jest trudna. Obecnie brakuje skutecznych i obiektywnych metod pozwalających sprawdzić, w jakim stopniu pacjent stosuje się do terapii. Badania często są przeprowadzane w określonych ramach czasowych, przez co wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego zachowania pacjentów (Eatock i Baker, 2007).

Udowodniono, że zwiększenie skuteczności przestrzegania zalecanej terapii może mieć o wiele większy wpływ na poprawę zdrowia populacji niż jakakolwiek modyfikacja dotychczasowego leczenia (Horne i wsp., 2005).

Definicje opisujące stosowanie się do zaleceń lekarskich

Przestrzeganie zaleceń lekarskich obejmuje szereg zachowań pacjenta, między innymi regularne zgłaszanie się na wizyty kontrolne, regularne przyjmowanie leków, prowadzenie, o ile jest to wymagane, odpowiedniego trybu życia. Chociaż większość badań koncentruje się na przestrzeganiu zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków, zalecenia lekarskie obejmują także liczne zachowania związane ze zdrowiem, które wykraczają

poza przyjmowanie przepisanych leków. Należą do nich m.in.: regularne zgłaszanie się na wizyty lekarskie, realizacja recept, wykonywanie zaleconych szczepień, dbanie o higienę osobistą oraz eliminacja takich zachowań, jak: palenie tytoniu, ryzykowne zachowania seksualne, niezdrowa dieta i niewystarczający poziomu aktywności fizycznej (WHO, 2005).

W pracach naukowych zajmujących się tą tematyką pojawia się kilka pojęć opisujących stosowanie się do zaleceń lekarskich (Cramer i wsp., 2008; Eatock i Baker, 2007; Manmohan i wsp., 2012), które niestety nie mają trafnych odpowiedników w języku polskim:

- *compliance* – po polsku oznacza współpracę,
- *adherence* – przyleganie, stosowanie się do terapii,
- *concordance* – zgodność,
- *persistence* – trwanie.

Compliance, zgodnie z definicją Haynesa z 1979 roku, jest to stopień, w jakim zachowanie pacjenta dotyczące przyjmowania leku, stosowania diety, wdrażania zmian w stylu życia jest zgodne z zaleceniami lekarskimi (Eatock i Baker, 2007; Horne i wsp., 2005). Termin *compliance* jest coraz częściej zastępowany przez **adherence** (przyleganie, dotrzymanie), który w medycynie oznacza stopień, w jakim zachowanie pacjenta pokrywa się z uzgodnionymi zaleceniami lekarza (Eatock i Baker, 2007; Horne i wsp., 2005; Osterberg i Blaschke, 2005). Termin ten został przyjęty jako alternatywne określenie wobec *compliance* – uwzględnia on aktywną rolę pacjenta w procesie terapeutycznym oraz wskazuje na to, że plan leczenia jest oparty na wzajemnym porozumieniu lub umowie pomiędzy pacjentem a lekarzem (Horne i wsp., 2005). **Concordance** jest stosunkowo nowym terminem, wykorzystywanym głównie w Wielkiej Brytanii. Oznacza zgodność, jedność, potrzebę wzajemnego porozumienia oraz dobrej komunikacji pomiędzy lekarzem i pacjentem podczas podejmowania decyzji terapeutycznych. Pojęcie to określa stopień, w jakim pacjent dotrzymuje umowy z lekarzem w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Eatock i Baker, 2007; Horne i wsp., 2005). **Persistence** oznacza utrzymywanie terapii w czasie, czyli brak przerwy w terapii spowodowanej poprawą, pogorszeniem lub nietolerancją preparatu (Cramer i wsp., 2008).

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych na świecie

Wszystkie wymienione terminy mają podobne znaczenie i podkreślają, jak istotne w procesie leczenia jest przestrzeganie zaleceń lekarskich (Jin i wsp., 2008). Niezdolność pacjenta do przestrzegania zaleceń lekarskich obniża skuteczność leczenia, pogarsza rokowanie oraz niesie ogromne obciążenia ekonomiczne.

Powszechnie uważa się, że przestrzeganie zaleceń lekarskich przedstawia się znacznie lepiej u pacjentów z chorobami o charakterze ostrym niż przewlekłym

(Osterberg i Blaschke, 2005). Terapia chorób przewlekłych wiąże się z długoterminowym przyjmowaniem leków, ale około 50% pacjentów nie przyjmuje preparatów zgodnie z zaleconymi schematami (Brown i Bussell, 2011). W przeprowadzonym w 2001 roku przeglądzie 76 badań medycznych dotyczących różnych chorób przewlekłych stwierdzono, że problem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich był powszechny i nie zależał od stanu zdrowia. Średnio do zaleceń lekarskich stosowało się od 51% do 80% pacjentów, w zależności od dawkowania leków oraz metody, którą przestrzeganie zaleceń lekarskich było mierzone (Claxton i wsp., 2001). Z wielu dotychczas przeprowadzonych w tym zakresie badań wynika, że w krajach rozwiniętych tylko około 50% pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe stosuje się do zaleceń lekarskich (Haynes, 2001). W krajach rozwijających się, ze względu na słaby dostęp do opieki zdrowotnej, odsetek osób nieprzestrzegających zaleceń lekarskich jest jeszcze wyższy (WHO, 2005). Na przykład w Chinach, Gambii i na Seszelach odpowiednio tylko 43%, 27% i 26% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przestrzega zaleconego schematu dawkowania leków przeciwnadciśnieniowych (Bovet i wsp., 2002; Graves, 2000; Guo i wsp., 2001; van der Sande i wsp., 2000). W krajach rozwiniętych, takich jak Stany Zjednoczone, 51% pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia przestrzega zalecanej terapii (*Critical overview...*, 2000). Dane dotyczące pacjentów z depresją wskazują, że do zaleceń lekarskich stosuje się od 10% do 60% chorych (Bollini i wsp., 2006; De Las Cuevas, 2017). W grupie osób chorujących na cukrzycę z objawami depresyjnymi aż 75% osób przyznało się do pominięcia zaplanowanej dawki leku, a 70% chorych nie przyjmowało leków o stałych porach (Ciebiada i wsp., 2017). W Australii tylko 43% pacjentów z astmą przyjmowało leki zgodnie z zaleceniami lekarza i jedynie 28% korzystało z leków przepisanych w celu profilaktyki wystąpienia napadów astmy (Reid i wsp., 2000).

Dane dotyczące przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów mogą budzić duży niepokój. W badaniu, w którym za pomocą kwestionariusza MMAS oceniano przestrzeganie zaleceń w grupie 60 000 polskich pacjentów chorujących na choroby przewlekłe, wykazano brak przestrzegania zaleceń (o typie nieprawidłowej realizacji terapii) u ponad 83% chorych (Kardas, 2011). Polscy pacjenci nie mają również wytrwałości w leczeniu. Analiza recept wystawionych na leki wziewne w Polsce wykazała, że na koniec rocznego okresu obserwacji kontynuacja leczenia lekami wziewnymi nie przekraczała 21% u osób chorujących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i 13% u pacjentów z astmą oskrzelową (Kardas i wsp., 2012).

Znacznie lepszy stopień przestrzegania zaleceń lekarskich wykazał Wasilewski i wsp. (2014) u 55 chorych po przeszczepie serca. W samoocenie przestrzegania zaleceń lekarskich badani ocenili się średnio na $8,49 \pm 1,33$

(w skali od 0 do 10). Ocena przestrzegania zaleceń korelowała z poziomem motywacji u badanych chorych.

Z kolei badanie Friemann i Wciórki (2013) przeprowadzone na 103 chorych z rozpoznaniem schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych wykazało, że stopień przestrzegania zaleceń różni się w zależności od tego, czy mamy do czynienia ze spojrzeniem samego badanego, czy klinicysty. Odsetek osób przestrzegających zaleceń wynosił 45,6%, gdy oceniano go skalą POP (Przestrzeganie zaleceń w ocenie pacjenta), i tylko 20,4%, gdy ocena była przeprowadzona za pomocą 7-stopniowej skali POK (Przestrzeganie zaleceń w ocenie klinicysty).

Formy nieprzestrzegania zaleceń lekarskich

Brak przestrzegania zaleceń lekarskich może wynikać z wielu różnych przyczyn oraz przybierać różne formy. Do najczęściej spotykanych błędów popełnianych w zalecanej terapii należą (Jin i wsp., 2008):

- niewykupienie zaleconych leków,
- przyjmowanie nieprawidłowej dawki leków,
- przyjmowanie leków w złych odstępach czasowych,
- zwiększenie lub zmniejszenie częstości dawek,
- zaprzestanie leczenia bez porozumienia z lekarzem,
- późna diagnostyka,
- nieregularne zgłaszanie się na umówione wizyty,
- tzw. wakacje od leku, czyli pacjent przerywa terapię na chwilę, a następnie ponownie przyjmuje leki,
- „zgodność białego fartucha”, co oznacza, że pacjenci stosują się do zaleceń tylko przed zbliżającą się wizytą.

Czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń lekarskich

Proces stosowania się do zaleceń lekarskich rozpoczyna się od zgłoszenia się pacjenta na wizytę lekarską, następnie jest kontynuowany przez wykupienie przepisanych leków, przyjmowanie leków przez pacjenta według zaleconego schematu, a także w niektórych przypadkach poprzez modyfikację stylu życia (WHO, 2005; Skóra, 2012).

Rozpoznanie nieprzestrzegania zaleceń lekarskich często nie jest łatwe, a interwencje mające na celu poprawienie przestrzegania zaleceń rzadko przynoszą oczekiwane rezultaty (Osterberg i Blaschke, 2005). Ponadto obecne metody poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich są przeważnie skomplikowane, pracochłonne i nie zawsze skuteczne (Eatock i Baker, 2007; McDonald i wsp., 2002).

Nieprzestrzeganie zaleceń może być celowe (tu wchodzi w grę takie czynniki, jak: oczekiwania pacjenta wobec leczenia, działania niepożądane i wybór stylu życia) lub niezamierzone, gdy pacjenci nie przestrzegają zaleceń lekarskich z powodu zapomnienia, niezrozumienia

lub niepewności co do zaleceń klinicystów (Asadi-Pooya, 2005; Sweileh i wsp., 2011).

Powszechne przekonanie, że za przestrzeganie zaleceń lekarskich odpowiedzialność ponoszą wyłącznie pacjenci, jest błędne i nie uwzględnia innych istotnych czynników, które mają wpływ na zachowanie pacjentów i zdolność do przestrzegania zaleceń lekarskich. Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń lekarskich często są złożone i spowodowane przez kilka różnych czynników wzajemnie na siebie oddziałujących.

Można podzielić je na następujące grupy (Brown i Bussell, 2011; WHO, 2005; Skóra, 2012):

- czynniki socjoekonomiczne,
- czynniki związane z personelem medycznym,
- czynniki związane z chorobą,
- czynniki związane z leczeniem,
- czynniki związane z pacjentem.

W szerszym ujęciu czynniki te można podzielić na trzy grupy (Brown i Bussell, 2011):

- czynniki związane z pacjentem,
- czynniki związane z lekarzem,
- czynniki związane z systemem opieki zdrowotnej.

Czynniki społeczne i ekonomiczne

Niski status socjoekonomiczny (ubóstwo, analfabetyzm, niski poziom wykształcenia, bezrobocie, brak wsparcia społecznego, niestabilne warunki życia) zwiększa ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

Koszt terapii jest kluczowym zagadnieniem w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, szczególnie wśród pacjentów z chorobami przewlekłymi, u których okres leczenia może trwać przez całe życie. U pacjentów tych wydatki na opiekę zdrowotną stanowią często sporą część kosztów utrzymania.

Zrozumienie, wiedza i świadomość związane z chorobą i leczeniem ze strony bliskich pacjentowi osób są również bardzo ważne dla pozytywnego przebiegu procesu leczenia. Brak wsparcia ze strony rodziny i społeczeństwa przyczynia się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w każdej grupie wiekowej (Brown i Bussell, 2011).

Czynniki związane z systemem opieki zdrowotnej

Istnieje wiele czynników związanych z systemem opieki zdrowotnej, które mają negatywny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Należą do nich: utrudniony dostęp do służby zdrowia, długi czas oczekiwania na wizyty, trudności w uzyskaniu recepty, słabo rozwinięte usługi zdrowotne, słabo rozwinięty system ubezpieczeń zdrowotnych, zła dystrybucja leków, brak wiedzy i szkoleń dotyczących chorób przewlekłych dla pracowników służby zdrowia, przepracowanie służby zdrowia, krótki czas wizyt lekarskich, słaba wydajność systemu edukacji pacjentów, trudności z zapewnieniem kontynuacji leczenia oraz brak wiedzy na temat skutków braku

przestrzegania zaleceń lekarskich i metod pozytywnie wpływających na przestrzeganie zaleceń lekarskich (Jin i wsp., 2008; WHO, 2005).

Organizacja procesu terapeutycznego (czas spędzony z lekarzem, ciągłość opieki sprawowanej przez lekarza, styl komunikacji lekarza z pacjentem) jest o wiele ważniejsza w przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń lekarskich niż zmienne socjodemograficzne (płeć, stan cywilny, wiek, poziom wykształcenia i stanu zdrowia) (Kraft i wsp., 2015).

Czynniki związane ze stanem zdrowia pacjenta

Czynniki związane ze stanem zdrowia pacjenta często zależą od rodzaju i przebiegu choroby oraz wpływu, jaki choroba wywiera na danego pacjenta. Pacjenci lepiej przestrzegają zaleceń lekarskich w przypadku chorób o ostrym przebiegu niż w przypadku chorób przewlekłych (Jin i wsp., 2008).

Jednocześnie wykazano, że w przypadku chorób przewlekłych przestrzeganie zaleceń lekarskich jest gorsze na początku terapii i poprawia się z czasem trwania choroby. Argumentuje się to pogodzeniem się pacjenta z chorobą i koniecznością długotrwałego leczenia. Inne badania wykazały natomiast, że wytrwałość w przestrzeganiu zaleceń lekarskich wśród pacjentów z chorobami przewlekłymi jest niestety słaba i najbardziej słabnie po pierwszych sześciu miesiącach terapii (Osterberg i Blaschke, 2005).

U pacjentów z chorobami przewlekłymi zauważalna poprawa stanu zdrowia po zastosowanym leczeniu zmniejsza ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (Jin i wsp., 2008; WHO, 2005).

W badaniu opublikowanym przez McGrady'ego i wsp. zauważono, że wśród pacjentów z chorobą nowotworową nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczyło 21–60% pacjentów i było związane z takimi czynnikami, jak: wiedza o chorobie, świadomość korzyści wynikających z zastosowanego leczenia oraz możliwych działań niepożądanych, a także stanu emocjonalnego pacjenta (McGrady i wsp., 2019).

Czynniki związane z terapią

Istnieje wiele czynników związanych z terapią, które wpływają na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Najbardziej istotne są te związane ze złożonością schematu leczenia, czasem trwania terapii i drogą podania leku.

Wykazano, że stosowanie leków o nieskomplikowanej drodze podania zwiększa prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń lekarskich. Im większa łączna liczba dawek oraz tabletek przyjmowanych w ciągu doby, tym większe jest ryzyko niestosowania się do zaleceń (Jin i wsp., 2008). Jednocześnie stwierdzono, że mniejsza częstość dawkowania jest istotnym czynnikiem poprawiającym stosowanie się do zaleceń lekarskich (Eatock i Baker, 2007). Uproszczony schemat dawkowania oraz

doustne, płynne postaci leku o przyjemnym smaku mają istotne znaczenie szczególnie u pacjentów pediatrycznych (Krzysik i Wiela-Hojeńska, 2015).

Dostępne badania wskazują, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich zwiększa się wraz ze wzrostem częstości przepisanych dawek. Analizy wykazały, że pacjenci z chorobami przewlekłymi, którzy przyjmują jedną dawkę leku w ciągu doby, lepiej stosują się do zaleceń lekarskich, jednocześnie ryzyko nieprzestrzegania zaleceń wzrasta wraz ze zwiększeniem ilości dawek w ciągu doby (Coleman i wsp., 2012). Kolejnym problemem powodującym słabe stosowanie się do zaleceń lekarskich jest występowanie działań niepożądanych. Szacuje się, że u około 25% pacjentów działania niepożądane uniemożliwiają osiągnięcie skutecznych dawek, mogą być przyczyną wczesnego zaprzestania terapii oraz mają negatywny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Działania niepożądane mogą powodować dyskomfort fizyczny, wystąpienie obaw dotyczących skuteczności leczenia oraz zmniejszenie zaufania do lekarzy, a w efekcie spowodować, że chory przestanie przyjmować zalecony lek (Jin i wsp., 2008; Perucca i Gilliam, 2012).

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych jest określane jako „racjonalne nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich” (Brown i Bussell, 2011). Garner definiuje je jako „zaprzestanie zaleczonej terapii z powodu obaw i/lub wystąpienia działań niepożądanych” i stwierdza, że racjonalne nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich „jest prawie nieuniknione, jeśli podczas ustalania terapii nie są rozważane działania niepożądane, które dotychczas występowały” (Garner, 2010).

W związku z tym istotne jest, aby profile działań niepożądanych były brane pod uwagę podczas przepisywania leków i zostały omówione z pacjentem przed wypisaniem recepty i przy każdej kolejnej wizycie (Brown i Bussell, 2011).

Czynniki związane z pacjentem

Czynniki związane z pacjentem można podzielić na kilka kategorii:

- czynniki demograficzne: wiek, płeć, rasa, wykształcenie, stan cywilny,
- uzależnienia, np. palenie papierosów,
- czynniki psychologiczne: motywacja pacjenta, negatywny stosunek do terapii, relacja lekarz–pacjent, wiedza na temat choroby.

Wiek wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich, np. wśród dzieci i młodzieży przestrzeganie zaleceń lekarskich jest szacowane w zakresie od 43% do 100%, średnio 58% w krajach rozwiniętych (WHO, 2005), natomiast płeć nie wpływa w istotny sposób na stosowanie się do zaleceń lekarskich (Jin i wsp., 2008).

Liczne badania wykazały, że młodzież częściej nie przestrzega zaleceń lekarskich niż młodsze dzieci.

Przestrzeganie zaleceń przez małe dzieci jest w dużej mierze zależne od zaangażowania rodziców. Wraz z wiekiem dzieci nabywają umiejętności przestrzegania zaleceń lekarskich, ale nadal potrzebują nadzoru rodzicielskiego.

U osób starszych często występują problemy ze wzrokiem i słuchem, mogą też wystąpić problemy z połykaniem, rozpoznawaniem kolorów i napisów na opakowaniach. Wiele chorób współistniejących oraz złożone schematy leczenia także powodują trudności w przestrzeganiu zaleceń lekarskich w tej grupie wiekowej. Dodatkowo zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice związane z wiekiem sprawiają, że populacja osób starszych jest jeszcze bardziej narażona na skutki wynikające z braku przestrzegania zaleceń lekarskich (Cooper i wsp., 2005; WHO, 2005).

Wyniki badań nad wpływem rasy na przestrzeganie zaleceń lekarskich wskazują, że pacjenci białej rasy lepiej stosują się do zaleceń lekarskich niż Afroamerykanie, Latynosi i inne mniejszości (w USA i krajach europejskich). Jednak ponieważ większość badań była przeprowadzona w USA oraz w krajach europejskich, prawdopodobnym wyjaśnieniem otrzymanych wyników może być niższy status społeczno-ekonomiczny oraz bariera językowa u pacjentów z innych krajów. Z tego powodu pochodzenie etniczne nie powinno być istotnym czynnikiem predykcyjnym gorszego stosowania się do zaleceń lekarskich.

Czynniki psychologiczne

Na przestrzeganie zaleceń lekarskich często mają wpływ czynniki psychospołeczne, takie jak wiara, motywacja, nastawienie, wiedza, przekonania, wyobrażenia i oczekiwania pacjenta, a także analiza zysków i strat wynikających z leczenia.

Wiedza na temat swojej choroby, motywacja do walki z nią i oczekiwania dotyczące wyników leczenia oraz świadomość możliwości wystąpienia niepożądanych konsekwencji nieprzestrzegania zaleceń lekarskich wpływają pozytywnie na stopień, w jakim pacjenci stosują się do zaleceń.

Do czynników mających negatywny wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarskich zalicza się: brak zrozumienia choroby i określonych zaleceń, brak zaangażowania, zapominanie, stres, obawy dotyczące wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych, niska motywacja, niewystarczająca wiedza i umiejętności w zakresie stosowania leków, brak poczucia konieczności leczenia, efektu stosowanej terapii, brak wiedzy na temat choroby oraz jej akceptacji, brak świadomości ryzyka zdrowotnego związanego z chorobą, brak akceptacji dla konieczności wykonywania badań kontrolnych, uczucie beznadziejności, strach przed uzależnieniem, palenie tytoniu lub spożywanie alkoholu (Brown i Bussell, 2011; WHO, 2005). Włączenie chorego do procesu terapeutycznego i jego aktywna postawa podczas leczenia jest coraz częściej dyskusowanym zagadnieniem.

Udowodniono, że pacjenci, których zdanie podczas podejmowania decyzji terapeutycznych nie było brane pod uwagę, mieli bardziej negatywne postawy wobec wyznaczonej terapii i gorzej stosowali się do danych zaleceń (Webb i wsp., 2001).

W pracy Tintoré (2017), która dotyczyła stwardnienia rozsianego i współpracy z pacjentem w zakresie wyboru terapii i pozostawienia mu swobody decyzji co do leczenia, zidentyfikowano kilka istotnych różnic między pacjentami a neurologami w postrzeganiu wyboru leczenia, satysfakcji z niego, oczekiwań, celów, kontroli omawianych objawów, a także wyzwań terapeutycznych i pomijania dawek. Wyniki badań podkreślają, że komunikacja pacjenta z neurologiem oraz wkład pacjenta w proces podejmowania decyzji dotyczących leczenia mogą wpływać na satysfakcję pacjenta z leczenia (Tintoré i wsp., 2017).

Czynniki wpływające na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich

Należy podkreślić, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich często wynika z wielu różnych przyczyn. Podczas podejmowania działań, których celem jest poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich, zawsze należy rozważyć wszystkie czynniki, które mają na nie wpływ (czynniki społeczne i ekonomiczne, związane z opieką zdrowotną, z terapią, ze stanem zdrowia i z pacjentem). Interwencje mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich wymagają systematycznej identyfikacji czynników, które utrudniają stosowanie się do zaleceń lekarskich oraz działań eliminujących te czynniki. Chociaż znanych jest wiele metod, które okazały się skuteczne dla poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich, jak np. edukacja pacjenta, szkolenia dla pielęgniarek i farmaceutów, poradnictwo, terapie behawioralne, wykonywanie badań kontrolnych, to brak poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich zazwyczaj wynika z wyeliminowania jednego z wielu czynników pogarszających przestrzeganie zaleceń (WHO, 2005; Kini i Ho, 2018). Przeprowadzona w ostatnim czasie metaanaliza opublikowana w Cochrane Library wykazała, że u osób starszych stosujących politerapię interwencje behawioralne lub mieszane (edukacyjno-behawioralne) mogą zwiększyć odsetek osób, które w sposób zadowalający stosują się do przepisanych im leków. Autorzy podkreślają jednak, że jakość danych naukowych potwierdzających te wyniki jest niska ze względu na różnorodność i ograniczenia metodologiczne badań uwzględnionych w przeglądzie. Niezbędne są dalsze dobrze przeprowadzone randomizowane badania kliniczne, aby ocenić skutki interwencji poprawiających zdolność przyjmowania leków i przestrzegania zaleceń lekarskich (Cross i wsp., 2020).

Jedną z najistotniejszych przyczyn nieprzestrzegania zaleceń lekarskich jest wysoki koszt leków i opieki zdrowotnej w krajach rozwijających się. Powszechnie

finansowanie usług zdrowotnych, przystępne ceny leków i szybki dostęp do opieki zdrowotnej są niezbędne, by poprawić przestrzeganie zaleceń. Poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich przekłada się zarówno na korzyści zdrowotne, jak i finansowe (Jin i wsp., 2008; WHO, 2005).

Niezbędne jest podniesienie publicznej świadomości i wiedzy na temat choroby. Osiąga się to przez publiczne kampanie informacyjne. Coraz większą rolę odgrywają media społecznościowe, gdzie pacjenci wymieniają się wiedzą na temat choroby, działań niepożądanych leków, objawów choroby i przebiegu leczenia oraz poszukują wsparcia (Schumacher i wsp., 2014).

Wraz z rozwojem techniki powstają także coraz nowe możliwości poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich, na przykład specjalne aplikacje do smartfonów. Aplikacje mobilne wysyłają nie tylko informacje przypominające, że należy przyjąć lek, ale dostarczają również informacje o dawkowaniu i harmonogramie przyjmowania leków, ale również śledzą dane, takie jak kolory i kształty tabletek, które można następnie zweryfikować w aplikacji w odniesieniu do konkretnego pacjenta. Niektóre aplikacje mobilne mają również funkcje, które pozwalają komunikować się z członkiem rodziny pacjenta, gdy ten nie wskazał za pośrednictwem aplikacji, że przyjął dawkę leku. Wśród testowanych aplikacji najbardziej pozytywną ocenę pod względem funkcjonalności uzyskały: *MyMedSchedule*, *MyMeds* i *RxmindMe* (Dayer i wsp., 2013). Media społecznościowe pomagają pacjentom w zdobyciu informacji na temat choroby i przebiegu leczenia, jednocześnie pacjenci uzyskują dzięki nim wsparcie społeczne. Aplikacje na smartfony pomagają w regularnym przyjmowaniu zaleconych leków.

Obecnie na rynku dostępnych jest ponad 100 000 aplikacji związanych ze zdrowiem, które umożliwiają rejestrowanie i analizę parametrów życiowych oraz danych dotyczących zdrowia fizycznego. Dzięki takim aplikacjom pacjenci otrzymują przypomnienia o przyjęciu kolejnej dawki leków lub konieczności zmierzenia stężenia glukozy we krwi. W związku z rozwojem nowych technologii coraz więcej naukowców angażuje się w tworzenie nowych mediów społecznościowych i zdrowotnych aplikacji telefonicznych w celu promocji zdrowia i poprawy opieki zdrowotnej (Santoro i wsp., 2015; Steinman i wsp., 2020).

Krzystanek i wsp. (2019) przeprowadzili 12-miesięczne, otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wśród 290 chorych ze schizofrenią paranoidalną w stanie remisji objawowej. W ramach tego badania osoby z grupy badanej ($n = 191$) otrzymały smartfony z zainstalowaną platformą MONEO, za pośrednictwem której dwa razy w tygodniu odbywał się trening poznawczy, a stan psychiczny pacjentów oceniano co miesiąc za pośrednictwem telekonferencji. Grupa placebo ($n = 99$) otrzymała smartfony z platformą, za pośrednictwem której telekonsultacje odbywały się raz w miesiącu, a trening poznawczy raz na pół roku. Po 12 miesiącach obserwacji

wykazano, że w grupie badanej obserwowano większą poprawę kliniczną w porównaniu z grupą placebo.

W związku z rozwojem nowoczesnych technologii opracowywane są również inne metody poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich. Należą do nich: Indywidualny System Dawkowania Leków, „inteligentne” butelki, tabletki cyfrowe wyposażone w czujniki.

Metodą istotnie zwiększającą bezpieczeństwo i efektywność farmakoterapii jest Indywidualny System Dawkowania Leków. Wykorzystuje się tutaj jednorazowe dozowniki dla stałych, doustnych postaci leków, np. tabletek, drażetek, kapsułek. Leki są hermetycznie zamknięte w komórkach odpowiadających porom dnia w kolejnych dniach tygodnia. Pozwala to na łatwe odnalezienie leku, który powinien być przyjęty według zaleceń zaordynowanych przez lekarza (Waszyk-Nowaczyk i wsp., 2013). Inną innowacyjną formą pakowania są „inteligentne” butelki, których nie da się otworzyć, dopóki nie minie odpowiedni czas pomiędzy kolejnymi dawkami.

Tabletki cyfrowe wyposażone w czujniki są nowoczesnymi tabletkami, po połyknięciu których chory dostaje informację o przyjęciu tabletki w specjalnej aplikacji. Do danych z aplikacji mogą mieć dostęp członkowie rodziny lub bliscy. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) zatwierdziła m.in. *Abilify MyCite* (tabletki aripiprazolu z czujnikiem). Produkt jest dopuszczony do leczenia schizofrenii, ostrego leczenia epizodów maniакаlnych i mieszanych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I oraz do stosowania jako leczenie uzupełniające w depresji u dorosłych (FDA, 2017).

Poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich można również uzyskać poprzez dostarczanie leków bezpośrednio do domu pacjenta. W przypadku osób mieszkających w odległych rejonach lub tych, które nie mają własnego środka transportu, niewystarczający dostęp do leków może pogarszać przestrzeganie przez pacjenta planu leczenia. Apteki wysyłkowe mają za zadanie dostarczyć leki do domu pacjenta w oparciu o określoną przepisana dawkę i harmonogram przyjmowania danego leku. Proces przepisywania leków na receptę może być skutecznie wspierany przez system teleporad, co pozwala niektórym pacjentom na konsultacje z lekarzem wtedy, gdy potrzebują nowej recepty. Mobilne zamawianie i dostawa mogą mieć kluczowe znaczenie dla przestrzegania zaleceń lekarskich. Jednym z najczęstszych powodów, dla których pacjenci przestają przestrzegać planu leczenia, jest to, że przestają konsultować się z lekarzem. Konsultacje mogą mieć charakter osobisty lub odbywać za pomocą teleporad.

Ponieważ pracownicy służby zdrowia odgrywają znaczącą rolę w promowaniu przestrzegania zaleceń lekarskich, istotny jest dostęp do specjalistycznych szkoleń w zakresie przestrzegania zaleceń. Takie szkolenie powinno obejmować trzy główne aspekty jednocześnie: informacje na temat przestrzegania zaleceń lekarskich, omówienie czynników, które prowadzą do ich nieprzestrzegania, oraz

informacje na temat skutecznych metod poprawiających przestrzeganie zaleceń lekarskich (WHO, 2005).

Wybierając terapię, należy starać się wybrać lek o najmniej uciążliwym sposobie podawania (np. leki doustne) i prostym schemacie dawkowania. Kluczowym zagadnieniem w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich są również koszty terapii. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobami przewlekłymi, ponieważ leczenie może trwać przez całe życie. Mimo iż niektóre badania wykazały, że dochód nie ma związku z poziomem przestrzegania zaleceń lekarskich (Stilley i wsp., 2004; Wai i wsp., 2005), należy jednak brać pod uwagę, że wysokie koszty leków oraz niskie dochody pacjentów to dwa wzajemnie powiązane czynniki wpływające na przestrzeganie zaleceń lekarskich. W wielu badaniach stwierdzono, że pacjenci, którzy nie mieli ubezpieczenia lub którzy mieli niski dochód, częściej nie stosowali się do zaleceń lekarskich (Choi-Kwon i wsp., 2005; Kaplan i wsp., 2004; Iuga i McGuire, 2014).

Poprawa w zakresie czynników związanych z pacjentem

Nie istnieje pojedyncza koncepcja lub grupa strategii, które okazały się skuteczne u wszystkich pacjentów. W związku z tym działania mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich muszą być dostosowane do konkretnej jednostki chorobowej oraz konkretnego pacjenta. W przypadku pacjentów z chorobami przewlekłymi istotną rolę w przestrzeganiu zaleceń lekarskich odgrywa wsparcie ze strony rodziny i osób bliskich (Jin i wsp., 2008; WHO, 2005).

Niestety nie na wszystkie opisane wyżej czynniki mamy wpływ (np. wiek, stan cywilny, poziom wykształcenia). W miarę możliwości należy jednak dążyć do eliminacji pozostałych czynników, które zwiększają ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Wiedza pacjenta na temat choroby i leczenia jest bardzo ważna, a nie zawsze wystarczająca. Niektórzy pacjenci nie rozumieją, jaką rolę w ich chorobie odgrywa leczenie, inni nie mają wiedzy na temat choroby oraz konsekwencji, jakie niesie ze sobą nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Z tych powodów bardzo ważna jest edukacja pacjenta (Jin i wsp., 2008).

Zastosowanie różnych metod ułatwiających przestrzeganie zaleceń lekarskich (edukacja pacjenta, różne sposoby przypominania o przyjęciu leku, np. pudełeczka, aplikacje telefoniczne) wykazuje pewne pozytywne efekty, jednak według ostatnich badań nadal potrzebujemy bardziej wiarygodnych dowodów na ich skuteczność – dowodów pochodzących ze starannie dobranych randomizowanych badań kontrolnych (Al-Aqeel i wsp., 2017).

Metody badania przestrzegania zaleceń lekarskich

Dotychczas zidentyfikowano różne czynniki, które powodują, że pacjenci mają problem ze stosowaniem się do

zaleceń lekarskich, jednak nadal brakuje skutecznej metody, która pomogłaby obiektywnie zbadać zarówno przestrzeganie zaleceń lekarskich, jak i wszystkie czynniki, które mają na nie wpływ. Dokładna ocena, w jakim stopniu pacjent przestrzega zaleceń lekarskich, jest konieczna dla skutecznego i efektywnego planowania leczenia.

Istnieje kilka sposobów, które pomagają sprawdzić, czy pacjent regularnie przyjmował zalecane leki, np. oznaczanie stężenia leku w osoczu, deklaracje anonimowe lub zgłaszane przez pacjenta do lekarza prowadzącego, monitoring elektroniczny, zliczanie tabletek oraz analiza włosów.

Jednak nie ma jednej metody służącej do pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich, którą można określić jako „złoty standard” (Osterberg i Blashke, 2005). Wybór sposobu oceny przestrzegania zaleceń lekarskich powinien być zatem oparty na przydatności i wiarygodności metody w świetle celów badacza lub lekarza.

Metody pomocne przy ocenie przestrzegania zaleceń lekarskich można podzielić na bezpośrednie i pośrednie (Hamdidouche i wsp., 2017). Do bezpośrednich metod oceny przestrzegania zaleceń lekarskich należą: bezpośrednia obserwacja leczenia, oznaczanie stężenia leku i jego metabolitów w surowicy lub moczu, oznaczanie markerów biologicznych w surowicy. Do pośredniej metody oceny przestrzegania zaleceń lekarskich zalicza się: ankiety i kwestionariusze wypełniane przez pacjentów oraz dzienniczki samokontroli, liczenie tabletek, częstość wystawiania recept, ocena klinicznej odpowiedzi na lek, elektroniczne monitorowanie terapii, pomiar wskaźników fizjologicznych (np. tętna u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki).

Każda z wymienionych metod ma istotne ograniczenia, które utrudniają dokładną ocenę przestrzegania zaleceń lekarskich. Oznaczenie stężenia leku i jego metabolitów w surowicy oraz metabolitów leku w moczu jest pomocne w określeniu, czy lek został przyjęty, oraz w ocenie, czy zbadane stężenie leku jest w zakresie terapeutycznym. Skuteczność tych metod jest jednak ograniczona przez tzw. efekt białego fartucha – pacjent może przyjąć leki w zaleconych dawkach tylko na dzień lub dwa przed badaniem; jednocześnie zdarza się, że wiedząc o zbliżającym się oznaczeniu stężenia leku w surowicy, pacjenci przyjmują większą niż zalecona dawkę leku.

Kolejną metodą, która pomaga sprawdzić, czy pacjent stosował się do zaleceń, jest liczenie tabletek pozostałych w opakowaniu i porównanie ich liczby z tą, która powinna zostać w wypadku przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami. Wadą tej metody jest to, że lekarz nie wie, czy tabletki były przyjmowane regularnie, czy np. były przerwy, a następnie pacjent przyjmował zwiększoną liczbę tabletek (Eatock i Baker, 2007; Samsonsen i wsp., 2014).

W badaniu oceniającym wpływ częstości dawkowania doustnych leków przeciwcukrzycowych za pomocą monitoringu elektronicznego wykazano, że pacjenci popełniali

błędy, przyjmując zbyt dużo leków w niektóre dni, a następnie przez kilka dni w ogóle nie przyjmując leku. Efekt ten był bardziej widoczny w grupie pacjentów, którzy przyjmowali jedną dawkę leku dziennie, co może sugerować, że pacjenci nie zawsze mogli sobie przypomnieć, czy w danym dniu lek przyjęli.

Rejestry komputerowe prowadzone przez apteki są użytecznym źródłem danych, dzięki którym otrzymujemy informacje, porównując przewidywany czas, na który powinny wystarczyć przepisane leki, z przedziałem czasu, po którym pacjent realizuje kolejną receptę (Saghaeiannejad-Isfahani i wsp., 2015). Rejestry aptek nie znajdują natomiast zastosowania w przypadku niektórych schorzeń przewlekłych, których terapia wiąże się z częstymi zmianami dawek lub leków.

Do metod, w których pacjent prowadzi własny raport przestrzegania zaleceń lekarskich, zalicza się między innymi dzienniczki napadów, pamiętniki oraz wywiad. Raporty sporządzone przez pacjentów są prostą i pomocną metodą w ocenie skuteczności przestrzegania zaleceń lekarskich. Inne subiektywne metody służące do pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich obejmują wypełnianie przez pacjenta kwestionariusze (WHO, 2005).

Dotychczas powstało kilka kwestionariuszy pomagających ocenić przestrzeganie zaleceń lekarskich. Należą do nich m.in. (Culig i Leppe, 2014; Kleppe i wsp., 2015; Kubica i wsp., 2017; Vernon i wsp., 2019; Winnicki i wsp., 2016):

- **Skala BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaires).** Początkowo była wykorzystywana przede wszystkim u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Zawiera ona dwa ogólne współczynniki czteroelementowe oraz dwa specyficzne współczynniki pięcioelementowe. Część specyficzna BMQ dotyczy leków przyjmowanych przez pacjenta, natomiast część BMQ ogólna dotyczy ogółu leków. Dwa czynniki ogólnej sekcji BMQ pomagają ocenić przekonania związane ze szkodliwym działaniem leków oraz ich nadużywaniem. Czynniki części specyficznej BMQ oceniają obawy związane z koniecznością przyjmowania leków oraz długoterminowe skutki leczenia.
- **Adherence Self-Report Questionnaire (ASRQ).** Skala ta była wykorzystywana do monitorowania leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Została opracowana przez de Klerka i współpracowników, i zawiera sześć różnych poziomów przestrzegania zaleceń lekarskich począwszy od doskonałego (poziom 1) do niskiego (poziom 6). Generalnie skala ASRQ jest wykorzystywana razem z systemem MEMS (Medication Event Monitoring System) i z powodu niskiej czułości oraz niskich dodatnich wartości predykcyjnych nie jest optymalnym narzędziem do pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich.
- **ASK-20 (Adherence Starts with Knowledge, ASK).** Kwestionariusz ankiety ASK-20 składa się z 20 pytań podzielonych na 11 obszarów pojęciowych, które

obejmują zachowania dotyczące przyjmowania leków i przeszkody spotykane przez pacjentów. W skład 11 obszarów koncepcyjnych wchodzi: postawy i przekonania związane z przyjmowaniem leków, świadomość osiągnięcia celów, szkodliwe skutki dla zdrowia związane z przyjmowaniem leków, depresja, zapominanie, bariery poznawcze, fizyczne i finansowe, brak skuteczności leczenia, wsparcie społeczne, relacje interpersonalne oraz komunikacja ze świadczeniodawcami. Początkowo kwestionariusz ASK-20 wykorzystywano do oceny przestrzegania zaleceń lekarskich wśród pacjentów z astmą, cukrzycą i depresją.

- **Skala Hill-Bone.** Była ona wykorzystywana do oceny przestrzegania zaleceń lekarskich u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Zawiera ona 3 podskale: zmniejszone spożycie sodu, przestrzeganie terminów zgłaszania się na wizyty lekarskie i przyjmowanie leków. Skala jest wiarygodna, odznacza się wysoką spójnością wewnętrzną. Wadą jest to, że ma zastosowanie tylko u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Tan i wsp., 2014).
- **System MEMS (Medication Event Monitoring System).** Pozwala na bardziej precyzyjną ocenę przestrzegania zaleceń lekarskich. Polega na zastosowaniu systemu elektronicznego monitoringu rejestrującego rzeczywisty czas otwierania butelki zawierającej lek. W systemie tym ocenia się odstęp czasu pomiędzy przyjmowanymi dawkami oraz liczbę nieprzyjętych tabletek. Monitoring elektroniczny nie gwarantuje, że lek został rzeczywiście przyjęty, ale mało prawdopodobne jest, aby pacjent, który pamiętał, żeby otworzyć butelkę w odpowiednim czasie, nie przyjął leku (Eatock i Baker, 2007; WHO, 2005).

Konsekwencje nieprzestrzegania zaleceń lekarskich

Najbardziej oczywistym skutkiem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich jest brak skuteczności leczenia. Niestosowanie się do zaleceń lekarskich może mieć również inne poważne i kosztowne konsekwencje. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może przyczynić się do wystąpienia poważnych powikłań choroby, przedwczesnej umieralności i zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej. Szacuje się, że w przypadku chorób sercowo-naczyniowych nawet do 125 000 zgonów każdego roku jest skutkiem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Ponadto uważa się, że aż 23% przyjęć do domów opieki, 10% hospitalizacji oraz wielu wizyt lekarskich, badań diagnostycznych i zabiegów można by uniknąć, gdyby chorzy przyjmowali leki zgodnie z zaleceniami lekarskimi. Poza zwiększeniem kosztów leczenia brak stosowania się do zaleceń lekarskich powoduje pogorszenie jakości życia (Lynch, 2018).

Do innych konsekwencji nieprzestrzegania zaleceń lekarskich należą: pogorszenie ogólnego przebiegu choroby i zwiększenie lekooporności, uzależnienie, zwiększone

ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego oraz efektu z odbicia, zwiększone ryzyko oporności na terapię oraz toksyczności leku (Wahl i Nowak, 2000; Harper, 2010; WHO, 2005).

Podsumowanie

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że na przestrzeganie zaleceń lekarskich miały wpływ różne czynniki, takie jak: cechy demograficzne i społeczno-gospodarcze, postrzeganie i przekonania na temat choroby oraz jej przebieg, stosowanie leków (liczba leków, sposób dawkowania, występowanie działań niepożądanych) oraz czynniki związane z pacjentem (Hovinga i wsp., 2008).

Rozpoznanie nieprzestrzegania zaleceń lekarskich stanowi duży problem diagnostyczny. Mimo wielu prac na ten temat nadal brakuje metody pozwalającej obiektywnie i rzetelnie ocenić, w jakim stopniu pacjenci stosują się do danych zaleceń. Idealne narzędzie do oceny przestrzegania zaleceń lekarskich powinno mieć niski koszt i być przyjazne dla użytkownika, łatwe do przeprowadzenia, niezawodne, elastyczne i praktyczne. Jednakże nie ma jednego środka, który może spełniać wszystkie te kryteria, ponieważ każdy z nich ma swoje wady. Liczniki tabletek, elektroniczne butelki i rejestry aptek są obiektywnymi, ale pośrednimi metodami oceny przyjmowania leku. Dodatkowo liczenie tabletek, chociaż jest obiektywnym środkiem pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich, wymaga zaangażowania personelu i jest czasochłonne. Monitorowanie stężenia leków w surowicy

ma bezpośredni i obiektywny charakter, ale należy wziąć pod uwagę farmakokinetyczną i dobową zmienność oraz koszty związane z wykonaniem badań. Wielu autorów uważa, że subiektywne metody badania przestrzegania zaleceń lekarskich, takie jak prowadzenie dzienniczek choroby, ankiety, kwestionariusze, wypełniane przez pacjentów są mało wiarygodną metodą, niemniej ich niska cena, łatwość wykonania, dostępność i możliwość uzyskania opinii niemal natychmiast przyczyniły się do wzrostu ich popularności. Obecnie w praktyce klinicznej jedną z najczęściej stosowanych metod oceniających przestrzeganie zaleceń lekarskich są kwestionariusze zawierające różne skale. Zawarte w kwestionariuszach skale oceniające stosowanie się do zaleceń są zazwyczaj walidowane z innymi metodami pomiaru przestrzegania zaleceń lekarskich, zarówno subiektywnymi, jak i obiektywnymi, co pozwala na w miarę rzetelną ocenę stosowania się pacjentów do zaleceń (Lam i Fresco, 2015).

Na przestrzeganie zaleceń lekarskich wpływa wiele różnych czynników. Pomimo licznych dotychczas przeprowadzonych badań nadal brakuje skutecznych metod oceny przestrzegania zaleceń lekarskich. Konieczne jest większe zaangażowanie oraz interdyscyplinarne podejście w celu poczynienia postępów w tym zakresie. Wymaga to dalszych skoordynowanych działań zarówno ze strony pracowników służby zdrowia, pracowników socjalnych i opieki społecznej, jak również naukowców, oraz państwa (WHO, 2005). Nadal jednak najskuteczniejszym czynnikiem, który można modyfikować, pozostaje dobra relacja pacjenta z lekarzem i personelem medycznym. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: AJ – 40%, AP – 40%, IK-J – 20%

References / Piśmiennictwo

- Al-Aqeel S, Gersuni O, Al-Sabhan J, Hilgishman M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: 1-52.
- Asadi-Pooya AA. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 393-95.
- Bollini P, Pampallona S, Kupelnick B, Tibaldi G, Munizza C. Improving compliance in depression: a systematic review of narrative reviews. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(3): 253-60.
- Bovet P, Burnier M, Madeleine G, Waeber B, Paccaud F. Monitoring one-year compliance to antihypertension medication in the Seychelles. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 33-39.
- Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 304-314.
- Burnier M. Is There a Threshold for Medication Adherence? Lessons Learnt From Electronic Monitoring of Drug Adherence. *Front Pharmacol* 2019; 9: 1540.
- Ciebiada M, Barylski M, Górka-Ciebiada M. Ocena stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich u starszych chorych na cukrzycę z towarzyszącymi objawami depresyjnymi. *Geriatrics* 2017; 11: 163-170.
- Choi-Kwon, Kwon SU, Kim JS. Compliance with risk factor modification: early-onset versus late-onset stroke patients. *Eur Neurol* 2005; 54: 204-211.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.

10. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R *et al.* Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm* 2012; 18: 527-39.
11. Cooper C, Carpenter I, Katona C, Schroll M, Wagner C, Fialova D, Livingston G. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1067-76.
12. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11: 44-47.
13. Critical overview of antihypertensive therapies: what is preventing us from getting there? Based on a presentation by Mark A. Munger. *Am J Manag Care* 2000; 6: 4 (Suppl.): S211-S21.
14. Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 5(5): CD012419.
15. Culić J, Leppe M. From Morisky to Hill-Bone; self reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol* 2014; 38: 55-62.
16. De Las Cuevas C, de Leon J, Peñate W, Betancort M. Factors influencing adherence to psychopharmacological medications in psychiatric patients: a structural equation modeling approach. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 681-690.
17. Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, Gubbins PO, Martin BC. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc* 2013; 53: 172-181.
18. Eatock J, Baker GA. Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 117-131.
19. FDA 2017: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207202Orig1s000TOC.cfm.
20. Friemann K, Wciórka J. Cztery miary przestrzegania zaleceń u chorych po przebytych epizodach psychotycznym – porównanie. *Psych Pol* 2013; 47(5): 759-773.
21. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1495-501.
22. Graves JW. Management of difficult-to-control hypertension. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 278-84.
23. Guo H, He H, Jiang J. Study on the compliance of antihypertensive drugs in patients with hypertension. *Chin J Epidemiol* 2001; 22: 418-420.
24. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 2017; 35(6): 1133-1144.
25. Harper I. Extreme condition, extreme measures? Compliance, drug resistance, and the control of tuberculosis. *Anthropol Med* 2010; 17: 201-14.
26. Haynes RB, Montague P, Oliver T, McKibbin KA, Brouwers MC, Kanani R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: 1-50.
27. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A *et al.* Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). 2005: 1-310.
28. Hovinga CA, Asato MR, Manjunath R, Wheless JW, Phelps SJ, Sheth RD *et al.* Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 316-22.
29. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy* 2014; 7: 35-44.
30. Jimmy B, J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011; 26: 155-9.
31. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 269-86.
32. Kaplan RC, Bhalodkar NC, Brown EJ Jr, White J, Brown DL. Race, ethnicity, and sociocultural characteristics predict noncompliance with lipid-lowering medications. *Prev Med* 2004; 39: 1249-55.
33. Kardas P. Rozpowszechnienie nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród pacjentów leczonych z powodu wybranych schorzeń przewlekłych. *Pol Merk Lek* 2011; XXXI(184): 215-220.
34. Kardas P, Czeleko T, Śliwczyński A. Ciągłość i systematyczność leczenia astmy i POChP w Polsce – ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych na podstawie analizy krajowej bazy danych realizacji recept. Proceedings of The 10th International Conference of the Polish Pharmacoeconomics Society – ISPOR Poland Chapter, Warsaw 2012.
35. Kini V, Ho M. Interventions to Improve Medication Adherence A Review. *JAMA* 2018; 320(23): 2461-2473.
36. Kleppe M, Lacroix J, Ham J, Midden C. The development of the ProMAS: a Probabilistic Medication Adherence Scale. *Patient Prefer. Adherence* 2015; 9: 355-367.
37. Kraft SA, Porter K, Wilfond BS. Research on Medical Practices and the Patient-Physician Relationship: What Can Regulators Learn from Patients? *AMA J Ethics*. 2015; 17(12): 1160-5.
38. Krzysik M, Wiela-Hojeńska A. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w onkologii pediatricznej. *Farm Współ* 2015; 8: 1-6.
39. Krzysianek M, Borkowski M, Skałacka K, Krysta K. A telemedicine platform to improve clinical parameters in paranoid schizophrenia patients: Results of a one-year randomized study. *Schizophr Res* 2019; 204: 389-396.
40. Kubica A, Kosobucka A, Michalski P, Fabiszak T, Felsmann M. Self-reported questionnaires for assessment adherence to treatment in patients with cardiovascular diseases. *Med Res J* 2017; 2(4): 115-122.
41. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-12.
42. Lynch SS. <http://www.merckmanuals.com/home/drugs/factors-affecting-response-to-drugs/adherence-to-drug-treatment>. Merck Sharp & Dohme Corp. 2018.
43. Manmohan T, Sreenivas G, Sastry VV, Sudha Rani E, Indira K, Ushasree T. Drug compliance and adherence to treatment. *JEMDS* 2012; 1: 142-159.
44. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.
45. McGrady ME, Pai ALH. A Systematic Review of Rates, Outcomes, and Predictors of Medication Non-Adherence Among Adolescents and Young Adults with Cancer. *J Adolesc Young Adul Oncol* 2019; 8(5): 485-494.
46. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
47. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
48. Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE. Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne: the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respirology* 2000; 5: 281-7.

49. Saghaeiannjad-Isfahani S, Sharifi-Rad J, Raeisi A, Ehteshami A, Mirzaeian R. An evaluation of adherence to society of pharmacists' standards care in pharmacy information systems in Iran. *Indian J Pharmacol* 2015; 47: 190-4.
50. Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: An observational, prospective study. *Epilepsia* 2014; 55: e125-8.
51. van der Sande MA, Milligan PJ, Nyan OA, Rowley JT, Banya WA, Ceesay SM *et al.* Blood pressure patterns and cardiovascular risk factors in rural and urban gambian communities. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 489-96.
52. Santoro E, Castelnuovo G, Zoppis I, Mauri G, Sicurello F. Social media and mobile applications in chronic disease prevention and management. *Front Psychol* 2015; 7: 1-3.
53. Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, Yu S, Shaver A, Caruthers RL *et al.* Social media methods for studying rare diseases. *Pediatrics* 2014; 133: e1345-353.
54. Skóra K. Compliance, adherence, persistence – przyczyny i konsekwencje niestosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. *OncoReview* 2012; 2: 54-60.
55. Steinman L, Heang H, van Pelt M, Ide N, Cui H, Rao M *et al.* Facilitators and Barriers to Chronic Disease Self-Management and Mobile Health Interventions for People Living With Diabetes and Hypertension in Cambodia: Qualitative Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020; 8(4): e13536.
56. Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004; 27: 117-24.
57. Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, Taha AS, Sawalha AF, Zyoud SH *et al.* Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 301-5.
58. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *InnovnPharm* 2014; 5: 1-6.
59. Tintoré M, Alexander M, Costello K, Duddy M, Jones DE, Law N *et al.* The state of multiple sclerosis: current insight into the patient/health care provider relationship, treatment challenges, and satisfaction. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 33-45.
60. Vernon A, Fielding K, Savic R, Dodd L, Nahid P. The importance of adherence in tuberculosis treatment clinical trials and its relevance in explanatory and pragmatic trials. *PLoS Med* 2019; 16(12): e1002884.
61. WHO. International League Against Epilepsy, International Bureau for Epilepsy; Atlas: Epilepsy Care in the World 2005.
62. Wahl LM, Nowak MA. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proc Biol Sci* 2000; 267: 835-43.
63. Wai CT, Wong ML, Ng S, Cheok A, Tan MH, Chua W *et al.* Utility of the Health Belief Model in predicting compliance of screening in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1255-62.
64. Wasilewski GJ, Milaniak I, Janik Ł, Sadowski J, Przybyłowski P. Adherence to antihypertensive therapy among heart transplant recipients. *Kardiochir Torakochir Pol* 2014; 11(3): 343-348.
65. Waszyk-Nowaczyk M, Jagielska M, Simon M, Indywidualny System Dawkowania Leków jako pomoc w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. *Lek w Polsce* 2013; 23(10): 20-26.
66. Webb DG, Horne R, Pinching AJ. Treatment-related empowerment: preliminary evaluation of a new measure in patients with advanced HIV disease. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 103-7.
67. Winnicki M, Basiński K, Szyndler A, Chrostowska M, Narkiewicz K. Jak poprawić stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jakość współpracy lekarz-pacjent? *Choroby Serca i Naczyn* 2016; 13(3): 194-202.

Erratum to the article: The coexistence of pituitary macroadenoma and schizophrenia – practical therapeutic implications based on the case report and the literature review / Współwystępowanie makrogruczolaka przysadki i schizofrenii – praktyczne implikacje terapeutyczne na podstawie opisu przypadku i przeglądu literatury, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2020, 36 (4), 335–346; DOI: <https://doi.org/10.33450/fpn.2020.12.001>.

Errata do artykułu: The coexistence of pituitary macroadenoma and schizophrenia – practical therapeutic implications based on the case report and the literature review / Współwystępowanie makrogruczolaka przysadki i schizofrenii – praktyczne implikacje terapeutyczne na podstawie opisu przypadku i przeglądu literatury, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2020, 36 (4), 335–346; DOI: <https://doi.org/10.33450/fpn.2020.12.001>.

Pages 334–335 / Strony 334–335

Printed / Wydrukowano:

Authors' contributions / Wkład autorów: PH – data collection and interpretation, literature search, preparation of the test results for analysis, the test results analysis / zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie wyników badania do analizy, opracowanie wyników; JM-T – conceptual work, critical reviewing / koncepcja i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej; ES – literature search, data interpretation, critical reviewing / zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej; KK – literature search, data interpretation, critical reviewing, preparation of the article for publication / zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, przygotowanie artykułu do publikacji; AF – literature search, data interpretation,

preparation of the article for publication/ zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, przygotowanie artykułu do publikacji; HK-J – conceptual work, acceptance of the final article version / wkład w koncepcję i projekt pracy, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

AW – basic conceptual work, literature collection and interpretation, writing of the article / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa i jego interpretacja, napisanie artykułu; AP – writing of the article, critical reviewing, acceptance of the final article version / napisanie artykułu, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

Pages 334–335 / Strony 334–335

Should be / Powinno być:

Authors' contributions / Wkład autorów: PH – data collection and interpretation, literature search, preparation of the test results for analysis, the test results analysis / zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie wyników badania do analizy, opracowanie wyników; JM-T – conceptual work, critical reviewing / koncepcja i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej; ES – literature search, data interpretation, critical reviewing / zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, krytyczne zrecenzowanie pod kątem

istotnej zawartości intelektualnej; KK – literature search, data interpretation, critical reviewing, preparation of the article for publication / zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, przygotowanie artykułu do publikacji; AF – literature search, data interpretation, preparation of the article for publication/ zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, przygotowanie artykułu do publikacji; HK-J – conceptual work, acceptance of the final article version / wkład w koncepcję i projekt pracy, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

Erratum to the article is also applied directly in the digital file posted on the journal's website:

<http://www.fpn.ipin.edu.pl/en/>.

Errata do artykułu została naniesiona również bezpośrednio w pliku elektronicznym zamieszczonym na stronie internetowej czasopisma: <http://www.fpn.ipin.edu.pl>.

Reviewers of the Volume 36 (year 2020)

Recenzenci tomu 36 (2020)

Leszek Bidzan
Adrian Chrobak
Wiesław Cubała
Anna Członkowska
Monika Dmitrzak-Węglarz
Jolanta Dorszewska
Dominika Dudek
Dorota Frydecka
Piotr Gałecki
Marek Harat
Małgorzata Janas-Kozik
Jan Jaracz
Marek Jarema
Alicja Kalinowska-Łyszczarz
Hanna Karakuła-Juchnowicz
Andrzej Kiejna
Wojciech Kozubski
Marek Krzystanek
Jolanta Kucharska-Mazur
Iwona Kurkowska-Jastrzębska
Jerzy Landowski
Jerzy Leszek
Michał Lew-Starowicz

Jacek Losy
Dorota Łojko
Piotr Maciejak
Paweł Mierzejewski
Błażej Misiak
Sławomir Murawiec
Tadeusz Nasierowski
Jan Nowak
Agnieszka Permoda-Osip
Filip Rybakowski
Janusz Rybakowski
Jerzy Samochowiec
Marcin Siwek
Michał Skalski
Dominik Strzelecki
Aleksandra Suwalska
Tomasz Szafrąński
Agata Szulc
Agnieszka Słopiń
Łukasz Święcicki
Napoleon Waszkiewicz
Adam Wichniak
Jarosław Woroń

I would like to thank all reviewers for accepting the invitation and for the time devoted to reviewing the articles. Your competences, knowledge, and commitment contribute significantly to the improvement of the quality of our journal.

Wszystkim Recenzentom serdecznie dziękuję za przyjęcie zaproszenia i czas poświęcony na recenzowanie prac. Państwa kompetencje, wiedza i zaangażowanie w istotny sposób przyczyniają się do podnoszenia poziomu naszego pisma.

Prof. dr hab. Janusz Rybakowski

Instructions for Authors

Papers should be submitted to the editorial office electronically, i.e. by the Editorial System, at the address: www.editorialsystem.com/fpn.

Aims and scope of the journal

Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii (Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology) is a quarterly journal that carries scientific and educational papers related in broad sense to the clinical and experimental neuropsychopharmacology. The journal is addressed to all those interested in the latest developments and research in this area, i.e. psychiatrists, neurologists, pharmacologists, psychologists, and representatives of other related disciplines.

The papers in Polish or English language may be submitted to the journal.

The journal is particularly focused on the following topics:

- Pharmacological treatment of psychiatric disorders
- Pharmacological treatment of neurologic disorders
- Studies on efficacy and tolerability of new psychotropic drugs and drugs used in neurological disorders
- Preclinical pharmacology of psychotropic drugs and drugs used in neurological disorders
- Child and adolescent neuropsychopharmacology
- Neuropsychopharmacology of the elderly
- Mechanism of action of psychotropic drugs
- The effect of pharmacological treatment on brain bioelectrical activity (pharmacology-EEG)
- The effect of pharmacological treatment on cognitive functions and psychosocial functioning
- Psychometric assessment of drug activity
- Adverse reactions of psychotropic drugs and drugs used in neurological disorders
- Pharmacogenetic aspects of neuropsychiatric disorders and their treatment
- Neuroimaging of drugs used in psychiatry and neurology
- Ethics of using drugs in psychiatry and neurology
- Standards of pharmacological treatment in psychiatry and neurology

Types of articles accepted

The journal publishes:

- original papers,
- review papers,
- case studies,
- letters to the editors,
- reports from scientific conferences,
- book reviews.

Publication ethics

The journal is committed to upholding standards of ethical behaviour at all stages of the publication process.

The contents of the published work should comply with the guidelines of the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>), EU Directives, consolidated requirements for biomedical periodicals (International Committee of Medical Journal Editors, www.icmje.org), Committee on Publication Ethics and World Association of Medical Editors (WAME), that set standards and provide guidelines for best practices in order to meet these requirements.

Any data referring to patients and photographs that enable the patients' identification shall be removed from the paper, unless the patient provides a written consent to their publication.

Conflict of interest and funding

All of the main author's and the co-authors' potential conflicts of interest, financial or otherwise, related directly or indirectly to the addressed submission as well as all the grants or other forms of financial support or support in kind shall be acknowledged in a declaration enclosed to the paper.

Authors' declarations with respect to the paper

When submitting the paper, enclose a signed declaration with respect to the publication (the declaration template is available at the editorial system in the "Authors' Declaration" tab.) The declaration can be signed and provided by the corresponding author and on behalf of all the authors.

By the fact of submitting the paper, the authors declare as follows:

- The paper has neither been previously published (other than in the abstract form) nor submitted to another journal.
- The paper shall not be published in any other journal (including a translated version) without a written consent of the copyright holder for the title.
- The paper has been approved by all the authors and the authorities of the research unit.
- The paper has been prepared in compliance with all the recognised ethical codes and valid legal regulations, with due respect to the subjectivity of the tested individuals.

Authors' contribution to the paper

A statement is made that all the authors have significantly contributed to the research and all the data in the article are true and authentic, and there is no plagiarism. The contribution of the specific authors shall be indicated, e.g. significant contribution in the concept and work design, collecting data and the interpretation, statistical analysis and preparation of test results for the analysis, critical reviews as for the significant intellectual content, collecting literature, approval of the final form of the paper.

Peer review and reviewers' responsibilities

All the original, review and casuistic papers are subject to review by two anonymous reviewers from institutions other than that of the authors of publication. The paper shall be sent to the reviewers devoid of the cover page and authors' statements. The authors are under obligation to participate in the peer review process and to introduce the due corrections of mistakes or, if they do not agree to the above requirement, to withdraw the paper from publication.

The reviewed articles should be treated by the reviewers with due confidentiality. The reviewer's judgements should be objective; reviewers should have no conflict of interest with respect to the authors and the research funders. Furthermore, reviewers should point out any potential relevant published work which should be cited in the paper.

The list of reviewers for the articles in a given year is published in the last issue of the journal published in this year.

Editorial responsibilities

Editors shall preserve the anonymity of reviewers. Editors should have no conflict of interest with respect to the authors of articles they reject or accept. Editors shall bear full responsibility and authority to reject or accept an article.

Editors shall make every effort to the effect that all the articles published in the journal presented reliable and true information. However, the editors are not liable for the contents presented in the papers as they express the knowledge and opinions of the authors.

Legal liability

Editors shall make every effort to the effect that all the articles published in the journal presented reliable and true information. However, the editors are not liable for the contents presented in the papers as they express the knowledge and opinions of the authors.

Results of clinical trials

According to the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider trial result registration to be previous publication if the results are posted in the form of a brief (less than 500 words) abstract or table.

However disclosure of results in other circumstances (e.g. investor meetings) is not recommended and may undermine the credibility of the manuscript. Authors should disclose all results of the same or related work as contained in the registries.

Reporting results of clinical trials

All randomised (blind) trials presented in the article should contain a completed checklist for Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). For more information, visit <http://www.consort-statement.org>.

The journal has accepted the standpoint of the International Committee of Medical Journal Editors, which requires registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registration number should be published at the end of the abstract. The clinical trial is defined as any research project that prospectively assigns people or a group of people to an intervention related to health protection to study the cause-and-effect relationship between a health-related intervention and a health outcome. Health-related interventions are those used to modify a biomedical or health-related outcome; examples include drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes. Health outcomes are any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (in which medical interventions are not dictated by the researcher) are not required to be registered. For more information visit <http://www.icmje.org>.

Copyright and legal aspects

At the time of the acceptance of the work for publication, the copyright is transferred to the journal owner. The published work remains the property of the Institute of Psychiatry and Neurology.

All published papers are accessible in the Open Access system and on terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The papers that have already been published shall be accompanied by a written consent for the publication from the previous publisher.

Any potential conflict of interest shall be settled by the district court competent for the Editorial Office. Legal relations between the Editor and the author(s) are compliant with the Polish law and international conventions ratified by Poland.

Rights to the article retained by the Author

The author (or employer or institution) retains the right to the article in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Manuscript preparation

The journal accepts papers in the Polish and English languages. The papers shall be submitted via the Editorial System, at the address: www.editorialsystem.com/fpn. The editorial office preserves a right to refuse a text before the review if it is not in line with the journal subject area or if it is not satisfactory as for the content or form.

Text-related requirements

Original and review papers should not exceed 5,000 words (including tables, figures, references and appendices). Case studies should not

exceed 2,500 words. Text files submitted via the Editorial System shall be written using a 12 pt font, with 1.5 lines spaces and margins of 2.5 cm. The columns should not be adjusted nor the words hyphenated. Remove double spaces and do not use spaces as tabs. Try to avoid footnotes.

Each part of the paper should start from a new page.

The title page should contain the title of the paper in both the Polish and English languages, full names of the authors, their affiliations and the full name of the corresponding author, including the address, telephone number and email address.

Page 2 should contain an abstract in Polish, 200–250 words for original and review papers, and 150 words for case studies. **Abstracts of original papers should be structured as follows: objectives, material and methods, results and conclusions. Abstracts of review papers should be structured as follows: objectives, literature review and conclusions. Abstracts of case studies should be structured as follows: introduction, case study and comments.** Below the abstract, 3–6 keywords should be given as per Index Medicus.

Page 3 should contain an abstract in English, following the same structure as the Polish abstract – for the original paper: objectives, material and methods, results, conclusions; for the review paper: objectives, literature review and conclusions; and for the case study: objectives, case report and conclusions. Below the abstract, 3–6 English keywords should be given.

Authors of papers written in English do not have to provide abstracts in Polish.

Page 4 and all the subsequent pages should contain the body text of the paper.

The original paper should be structured as follows: objectives, material and methods, results, discussion and conclusions.

The review paper should be structured as follows: objectives, literature review and conclusions.

The case study should be structured as follows: objectives, case report and conclusions.

The methods section should include a statement of the approval by the relevant bioethics commission to undertake the study and of the subjects' conscious consent as well as information on the statistical methods used.

Only international drug names should be used in the body text of the paper.

Abbreviations used in the text should also be explained at their first mention (this also applies to the abstract); a glossary of abbreviations is also acceptable.

All the information on the financing sources (e.g. grant numbers) should be given. All the authors should disclose any financial dependencies and any other information that, if omitted, might raise suspicion of a conflict of interest.

At the end of the paper, above the literature, acknowledgements are acceptable.

References

References should be arranged alphabetically, numbered in Arabic numerals and cited using the Harvard system (author's name and the year of publication), e.g. Kowalski *et al.*, 2004. For papers with two authors, both names are required, while for papers with three or more authors – the name of the first author should be given, followed by “*et al.*” and the year of publication. The references section should cite the names of the first six authors. For papers with more than six authors, “*et al.*” should be used after the sixth name. For books, the names of all the editors should be given. Abbreviations of journal names should be used as per Index Medicus. Each reference item should be cited in the article body – and otherwise, each item cited in the paper body should be listed in the references section.

References should use the following structure:

Journal articles

Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X *et al.* Neurocognitive correlates of the COMT Val (158) Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 701-707.

Conference proceedings papers

Groening L, Olivier B. Translation of animal models to human psychopathology. 8th ECNP Regional Meeting, Moscow, Russia, April 14-16 2005. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (suppl 2): S93-S94.

Books

Maruszewski T. Pamięć autobiograficzna. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2005.

Book chapters

Nasierowski T. Dzieje psychiatrii. In: *Psychiatria. Tom I.* Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 1-46.

Websites

Provide the URL address and the date of the last access and, if available, the digital object identifier (DOI).

Murawiec S. Farmakoterapia jako efekt relacji lekarz-pacjent; <http://www.psychiatria.pl/arttykul/farmakoterapia-jako-efekt-relacji-lekarz-pacjent/8852.html> (last accessed on 8.04.2015).

Tables

Tables in articles in Polish should also have titles in English. Tables of articles in English do not need Polish titles. Tables should be numbered using Arabic numerals, placed on separate pages and submitted as separate files. The locations of tables in the body text should be marked. Comments for tables should be provided in the notes below the tables.

Figures

Figures, like tables, should have titles also in English. Figures in articles in English do not need additional Polish titles. Figures should be numbered using Arabic numerals, placed on separate pages and submitted as separate files. The locations of figures in the body text should be marked. It is advisable that the figures have approximately the target size, using uniform fonts, preferably Calibri. Figures can be sent in one of the following formats: TIFF, JPG, Adobe Photoshop, Adobe Illustrator, Corel Draw and EPS. Photographs should have the minimum resolution of 300 dpi and should be submitted as TIFF or JPG files. Comments for figures should be provided in the notes below the figures.

Captions for figures and tables should be submitted in a separate file.

Figures are basically printed in black and white. However, there is an option of colour printing, at the author's cost.

If figures or photographs have been previously published or the copyright is not held by the authors, the source should be given, and a written permission to use the materials should be obtained from the copyright holder.

Author's proofreading

The corresponding author shall receive the paper in a PDF format prior to publishing.

Adobe Reader, free software downloadable from the address: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readermain.html> is required to open the file. The remarks should be made as comments in the PDF file. If the paper is not sent back at the indicated time-limit, it can be published without the authors' approval.

Instrukcje dla autorów

Prace należy przesyłać do redakcji drogą elektroniczną – za pośrednictwem panelu redakcyjnego: www.editorialsystem.com/fpn.

Tematyka czasopisma

„Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” („Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology”) jest kwartalnikiem publikującym prace naukowe i edukacyjne z zakresu szeroko rozumianej neuropsychofarmakologii klinicznej i eksperymentalnej. Czasopismo jest skierowane do wszystkich zainteresowanych informacjami i wynikami badań naukowych w tym zakresie, tj. psychiatrów, neurologów, farmakologów, psychologów i przedstawicieli innych pokrewnych specjalności.

Czasopismo publikuje prace w języku angielskim i polskim.

Przedmiotem szczególnego zainteresowania pisma są następujące zagadnienia:

- farmakologiczne leczenie chorób i zaburzeń psychicznych,
- farmakologiczne leczenie chorób neurologicznych,
- badanie skuteczności i tolerancji nowych leków psychotropowych i leków stosowanych w chorobach neurologicznych,
- farmakologia przedkliniczna leków psychotropowych i leków stosowanych w chorobach neurologicznych,
- neuropsychofarmakologia dzieci i młodzieży,
- neuropsychofarmakologia wieku podeszłego,
- mechanizm działania leków psychotropowych,
- wpływ leczenia farmakologicznego na czynność bioelektryczną mózgu (farmako-EEG),
- wpływ leczenia farmakologicznego na czynności poznawcze i funkcjonowanie psychospołeczne,
- metody psychometrycznej oceny działania leków,
- objawy niepożądane działania leków psychotropowych i leków stosowanych w chorobach neurologicznych,
- aspekty farmakogenetyczne chorób neuropsychiatrycznych i ich leczenie,
- neuroobrazowanie stosowania leków w psychiatrii i neurologii,
- problemy etyczne związane ze stosowaniem leków w psychiatrii i neurologii,
- standardy leczenia farmakologicznego w psychiatrii i neurologii.

Rodzaje artykułów

Czasopismo przyjmuje do druku:

- artykuły oryginalne,
- artykuły poglądowe,
- prace kazuistyczne (opisy przypadków),
- listy do redakcji,
- sprawozdania z konferencji naukowych,
- recenzje książek.

Zasady etyki publikacyjnej

Czasopismo zobowiązuje się do przestrzegania standardów etycznego postępowania na wszystkich etapach procesu publikacji.

Treści przedstawione w artykułach powinny być zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>); dyrektywami EU, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych (www.icmje.org), zasadami Komitetu Etyki Publikacji (COPE), Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych (ICJME) i Światowego Stowarzyszenia Redaktorów Medycznych (WAME), które wyznaczają standardy i dostarczają wskazówek umożliwiających spełnienie wymagań etycznego publikowania.

Dane dotyczące pacjenta, a także fotografie umożliwiające jego identyfikację, muszą zostać usunięte z artykułu, chyba że pacjent wyrazi pisemną zgodę na ich wykorzystanie.

Konflikt interesów i finansowanie

Możliwe konflikty interesów, zarówno pierwszego autora, jak i wszystkich współautorów, finansowe lub inne, związane bezpośrednio lub pośrednio z obecną pracą, jak również wszelkie granty lub inny rodzaj wsparcia finansowego bądź materialnego muszą zostać wyszczególnione w oświadczeniu dołączonym do pracy.

Deklaracja autorów w odniesieniu do artykułu

Składając artykuł, należy dołączyć podpisane oświadczenie dotyczące artykułu (wzór oświadczenia dostępny jest w panelu redakcyjnym w zakładce „Oświadczenie autorów”). Oświadczenie może w imieniu wszystkich autorów podpisać i złożyć autor korespondujący.

Składając pracę, autorzy deklarują tym samym, że artykuł:

- nie był wcześniej publikowany (z wyjątkiem krótkiego streszczenia) oraz nie został zgłoszony i skierowany do druku w innym czasopiśmie,
- nie zostanie opublikowany w innym czasopiśmie (także w tłumaczeniu) bez pisemnej zgody właściciela praw autorskich do tytułu,
- został zaakceptowany przez wszystkich autorów oraz władze jednostki, w której odbyło się badanie,
- został przygotowany zgodnie z uznanymi zasadami etycznymi i obowiązującym prawem, z poszanowaniem podmiotowości badanych osób.

Wkład autorów w przygotowanie pracy

Autorzy, składając pracę, oświadczają, że wszyscy wymienieni autorzy wnieśli istotny wkład w przygotowanie pracy, wszystkie dane w artykule są prawdziwe oraz że artykuł nie jest plagiatem. Należy wskazać wkład pracy poszczególnych autorów, np. zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, analiza statystyczna i przygotowanie wyników badań do analizy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji artykułu.

Proces recenzji i obowiązki recenzentów

Wszystkie prace oryginalne, poglądowe i kazuistyczne są poddawane recenzji przez dwóch anonimowych recenzentów niepochozących z ośrodka autorów pracy. Prace są wysyłane do recenzentów bez strony tytułowej oraz bez oświadczenia autorów. Autorzy są zobowiązani do poddania się procesowi recenzji i zgodnie z nią dokonania odpowiednich poprawek lub – jeśli nie zgadzają się na nie – wycofania artykułu.

Artykuły winny być traktowane przez recenzentów z poufnością, ocena recenzenta powinna być obiektywna, a recenzenci nie powinni mieć konfliktu interesów w odniesieniu do autorów oraz finansowania pracy. Zadaniem recenzentów jest także wskazanie ewentualnych istotnych publikacji, które należałoby zacytować w pracy.

Lista recenzentów artykułów opublikowanych w danym roku jest publikowana w ostatnim numerze pisma z danego roku.

Obowiązki redaktorów

Redaktorzy dbają o zachowanie anonimowości recenzji. Nie powinni oni mieć konfliktu interesów w odniesieniu do autorów artykułów odrzuconych lub zaakceptowanych. Redaktorzy ponoszą całkowitą odpowiedzialność za odrzucenie lub akceptację artykułu i są do tego upoważnieni.

Redakcja dokłada wszelkich starań, by publikowane w czasopiśmie artykuły przedstawiały rzetelne i prawdziwe informacje. Jednakże redakcja nie odpowiada za treści przedstawione w artykułach, gdyż stanowią one wyraz wiedzy i poglądów autorów.

Odpowiedzialność prawna

Redakcja dokłada wszelkich starań, by publikowane w czasopiśmie artykuły przedstawiały rzetelne i prawdziwe informacje. Jednakże redakcja nie odpowiada za treści przedstawione w artykułach, gdyż stanowią one wyraz wiedzy i poglądów autorów.

Wyniki badań klinicznych

Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, czasopismo nie uzna wyników opublikowanych w rejestrze badań klinicznych jako publikacji wcześniejszej, jeśli wyniki te zostały przedstawione w krótkiej formie (mniej niż 500 słów), streszczeniu lub tabeli.

Jednakże ujawnienie wyników w innych okolicznościach (np. spotkań inwestorów) nie jest zalecane i może podważyć wiarygodność rękopisu. Autorzy powinni ujawnić wszystkie zamieszczane w rejestrach wyniki tej samej bądź powiązanej pracy.

Raportowanie wyników badań klinicznych

Wszystkie badania randomizowane (zaślepiane) prezentowane w artykule powinny zawierać wypełniony schemat Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Więcej informacji dostępnych jest na <http://www.consort-statement.org>.

Czasopismo przyjęło stanowisko Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych, który wymaga, jako warunku niezbędnego do rozpoczęcia procesu redakcyjnego, rejestracji badania w rejestrach publicznych. Badania kliniczne muszą być zarejestrowane wcześniej lub w trakcie włączania pacjenta. Numer badania powinien być wpisany na końcu streszczenia artykułu. Badanie kliniczne jest definiowane jako każde badanie, które prospektywnie przypisuje pojedynczego człowieka lub grupę ludzi do jednej lub więcej interwencji związanej z ochroną zdrowia w celu oceny jej wyników i wpływu na zdrowie. Do interwencji takich zaliczają się wszelkie modyfikacje biomedyczne lub inne związane z przyczynami chorób (np. leki, procedury chirurgiczne, urządzenia, kuracje behawioralne, diety, zmiany procesu opieki), rezultaty zdrowotne zawierające jakiegokolwiek miary biomedyczne lub inne związane ze zdrowiem uzyskane na pacjentach lub uczestnikach badania, łącznie z miarami farmakokinetycznymi i zdarzeniami/działaniami niepożądanymi. Badania czysto obserwacyjne (w których interwencje medyczne nie leżą w gestii badacza) nie wymagają rejestracji. Więcej informacji dostępnych jest na <http://www.icmje.org>.

Prawo autorskie i aspekty prawne

W momencie przyjęcia pracy do publikacji wszelkie prawa do jej wykorzystania przechodzą na właściciela czasopisma. Po opublikowaniu praca pozostaje własnością Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Wszystkie prace po opublikowaniu są dostępne w systemie Open Access i na zasadach użytkowania określonych licencją Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Do materiałów poprzednio opublikowanych autorzy winni dołączyć pisemną zgodę na ponowne wydanie od poprzedniego wydawcy.

Każdy potencjalny konflikt interesów będzie rozpatrywany przez sąd rejonowy właściwy dla siedziby Wydawcy. Stosunki prawne łączące Wydawcę i autora(ów) są zgodne z polskim prawem oraz z konwencjami międzynarodowymi wiążącymi Polskę.

Prawa do artykułu zatrzymane przez Autora

Autor (lub pracodawca, lub instytucja) zatrzymuje prawa do artykułu zgodnie z licencją Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

Składanie artykułów

Czasopismo przyjmuje artykuły w języku angielskim i polskim. Prace należy składać poprzez panel redakcyjny www.editorialsystem.com/fpn. Redakcja zastrzega sobie prawo rezygnacji z tekstu przed recenzją, jeśli nie jest on zgodny z tematyką czasopisma lub jeśli nie jest zadowalający pod względem treściowym lub formalnym.

Wymagania dotyczące tekstu

Całkowita objętość pracy oryginalnej i poglądowej (włączając tabele, ryciny, piśmiennictwo i materiały uzupełniające) nie może

przekroczyć 5000 słów. Objętość pracy kazuistycznej nie może przekroczyć 2500 słów. Pliki tekstowe przesłane za pośrednictwem panelu redakcyjnego powinny być przygotowane czcionką 12 pkt, z odstępami 1,5 i marginesami 2,5 cm. Nie należy justować kolumny tekstu i przenosić wyrazów. Prosimy także o usuwanie podwójnych spacji i nieużywanie spacji w funkcji tabulatorów. Należy unikać przypisów.

Każda część pracy powinna zaczynać się od nowej strony.

Strona tytułowa powinna zawierać tytuł w języku polskim i angielskim, imiona i nazwiska wszystkich autorów, nazwy instytucji, w których pracują autorzy, imię i nazwisko autora korespondującego, jego adres, numer telefonu oraz e-mail.

Strona druga powinna zawierać streszczenie w języku polskim, o objętości 200–250 słów w przypadku prac oryginalnych i poglądowych, a w przypadku prac kazuistycznych do 150 słów. **Streszczenie pracy oryginalnej powinno składać się z następujących części: cel, metoda, wyniki oraz wnioski. Streszczenie pracy poglądowej powinno składać się z części: cel, przegląd piśmiennictwa, wnioski. Streszczenie pracy kazuistycznej powinno składać się z części: wstęp, opis przypadku, komentarz.** Pod streszczeniem należy umieścić 3–6 słów kluczowych zgodnych z Index Medicus.

Strona trzecia powinna zawierać streszczenie w języku angielskim, zorganizowane podobnie jak streszczenie polskie – **dla pracy oryginalnej: objectives, material and methods, results, conclusions; dla pracy poglądowej: objectives, literature review, conclusions; dla pracy kazuistycznej: objectives, case report, conclusions.** Pod streszczeniem należy umieścić 3–6 słów kluczowych w języku angielskim.

Autorzy prac w języku angielskim nie zamieszczają streszczeń polskich.

Strona czwarta i kolejne powinny zawierać tekst pracy.

W pracy oryginalnej należy wyróżnić następujące części: **cel, metoda, wyniki, omówienie, wnioski (objectives, material and methods, results, discussion, conclusions).**

W pracy poglądowej należy wyróżnić części: **cel, przegląd piśmiennictwa, wnioski (objectives, literature review, conclusions).**

W pracy kazuistycznej natomiast: **wstęp, opis przypadku, komentarz (objectives, case report, conclusions).**

W części metodycznej należy podać informacje o zgodzie właściwej komisji bioetycznej na przeprowadzone badania i świadomej zgodzie osób badanych, jak również dane na temat stosowanych testów statystycznych.

Należy używać wyłącznie międzynarodowych nazw leków.

Skróty używane w tekście należy wyjaśnić przy pierwszym ich zastosowaniu (również w streszczeniu), można także sporządzić słowniczek skrótów używanych w pracy.

Należy podać wszelkie informacje na temat źródeł finansowania (np. numery grantów). Autorzy powinni ujawnić wszelkie zależności finansowe i inne informacje, których nieumieszczenie mogłoby budzić podejrzenie konfliktu interesów.

Na końcu artykułu, przed piśmiennictwem, można zamieścić ewentualne podziękowania autorskie.

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo powinno być ułożone alfabetycznie, ponumerowane cyframi arabskimi i cytowane w systemie harwardzkim (nazwisko i rok), np. Kowalski i wsp., 2004. W wypadku dwóch autorów trzeba podać oba nazwiska, zaś w wypadku trzech lub więcej autorów – nazwisko pierwszego autora, a następnie „i wsp.” oraz rok. W spisie piśmiennictwa należy cytować nazwiska pierwszych sześciu autorów. W wypadku więcej niż sześciu autorów należy po szóstym nazwisku dodać „i wsp.”. W wypadku książek należy podać nazwiska wszystkich redaktorów. Skróty tytułów czasopism powinny być zgodne z listą skrótów Index Medicus. Każda pozycja piśmiennictwa powinna być przywołana w tekście – i odwrotnie każda przywołana w tekście pozycja musi znaleźć się w spisie piśmiennictwa.

Pozycje piśmiennictwa powinny mieć następujący układ:

Artykuły w czasopismach

Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X i wsp. Neurocognitive correlates of the COMT Val (158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:701-707.

Streszczenia z konferencji

Groening L, Olivier B. Translation of animal models to human psychopathology. 8th ECNP Regional Meeting, Moscow, Russia, April 14-16 2005. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (suppl 2): S93-S94.

Książki

Maruszewski T. Pamięć autobiograficzna. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2005.

Rozdziały w książkach

Nasierowski T. Dzieje psychiatrii. W: Psychiatria. Tom I. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 1-46.

Strony internetowe

Należy podać adres URL i datę ostatniego dostępu, a jeśli tekst jest nim opatrzony - także DOI.

Murawiec S. Farmakoterapia jako efekt relacji lekarz-pacjent; <http://www.psychiatria.pl/artukul/farmakoterapia-jako-efekt-relacji-lekarz-pacjent/8852.html> (dostęp 8 czerwca 2015).

Tabele

Tabele artykułów w języku polskim powinny być opatrzone także tytułami w języku angielskim. Tabele artykułów napisanych w języku angielskim nie wymagają zamieszczenia dodatkowo polskich tytułów. Tabele powinny być numerowane cyframi arabskimi, umieszczone na osobnych stronach i przesłane jako odrębne pliki. Należy zaznaczyć lokalizację tabel w tekście głównym. Objaśnienia do tabel należy podać w przypisach pod tabelami.

Materiały ilustracyjne

Ryciny, podobnie jak tabele, powinny zawierać także tytuły w języku angielskim. Ryciny artykułów napisanych w języku angielskim nie wymagają zamieszczenia dodatkowo tytułów polskich. Ryciny powinny być numerowane cyframi arabskimi, umieszczone na osobnych stronach i przesłane jako odrębne pliki. Należy zaznaczyć lokalizację rycin w tekście głównym. Dobrze, by materiały ilustracyjne miały wielkość mniej więcej docelową, by użyto w nich czcionki w jednolitym rozmiarze, najlepiej kroju Calibri. Ryciny można przesłać w następujących formatach: TIFF, JPG, Adobe Photoshop, Adobe Illustrator, Corel Draw i EPS. Fotografie winny mieć minimalną rozdzielczość 300 dpi i winny być przesłane w formacie TIFF lub JPG. Objaśnienia do rycin należy podać w przypisach pod rycinami.

Podpisy do rycin i tabel należy dołączyć w odrębnym pliku.

Ryciny zasadniczo są drukowane w czerni i bieli. Jednak na życzenie autora mogą zostać wydrukowane w kolorze na koszt autora.

Jeżeli materiały ilustracyjne dołączone do pracy były uprzednio opublikowane lub prawa do nich nie należą do autorów, trzeba podać źródło i pisemną zgodę na jej publikację od właściciela praw autorskich.

Korekta autorska

Przed opublikowaniem artykułu autor korespondujący otrzymuje artykuł w formacie PDF. Do otwarcia pliku potrzebny jest darmowy program Adobe Reader, który można pobrać ze strony: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readermain.html>. Poprawki najlepiej nanosić w postaci komentarzy w PDF-ie. Jeżeli artykuł nie zostanie odesłany we wskazanym czasie, może on zostać opublikowany bez zatwierdzenia ze strony autorów.