

Nasilone działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych – na jakie aspekty zwrócić uwagę w przypadku skarg pacjentów

Severe side effects of antidepressants – what aspects should be taken into consideration in case of patient complaints

Konrad Jurczakowski

Harmonia – Poradnia Zdrowia Psychicznego, Grupa LUX MED, Warszawa
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(4): 118–123

DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.135313>

Streszczenie

Leki przeciwdepresyjne są coraz częściej używane w Polsce i na całym świecie. W ostatnich latach pojawiły się nowe leki z tej grupy, które są bezpieczniejsze i lepiej tolerowane, ale działania niepożądane nadal stanowią istotny problem kliniczny i mogą wpływać na współpracę pacjentów w leczeniu. Podczas farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi powinniśmy skierować uwagę na odpowiedni dobór leku (z punktu widzenia medycznego), ale również na przekonania pacjenta dotyczące leczenia (psychologiczne aspekty farmakoterapii). Należy brać pod uwagę współchorobowość psychiatryczną i somatyczną pacjenta oraz zebrać dokładny wywiad dotyczący wszystkich stosowanych leków w celu uniknięcia niekorzystnych interakcji farmakologicznych. W przypadku pojawienia się skarg na dolegliwości, które w opinii pacjentów wynikają z działań niepożądanych, niezbędne jest różnicowanie, czy zgłaszane objawy wynikają z biologicznego działania leku, czy odzwierciedlają zjawiska psychologiczne towarzyszące farmakoterapii. Pozwala to podejmować bardziej świadome i skuteczne decyzje w codziennej praktyce lekarskiej. W artykule omówiono czynniki biologiczne, takie jak polimorfizm cytochromu P450, współistnienie ADHD, interakcje lekowe, oraz czynniki psychologiczne mające wpływ na częste i nietypowe działania niepożądane leków przeciwdepresyjnych.

Słowa kluczowe: działania niepożądane, leki przeciwdepresyjne, czynniki biologiczne, czynniki psychologiczne, ADHD, polimorfizm CYP, interakcje lekowe.

Abstract

Antidepressants are increasingly used in Poland and around The World. Over recent years, new antidepressants have appeared that are safer and better tolerated, but side effects remain a significant clinical problem that complicates achieving full remission. During pharmacotherapy with antidepressants, we should pay attention to the appropriate selection of the drug (from the medical point of view), but also to the patient's beliefs regarding the treatment (from the psychological point of view). It is also important to remember to take into account patient's psychiatric and somatic co-morbidities and to collect all informations about current medication taken by patient in order to avoid unfavorable pharmacological interactions. If complaints about side effects occur, it is necessary to differentiate whether they effects result from biological or psychological factor. This allows you to make more conscious and effective decisions in everyday medical practice. The article discusses biological factors such as cytochrome P450 polymorphism, coexistence of ADHD, drug interactions and psychological factors influencing more frequent and unusual side effects of antidepressants.

Key words: side effects, antidepressants, biological factors, psychological factors, ADHD, polymorphism CYP, drug interactions.

Autor do korespondencji:

lek. Konrad Jurczakowski, Harmonia – Poradnia Zdrowia Psychicznego, Grupa LUX MED, Warszawa,
e-mail: konrad.jurczakowski@gmail.com

Wstęp

Prowadzenie psychofarmakoterapii wymaga nie tylko uważności przy wyborze leku (z punktu widzenia biologicznego), lecz także zwrócenia uwagi na znaczenie przypisywane przez pacjenta samej substancji i wynikiem leczenia (z punktu widzenia psychodynamicznego). Oba wymiary (biologiczny i psychologiczny) wpływają na współpracę podczas leczenia i mają istotny wpływ na uzyskanie optymalnej odpowiedzi terapeutycznej oraz zapobieganie ewentualnym nawrotom [1].

W codziennej praktyce lekarza psychiatry, często możemy się spotkać z sytuacją, gdy pacjent zgłasza objawy uboczne podczas pierwszych wizyt od momentu wprowadzenia leku przeciwdepresyjnego. Lekarz często zdecydował się wówczas na zmianę leku, dawki, sposobu podawania lub dołączenie innego leku (leków). Czy jednak zawsze konieczna jest modyfikacja dotychczasowego leczenia? Czy nasilone lub nietypowe objawy niepożądane, które zgłasza pacjent, wynikają z przyczyn natury biologicznej czy psychologicznej, a może połączenia obu zjawisk?

W badaniu przeprowadzonym przez Demyttenaere i wsp. [2] z udziałem 272 pacjentów leczonych ambulatoryjnie lekami przeciwdepresyjnymi 53% przerwało leczenie w ciągu 6 miesięcy. Spośród tych pacjentów 23% jako przyczynę zaprzestania przyjmowania leków podało zdarzenia niepożądane. W podobnym badaniu Hu i wsp. [3] ustalili, że 33% pacjentów przerwało leczenie przed upływem 105 dni, a najczęściej wymienianą przyczyną były działania niepożądane (36%).

Warto zwrócić uwagę, że w obu badaniach częstym powodem przedwczesnego zakończenia leczenia, były właśnie objawy uboczne.

Czynniki biologiczne

Wiele czynników biologicznych może wpływać na częstsze występowanie działań niepożądanych podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych oraz ich gorszą skuteczność.

Ze względu na złożoność omawianej tematyki w artykule uwzględnione zostały wybrane czynniki, takie jak: polimorfizm enzymów CYP, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) oraz interakcje farmakologiczne.

Enzymy CYP

W badaniach farmakogenetycznych analizowany jest związek pomiędzy czynnikami genetycznymi

a wynikiem leczenia określonym lekiem. Jest to przydatne przy wyborze niektórych leków przeciwdepresyjnych, ich dawek oraz zapobieganiu interakcjom lekowym.

Większość leków stosowanych w psychofarmakoterapii jest metabolizowana przez cztery enzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 oraz CYP1A2, których geny charakteryzuje wysoka polimorficzność [4]. Dla wielu leków przeciwdepresyjnych wykazano wpływ głównie genotypu CYP2C19 oraz CYP2D6.

Badania nad poszczególnymi allelami CYP pozwoliły wyróżnić cztery fenotypy uwarunkowane odpowiednimi genotypami:

- ultraszybki metabolizer (UM) – więcej niż dwa aktywne allele danego genu kodującego enzym cytochromu P450,
- szybki metabolizer (EM) – dwa funkcjonalne allele dla cytochromu P450,
- pośredni metabolizer (IM) – jeden aktywny i jeden uszkodzony allel lub dwa allele z częściowym defektem,
- wolny metabolizer (PM) – uszkodzony gen lub całkowity jego brak [5].

W badaniu przeprowadzonym przez Jokovica i wsp. [6] wykazano, że chorzy na depresję z genotypem CYP2C19 o obniżonej aktywności enzymatycznej (SM) osiągnęli gorsze kliniczne wyniki leczenia przeciwdepresyjnego w porównaniu z osobami o normalnej aktywności enzymatycznej (NM). Między osobami o zwiększonej aktywności enzymatycznej (FM) a osobami o normalnej aktywności enzymatycznej (NM) nie występowały istotne różnice w wynikach terapii.

Wolniejszy metabolizm leku u pacjentów z obniżoną aktywnością enzymatyczną (SM) był najprawdopodobniej związany ze zwiększoną ekspozycją na lek, a w konsekwencji z nasilonymi działaniami niepożądanymi. Gorsza tolerancja mogła tłumaczyć obniżoną skuteczność leczenia poprzez pogorszenie współpracy pacjenta oraz poprzez wpływ objawów niepożądanych.

W innym badaniu z udziałem 9531 pacjentów, którzy przyjmowali selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), Campos i wsp. [7] oceniali różnice w efektywności i tolerancji leczenia pomiędzy normalnymi a bardzo szybkimi, szybkimi, pośrednimi oraz wolnymi metabolizerami. Pacjenci z pośrednim metabolizmem CYP2C19 mieli wyższe prawdopodobieństwo zgłaszania większej liczby działań niepożądanych zarówno ogólnie dla różnych leków, jak i w szczególności dla sertraliny. Wyniki potwierdziły

hipotezę, że osoby o wolniejszym (pośrednim) metabolizmie są bardziej narażone na działania niepożądane.

W kilku badaniach [8–13] udowodniono, że pacjenci z wolnym (PM) i pośrednim metabolizmem (IM) CYP2D6 częściej doświadczali działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych metabolizowanych przez CYP2D6, co przekładało się na przedwczesne zakończenie terapii przeciwdepresyjnej, natomiast osoby z ultraszybkim metabolizmem (UM) enzymu CYP2D6 były narażone na większe ryzyko przerwania terapii ze względu na brak efektów leczenia przeciwdepresyjnego [9, 14, 15]. W niektórych badaniach ryzyko działań niepożądanych nie uzyskało jednak poziomu istotności statystycznej [16–20]. Te badania, które przyniosły negatywne wyniki, charakteryzowały trudności związane z właściwym genotypowaniem i wielkością badanej próby.

W 2009 r. utworzono Konsorcjum ds. Wdrażania Farmakogenetyki Klinicznej (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC*). Wytyczne CPIC dotyczące CYP2D6 i CYP2C19 w odniesieniu do SSRI: citalopramu, escitalopramu, sertraliny, paroksetyny i fluwoksaminy, obejmują zmniejszenie dawki o 25–50%, jeśli enzym metabolizujący lek jest wolny (PM), ponieważ wyższe stężenia w osoczu mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych. Jeśli enzym metabolizujący lek jest ultraszybki (UM), zaleca się zmianę na inny lek, ponieważ obniżone stężenie leku w osoczu zwiększa prawdopodobieństwo niepowodzenia farmakoterapii. Jeśli metabolizm jest szybki (EM) lub pośredni (IM), zmiany w dawkowaniu nie są potrzebne. Warto zauważyć, że zróżnicowany metabolizm leków może prowadzić do różnic w skuteczności leczenia lub w częstości występowania działań niepożądanych w wyniku niedostatecznej lub nadmiernej ekspozycji na substancję czynną [21].

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

Pacjenci z ADHD bardzo często zgłaszają się do lekarza psychiatry z powodu objawów depresyjnych (do 37%) lub lęku uogólnionego (do 17%). Osoba bez diagnozy ADHD po otrzymaniu leków serotoninowych może doświadczyć zaostrzenia objawów ADHD [22].

Na podłożu neurobiologicznym czysta blokada transportera wychwyty zwrotnego serotoniny, bez wpływu na receptory serotoninowe, skutkuje pobudzeniem receptorów 5HT₂ i w konsekwencji hamowaniem odpowiedzi receptorów dopaminowych oraz

noradrenergicznych [23]. Nasila to deficyt dopaminowy/noradrenergiczny w korze czółowej i śródmózgowiu, dając skutki niepożądane w postaci zaburzeń koncentracji uwagi, apatii, niepokoju, zwiększonej impulsywności, senności, zaburzeń snu oraz obniżonego libido. W konsekwencji pacjent odczuwa pogorszenie stanu psychicznego, co zwiększa ryzyko samodzielnego odstawienia leku.

Istotne jest dopasowanie profilu klinicznego działania leku do obrazu konkretnego pacjenta. Należy ocenić również ogólny stan zdrowia, ustalić, czy występują choroby współistniejące, które mogą mieć wpływ na skuteczność leków przeciwdepresyjnych i zwiększać ryzyko występowania częstych oraz nietypowych skutków ubocznych. Ważne jest również uwzględnienie profilu działań niepożądanych danego leku, by uniknąć nasilenia objawów współtowarzyszącego zaburzenia, np. ADHD.

W badaniu autorstwa Riddle i wsp. [24] stwierdzono, że podawanie fluoksetyny dzieciom ze współistniejącymi ADHD i depresją często nasilało objawy ADHD w sposób zależny od dawki. Po przerwaniu podawania fluoksetyny efekt ustępował. Chociaż badania sugerowały, że skuteczność terapeutyczna SSRI w ADHD jest niespójna, należy zauważyć, że badanie nie obejmowało więcej niż 20 uczestników i przebieg leczenia SSRI był zbyt krótki, by zaobserwować efekt kliniczny.

Aktualne doniesienia [25] sugerują, że monoterapeutyczne interwencje ukierunkowane na 5-HT w ADHD albo są nieskuteczne, albo mogą zaostrzać objawy.

Interakcje lekowe

Problem interakcji leków to jedno z największych wyzwań współczesnej farmakoterapii. Polipragmatyka może powodować działania niepożądane, antagonizowanie efektu terapeutycznego i niekorzystny wpływ jednego leku na inny.

Leki przeciwdepresyjne i inne substancje hamujące aktywność izoenzymów CYP450 mogą zwiększać stężenie leków metabolizowanych przez te izoenzymy we krwi, co prowadzi do częstszego występowania objawów ubocznych, które niekiedy mają bardzo nietypowe manifestacje w praktyce klinicznej. Ryzyko to dotyczy w szczególności pacjentów w starszym wieku, z chorobami współtowarzyszącymi, często przyjmujących kilka leków jednocześnie.

Lekami przeciwdepresyjnymi o szczególnie wysokim ryzyku interakcji farmakodynamicznych są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, gdyż blokują

m.in. receptory histaminowe, adrenergiczne oraz muskarynowe odpowiedzialne za rozwój różnych skutków ubocznych.

Jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory muskarynowe może doprowadzić do kumulacji działania przeciwocholinergicznego i powodować zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego, zatrzymanie moczu, zaparcia, atak jaskry, przyspieszenie czynności serca, suchość błon śluzowych, zaburzenia świadomości o charakterze majaczenia.

W badaniach obserwacyjnych wykazano, że stosowanie leków o działaniu cholinolitycznym wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń pamięci i otępienia. Z kolei addytywny efekt działania antyhistaminowego wiąże się z ryzykiem zwiększonej sedacji i senności. Działanie na receptor α_1 -adrenolityczny przez trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz ich łączenie z lekami obniżającymi ciśnienie (np. β -adrenolityki, leki moczopędne) może powodować hipotonię ortostatyczną, zwiększając ryzyko upadków i urazów głowy [26].

W analizie farmakoepidemiologicznej Uniwersyteckiego Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej UJ CM w Krakowie [27], dotyczącej 66 zleceń farmakoterapii pacjentów leczonych w Polsce, ustalano korelację pomiędzy wprowadzonym leczeniem farmakologicznym a obserwowanymi działaniami niepożądanymi.

Najczęściej notowanym efektem niepożądanym było wystąpienie bradykardii w konsekwencji dodania metoprololu lub propranololu do leku z grupy SSRI (fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu, escitalopramu) lub bupropionu. Było to spowodowane wzrostem stężenia β -blokerów we krwi, który był odpowiedzialny za pojawienie się działań niepożądanych, takich jak bradykardia, hipotensja, zawroty głowy.

Czynniki psychologiczne

Pacjenci mogą mieć błędne przekonania na temat leków, np. takie, że wystąpienie skutków ubocznych wskazuje na toksyczność leku dla organizmu lub oznacza, że lek jest źle dopasowany do pacjenta i nie nastąpi oczekiwana poprawa stanu psychicznego [28]. Znajduje to odzwierciedlenie w efekcie *nocebo* – występowanie skutków ubocznych jest częstsze u pacjentów, którzy spodziewają się działania niepożądanego lub czują lęk przed jego wystąpieniem [29].

Jak pisze Murawiec [1]: „każde działanie medyczne, także podawanie leków, posiada – oprócz swojego wymiaru biologicznego – również wymiar psycholo-

giczny, subiektywny i indywidualny. Ten drugi zakres może prowadzić do nieoczekiwanych efektów leczenia, które też będą przez pacjenta w pewien sposób ponownie interpretowane na poziomie psychologicznym i indywidualnym”.

Warto zwrócić uwagę, że negatywne przeżycia i stosunek emocjonalny chorego do prowadzonego leczenia mogą wpływać na częstsze występowanie objawów niepożądanych oraz mniejszą skuteczność terapii, dlatego wiedza psychodynamiczna w postępowaniu farmakologicznym jest istotna dla skutecznego prowadzenia leczenia [1].

Gdy proces leczenia się komplikuje, np. pacjent zgłasza wiele działań niepożądanych, lekarz może zbyt szybko decydować o modyfikacji dawek lub zmianie leku, gdy warto najpierw rozważyć możliwość, że lek został wybrany prawidłowo, a problem wynika z poziomu psychologicznej reakcji pacjenta. Warto wtedy dopytać o okoliczności związane z pojawieniem się nietypowych objawów. Bardzo często stosowany lek jest odpowiedni, a objawy uboczne wynikają ze znaczenia, jakie pacjent nadaje (w sposób uświadomiony i nieświadomiony) leczeniu [30].

Badanie Bull i wsp. [31] potwierdza, że pacjenci, którzy zostali poinformowani przez swoich lekarzy o potencjalnych skutkach ubocznych, o 55% częściej zgłaszali występowanie łagodnych lub umiarkowanych działań niepożądanych. To samo badanie, a także badanie przeprowadzone przez Hu i wsp. [32] wykazały, że omawianie z pacjentami działań niepożądanych podczas leczenia wiązało się z takim samym lub mniejszym odsetkiem przypadków przedwczesnego przerwania leczenia oraz większym odsetkiem zmiany leku. W takiej sytuacji zmiana leku może stanowić korzystniejszą alternatywę niż zaprzestanie leczenia.

Niektórzy lekarze mogą nie podejmować rozmowy o potencjalnych skutkach ubocznych farmakoterapii z obawy, że wywoła to dodatkowy niepokój przed wystąpieniem działań niepożądanych. Warto jednak pamiętać, że relacja z lekarzem jest istotnym elementem pozwalającym na uzyskanie dobrej współpracy w leczeniu farmakologicznym i wpływającym na jego skuteczność.

Podsumowanie

Podczas farmakoterapii lekarze powinni wykazać się uważnością przy doborze leku oraz następnie przy ocenie tolerancji i efektów zastosowanej substancji. Kluczowa jest otwarta komunikacja z pacjentem, indywidualne podejście do każdego chorego, przeprowadzanie psychoedukacji na temat wybranego leku

oraz omówienie z pacjentem planu postępowania w sytuacji wystąpienia objawów ubocznych. Czynniki biologiczne i psychologiczne mają istotny wpływ na występowanie częstych i nietypowych działań niepo-

żądanych. Znajomość obu zjawisk jest bardzo istotna dla znalezienia przyczyn objawów zgłaszanych przez pacjenta w celu podjęcia trafnej interwencji terapeutycznej.

Piśmiennictwo

1. Murawiec S. Koncepcja psychodynamicznej psychofarmakologii D. Mintza i B. Belnap – omówienie w odniesieniu do pacjentów ujawniających oporność na leczenie [The psychodynamic psychopharmacology by D. Mintz and B. Belnap – description of discipline in relation with treatment resistance]. *Psychiatr Pol* 2008; 42: 323-333.
2. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W i wsp. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl. 22: 30-33.
3. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM i wsp. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 959-965.
4. Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 273-287.
5. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A i wsp. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 496-526.
6. Joković D, Milosavljević F, Stojanović Z i wsp. CYP2C19 slow metabolizer phenotype is associated with lower antidepressant efficacy and tolerability. *Psychiatry Res* 2022; 312: 114535.
7. Campos AI, Byrne EM, Mitchell BL i wsp. Impact of CYP2C19 metaboliser status on SSRI response: a retrospective study of 9500 participants of the Australian Genetics of Depression Study. *Pharmacogenomics J* 2022; 22: 130-135.
8. Chen S, Chou WH, Blouin RA i wsp. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 522-534.
9. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H i wsp. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 386-393.
10. Grzesiak M, Beszlej A, Lebioda A i wsp. Retrospektywna ocena tolerancji leczenia lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów z rozpoznaniem depresji, z różnym genotypem CYP2D6 [Retrospective assessment of the antidepressants tolerance in the group of patients with diagnosis of depression and different CYP2D6 genotype]. *Psychiatr Pol* 2003; 37: 433-444.
11. Laika B, Leucht S, Heres S i wsp. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 395-403.
12. McAlpine DE, O’Kane DJ, Black JL i wsp. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1065-1068.
13. Shams ME, Arneith B, Hiemke C i wsp. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493-502.
14. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B i wsp. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 474-482.
15. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H i wsp. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 803-807.
16. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH i wsp. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 542-549.
17. Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR i wsp. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 17-23.
18. Gillman PK. Re: no evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 61-64.
19. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE i wsp. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830-1835.
20. Collins AR, Kung S, Ho JT i wsp. Pharmacogenetic testing in psychiatric inpatients with polypharmacy is associated with decreased medication side effects but not via medication changes. *J Psychiatr Res* 2020; 126: 105-111.
21. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K i wsp. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 127-134.
22. Kowalczyk T. ADHD: an invisible disease. *Psychiatria Spersonalizowana* 2022; 1: 25-31.
23. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. *Poradnik Lekarza Praktyka*. Item Publishing, Warszawa 2021; 71-120.
24. Riddle MA, King RA, Hardin MT i wsp. Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990; 1: 193-198. doi: 10.1089/cap.1990.1.193.

25. Riley TB, Overton PG. Enhancing the efficacy of 5-HT uptake inhibitors in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses* 2019; 133: 109407.
26. Siwek M. Najważniejsze nieprawidłowości związane z leczeniem psychotropowym oraz ich potencjalne konsekwencje. W: *Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne*. Woroń J, Tymiński R (red.). *Medical Tribune Polska* 2019; 64-80.
27. Woroń J, Siwek M, Gorostowicz A. Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 977-995.
28. Murawiec S. Paradoksalne skargi na odczuwane działania i efekty niepożądane leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych – kontekst psychologiczny i sytuacyjny. *Terapia* 2020; 9: 96-100.
29. Nestoriuc Y, Pan Y, Kinitz T i wsp. Informing about the nocebo effect affects patients' need for information about antidepressants – an experimental online study. *Front Psychiatry* 2021; 12: 587122.
30. Murawiec S. Lekarz jest lekiem – rozmowa z lekarzem jako metoda rozwiązywania problemów w farmakoterapii depresji. *Terapia* 2021; 5: 64-69.
31. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY i wsp. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 578-584.
32. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM i wsp. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 959-965.