

Leki neurologiczne – leki psychiatryczne: poszukiwanie wspólnej części

Neurological and psychiatric drugs: in search of the overlap

Alicja Kalinowska-Łyszczarz¹, Wojciech Kozubski²

¹ Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Neurologia i psychiatria to dziedziny powiązane ze sobą w kontekście historycznym, klinicznym i farmakologicznym. W niniejszym artykule przedstawiono swoisty „alfabet” wybranych leków stosowanych w praktyce na styku neurologii i psychiatrii, przywołując wyniki badań farmakoklinicznych, opisy przypadków oraz mechanizmy działania leków w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaprezentowano przykładowe schematy wyboru leczenia u pacjentów ze współistnieniem określonych chorób neurologicznych i psychiatrycznych. Poddano także krytycznej analizie najnowsze doniesienia w zakresie potencjalnej roli wybranych leków działających w obrębie OUN – w nowych dla nich wskazaniach.

Słowa kluczowe: neuropsychiatria, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwłękowe

NAJWAŻNIEJSZE

Leki psychiatryczne stosowane są z powodzeniem poza rejestracją w wielu chorobach neurologicznych, a leki neurologiczne – w schorzeniach psychiatrycznych. Niniejszy artykuł ma na celu usystematyzowanie wiedzy na temat możliwości terapeutycznych między tymi dziedzinami w oparciu o dane z badań farmakoklinicznych oraz znajomość mechanizmów działania leków.

HIGHLIGHTS

Psychiatric medications are used off-label in a number of neurological diseases, while neurological medications are also prescribed for psychiatric disorders. This paper is designed to provide systematic knowledge on such in-between therapeutic possibilities, based on clinical trials data and pharmacology of the described drugs.



Alicja Kalinowska-Łyszczarz

Doktor nauk medycznych, specjalista neurolog, adiunkt w Katedrze Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Pracowni Hodowli Komórkowych w Zakładzie Neurochemii i Neuropatologii. Naukowo i klinicznie od początku swojej działalności zajmuje się przede wszystkim neuroimmunologią, szczególnie tematyką stwardnienia rozsianego. Prywatnie – wielbicielka talentu Hieronima Boscha, Alberto Giacomettiego, Samuela Becketta i Ingmara Bergmana; w wolnych chwilach gra na pianinie, podróżuje.

ABSTRACT

Neurology and psychiatry are linked historically, clinically and pharmacologically. Pointing to the results of pharmacological studies, case presentations and mechanisms of therapies within the central nervous system (CNS), we present a list of medications that are used in clinical practice somewhat in between neurology and psychiatry. We suggest possible algorithms for tailored therapy in patients with coexisting neurological and psychiatric disorders. Finally, we discuss most recent data on potentially new indications for known drugs acting within the CNS.

Key words: neuropsychiatry, antiepileptic drugs, antidepressants, neuroleptics, anxiolytics

WSTĘP

Neurologia i psychiatria to dziedziny o wspólnym polu zainteresowania chorobami ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Historycznie do schorzeń neurologicznych zaliczano te, w których znane było podłoże organiczne, a jako zaburzenia psychiatryczne określano choroby definiowane przez fenomenologię objawów, a nie ich uwarunkowanie biologiczne. Mimo istotnego postępu w zakresie znajomości neurobiologicznego podłoża chorób psychiatrycznych ów tradycyjny podział pozostał aktualny. Praktykujący specjaliści coraz częściej dostrzegają jednak zacieranie się niegdyś ścisłych, a dziś nierzadko już tylko umownych granic między tymi dziedzinami, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i terapeutycznym.

Od lat leki tradycyjnie używane w terapii schorzeń neurologicznych znajdują zastosowanie także w psychiatrii, czego klasycznym przykładem jest działający przeciwpadaczkowo kwas walproinowy, który psychiatrzy stosują w celu stabilizacji nastroju w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Z kolei leki o działaniu psychotropowym nierzadko stosowane są przez neurologów, zarówno w aspekcie kontroli objawów psychopatologicznych (np. kwetiapina i kłozapina w zaburzeniach psychotycznych związanych z otępieniem z ciałami Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona), jak i poza wskazaniami rejestracyjnymi, np. leki z grupy SSRI w otępieniu czołowo-skroniowym, nawet bez współistniejących zaburzeń nastroju, neuroleptyki (klasyczne i atypowe) w chorobie tików, węglan litu w profilaktyce klastrowego bólu głowy.

Celem niniejszego artykułu jest krytyczne przedstawienie „alfabetu” wybranych leków stosowanych w praktyce na styku neurologii i psychiatrii, wraz z opartymi na faktach sugestiami w zakresie potencjalnych nowych wskazań terapeutyków działających w obrębie OUN.

LEKI PRZECIWPADACZKOWE W PSYCHIATRII

Mechanizm działania

Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych (LPP) jest niezwykle różnorodny, tak jak zróżnicowana jest etiologia napadów padaczkowych. Uproszczony podział wyróżnia leki wzmagające właściwości hamujące (pobudzenie szlaków GABA-ergicznych), leki zmniejszające aktywność szlaków pobudzających (hamowanie przekźnictwa glutaminergicznego) oraz leki wpływające na kanały jonowe [1]. Trudno jest bezpośrednio odnieść wyżej wymienione punkty uchwytu leków przeciwpadaczkowych do mechanizmu ich działania w chorobach psychiatrycznych, który jest z pewnością bardziej złożony [2]. Niewątpliwie pomocne byłyby w tym zakresie modele zwierzęce chorób psychiatrycznych, ale chociażby w chorobie afektywnej dwubiegunowej – w przeciwieństwie do padaczki – nie dysponujemy adekwatnym, powszechnie uznanym modelem zwierzęcym. W tabeli 1 przedstawiono postulowane mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych w chorobach psychiatrycznych.

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych poza ich pierwotnym przeznaczeniem stało się na tyle powszechne, że w niektórych populacjach leki te są używane częściej w innych niż padaczka chorobach, np. zespołach bólowych oraz psychiatrii [15]. W tabeli 2 przedstawiono zastosowanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w neurologii i psychiatrii.

Kwas walproinowy i jego pochodne

Kwas walproinowy, najczęściej w postaci złożonej wraz z jego solą sodową, która wywołuje mniejsze działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, stosowany jest w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD), jeśli węglan

Tabela 1. Zróznicowane mechanizmy działania wybranych leków przeciwpadaczkowych w poszczególnych schorzeniach psychiatrycznych.

Choroba psychiatryczna	Postulowany mechanizm powstawania objawów	Lek	Mechanizm działania leku	Piśmiennictwo
Zaburzenia nastroju	zaburzenia transmisji GABA-ergicznej	benzodiazepiny, VGB, TGB, VPA, TPM	aktywacja układu GABA-ergicznego	[3–4]
Zaburzenia nastroju	zaburzenia transmisji glutaminergicznej	LTG, TPM, FLB	hamowanie przekaźnictwa glutaminergicznego	[4–6]
Zaburzenia nastroju	zaburzenia homeostazy sodowej	CBZ, PHT, OXC, LCM	blokada kanałów sodowych bramkowanych napięciem	[4, 7–8]
ChAD, SCH, zaburzenia depresyjne	aktywacja bramkowanych napięciem kanałów wapniowych; związek z genem <i>CACNA1C</i>	ETX, GBP, PGB, LTG	blokada kanałów wapniowych bramkowanych napięciem	[4, 9]
Zaburzenia nastroju	deficyt przekaźnictwa serotonergicznego	VPA, CBZ, OXC, TPM	zwiększenie stężenia pozakomórkowego serotoniny	[4, 10]
SCH, mania, zaburzenia zachowania	nadmierna aktywacja układu dopaminergicznego	VPA	przyspieszenie metabolizmu dopaminy	[4, 11]
Zaburzenia depresyjne	obniżona aktywacja układu dopaminergicznego	CBZ, OXC, TPM	zwiększenie stężenia pozakomórkowego dopaminy	[4, 12–13]
Zaburzenia nastroju, szczególnie ChAD	zaburzenia mechanizmów neuroplastyczności	VPA, a także – w mniejszym stopniu – CBZ	wpływ na neuroplastyczność i neurogenezę (szlaki związane z BDNF, GSK-3, c-AMP)	[4, 14]

VGB – wigabatryna, TGB – tiagabina, VPA – kwas walproinowy, TPM – topiramet, LTG – lamotrygina, FLB – felbamat, CBZ – karbamazepina, PHT – fenytoina, OXC – oks-karbamazepina, LCM – lakozamid, ETX – etosuksymid, GBP – gabapentyna, PGB – pregabalina, ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa, SCH – schizofrenia.

litu jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Mimo że lit wykazuje najlepiej udokumentowaną skuteczność w leczeniu ChAD [16], począwszy od lat 90. XX w. psychiatrzy coraz częściej wybierają walproinianę, zazwyczaj w przypadku pacjentów z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie litem. Do grup, które typowo nie odpowiadają na lit, należą m.in. pacjenci z częstymi – co najmniej 4 razy w roku – zmianami nastroju (tzw. postać *rapid cycling*) oraz chorzy z tzw. stanem mieszanym [17]. U tych pacjentów skuteczność walproinianów została potwierdzona w randomizowanych badaniach farmakologicznych [18–20]. Mniej pewne jest działanie profilaktyczne oraz przeciwdepresyjne walproinianów. Mimo ograniczonych dowodów na ich skuteczność w zapobieganiu nawrotom choroby [21] oraz w leczeniu stanów depresyjnych walproinianę stosowane są poza rejestracją (*off-label*) także i w tych wskazaniach.

W literaturze odnaleźć można szereg danych na temat zastosowania walproinianów w innych schorzeniach psychiatrycznych, takich jak: zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia lękowe [22], zaburzenia au-

tystyczne [23]. Zazwyczaj są to opisy pojedynczych lub serii przypadków oraz badania otwarte, a więc powinny być interpretowane z ostrożnością.

Karbamazepina

Mechanizm działania karbamazepiny to blokada bramkowanego napięciem kanałów sodowych. Karbamazepina stosowana jest przez psychiatrów zgodnie z rejestracją w leczeniu zespołu maniakalnego oraz ostrych epizodów mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I, a jej skuteczność w tych przypadkach udowodniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach farmakologicznych [24, 25]. Zarejestrowanym wskazaniem dla karbamazepiny jest także profilaktyka nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej, choć w tym wypadku jest mniej skuteczna niż lit [26, 27], jak również terapia alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

Lamotrygina

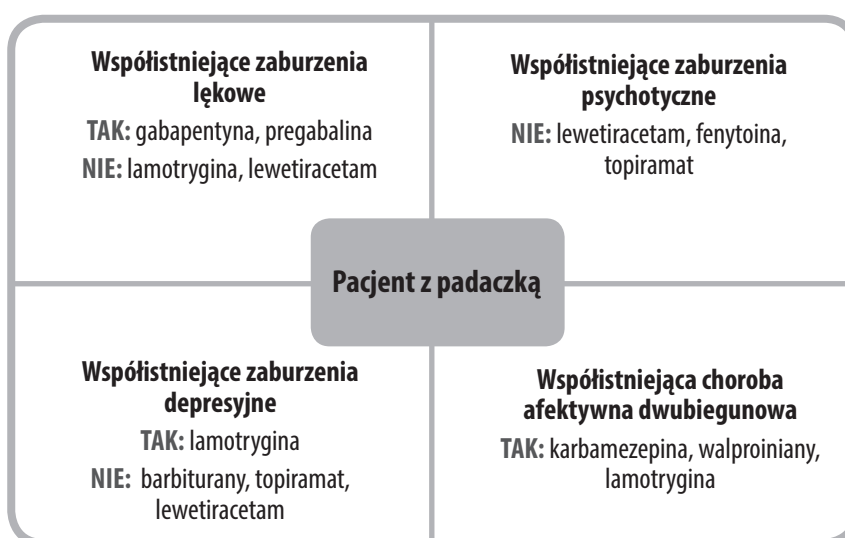
Lamotrygina to lek przeciwpadaczkowy nowej generacji o wielorakim mechanizmie działania (blokada kanałów

Tabela 2. Zastosowanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w neurologii i psychiatrii.

Nazwa leku	Zastosowanie w neurologii	Zastosowanie w psychiatrii – wskazania zarejestrowane	Zastosowanie w psychiatrii – wskazania pozarejestrycyjne	Zastosowanie w psychiatrii – najczęstsze
Walproiniany	padaczka – szerokie spektrum napadów, profilaktyka migreny	leczenie epizodów maniакаlnych w ChAD	profilaktyka nawrotów ChAD, OCD, zespoły lękowe (zespół lęku napadowego, fobia społeczna, PTSD), patologiczny hazard, impulsive zachowania agresywne, alkoholowy zespół abstynencyjny, spektrum autyzmu	ChAD, agresja
Karbamazepina	padaczka, neuralgia nerwu trójdzielnego, neuralgia nerwu językowo-gardłowego	zespół maniакаlny oraz zapobieganie nawrotom ChAD	profilaktyka nawrotów ChAD, PTSD, alkoholowy zespół abstynencyjny, benzodiazepinowy zespół odstawienny, agresja, zaburzenia kontroli impulsów	ChAD, agresja
Lamotrygina	padaczka	ChAD – profilaktyka epizodów depresji	schizofrenia, OCD, PTSD, zaburzenia osobowości typu borderline, zaburzenia zachowania w zespołach otępiennych	ChAD – profilaktyka epizodów depresji
Lewetiracetam	padaczka – szerokie spektrum; dyskinezy – próby leczenia	niezarejestrowany w psychiatrii	próby stosowania w manii oraz w ChAD z szybką zmianą faz	-

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa, OCD – zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (*obsessive-compulsive disorder*), PTSD – zespół stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder*).

Rycina 1. Uproszczony schemat wyboru leków przeciwpadaczkowych u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami psychiatrycznymi.



sodowych, hamowanie uwalniania glutaminianu, wpływ na kanały wapniowe i potasowe). W psychiatrii stosowana jest przede wszystkim w celu zapobiegania epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresji [28, 29]. Intrygujący jest fakt, że mechanizm działania lamotryginy istotnie różni się od mechanizmu działania innych leków skutecznych w ChAD, takich jak węglan litu czy kwas walproinowy. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami lamotrygina korzystnie wpływa na funkcję sieci neuronalnej między korą mózgu a układem limbicznym [30].

Obecnie lamotrygina nie jest natomiast zalecana w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji. Lamotrygina wykazuje także skuteczność w leczeniu depresji u pacjentów chorujących na padaczkę [31], a więc w tej szczególnej grupie pacjentów może służyć jako lek z wyboru.

Ponadto w literaturze można odnaleźć rozbieżne doniesienia na temat potencjalnej skuteczności lamotryginy w leczeniu schizofrenii [32–34].

Współistnienie padaczki i zaburzeń psychiatrycznych

Szczególną grupę stanowią pacjenci, u których z chorobą podstawową współistnieją zaburzenia nastroju i/lub zaburzenia lękowe, co zdarza się u 50–60% osób chorujących na padaczkę [35]. W takich przypadkach w terapii należy kierować się profilem działań niepożądanych LPP, a także brać pod uwagę możliwość interakcji leków przeciwpadaczkowych oraz psychotropowych. Spośród leków przeciwdepresyjnych stosunkowo bezpieczne będą citalopram, escitalopram lub sertralina, które nie wywierają istotnego wpływu na stężenie LPP [2]. Warto zaznaczyć, że często trudno jest określić, czy objawy psychopatologiczne u danego pacjenta chorującego na padaczkę wynikają ze współistniejącej choroby psychiatrycznej, czy też stanowią działanie niepożądane leku przeciwpadaczkowego.

U osób ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi nie zaleca się stosowania lamotryginy oraz lewetiracetamu, przeciwwskazanego także u pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi. Ci ostatni nie powinni stosować również fenytoiny z uwagi na jej działanie propsychotyczne, szczególnie przy wysokim stężeniu leku. Korzystne działanie anksjolityczne wykazuje natomiast gabapentyna. Barbiturany przeciwwskazane są w zaburzeniach depresyjnych, gdyż powodują obniżenie nastroju, oraz u osób z niepełnosprawnością intelektualną i dzieci, u których mogą wywołać agresję, drażliwość i nadpo-

budliwość [4]. Na rycinie 1 przedstawiono podstawowe zasady, którymi należy się kierować w wyborze leków przeciwpadaczkowych, gdy z padaczką współwystępują schorzenia psychiatryczne.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE W NEUROLOGII

Leki przeciwdepresyjne w terapii bólów głowy

Klasycznym przykładem zastosowania leków przeciwdepresyjnych w neurologii jest amitryptylina, która zalecana jest poza rejestracją w profilaktyce migreny [36–37] i napięciowych bólów głowy, a także w neuralgiach. Mechanizm działania amitryptyliny polega na pobudzaniu receptora GABA-B, hamowaniu receptorów histaminowych, zmniejszaniu wrażliwości neuronów na substancję P, a także zwiększaniu dostępności adenozyliny i jej receptorów, co wywołuje efekt przeciwbólowy [38]. W napięciowych bólach głowy, które typowo są odporne na leczenie profilaktyczne, na podstawie szeregu badań i wieloletnich obserwacji amitryptylinę zaleca się jako lek z wyboru, mimo iż dotąd nie uzyskiwała rejestracji w tym wskazaniu. W razie jej nieskuteczności lub przeciwwskazań wybiera się mianserynę, maprotylinę, wenlafaksynę albo mirtazapinę – również *off-label* [39]. Pozostałe leki, w tym przeciwpadaczkowe, są w istocie nieskuteczne w profilaktyce napięciowych bólów głowy.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny w zespołach otępiennych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin re-uptake inhibitors*) stosowane są w zaburzeniach zachowania w przebiegu zespołów otępiennych, w szczególności w otępieniu czołowo-skroniowym (FTD, *fronto-temporal dementia*). Otępienie czołowo-skroniowe obejmuje trzy warianty kliniczne: tzw. klasyczne otępienie czołowo-skroniowe z dominującymi zaburzeniami zachowania, a także dwa podtypy z dominującymi zaburzeniami językowymi – otępienie semantyczne oraz pierwotnie postępującą afazję, w których dysfunkcje behawioralne współistnieją, ale nie dominują w obrazie klinicznym [40]. Do typowych zaburzeń zachowania w FTD należą: apatia, odhamowanie, dysforia przechodząca w agresję, sztywność emocjonalna, a także – nieco rzadziej – zachowania penetracyjne, rytualne, kompulsywne, zaburzenia odżywiania i objawy

psychotyczne. W patofizjologii FTD podkreśla się rolę selektywnej dysfunkcji układu serotonergicznego (obniżone stężenia serotoniny w płatach czołowo-skroniowych, zmniejszona liczba receptorów 5-HT_{2A} oraz 5-HT_{1A}) [41–43] oraz dopaminergicznego, przy względnie prawidłowych szlakach cholinergicznym i adrenergicznym [44]. Zastosowanie SSRI w FTD ma więc uzasadnienie patofizjologiczne, a szereg badań klinicznych potwierdziło skuteczność sertraliny, fluoksetyny, a także citalopramu w leczeniu zaburzeń zachowania i nastroju w przebiegu FTD [45]. Efekt paroksetyny wydaje się mniej pewny – doniesienia na temat jej skuteczności są sprzeczne, być może niekorzystne jest jej działanie antycholinergiczne [46].

Z kolei w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) zaburzenia neuroprzekazników dotyczą wielu układów, nie tylko układu serotonergicznego. Według najnowszych doniesień zaś zastosowanie SSRI może obniżyć stężenie patologicznego amyloidu (Aβ) w obrębie OUN. Wstępne badania na mysim modelu AD wykazały, że zarówno bezpośrednie podanie serotoniny w okolicę hipokampalną, jak i zastosowanie leków z grupy SSRI (citalopram) istotnie obniża zawartość Aβ w mózgu oraz liczbę złogów amyloidu [47]. W tym samym badaniu za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z użyciem znacznika amyloidu Pittsburgh Compound-B (PIB) porównano osoby starsze bez zaburzeń funkcji poznawczych, które w ciągu ostatnich 5 lat pobierały SSRI, oraz te, które w tym czasie nie pobierały leków przeciwdepresyjnych. Badanie PET wykazało, że u osób leczonych przeciwdepresyjnie stwierdza się istotnie niższą zawartość amyloidu w mózgowiu. Obserwowano również negatywną korelację między czasem ekspozycji na SSRI a zawartością amyloidu: im dłużej pacjenci byli leczeni, tym mniejszą obserwowano u nich kumulację złogów Aβ [47]. Na tej podstawie wysnuto koncepcję, że przekazywanie serotonergiczne reguluje proces gromadzenia amyloidu w mózgowiu. Ta sama grupa badawcza opublikowała niedawno wyniki podwójnie zaślepionej próby, w której młodym zdrowym ochotnikom podawano 60 mg citalopramu, a następnie zaobserwowano 38-procentowy spadek stężenia amyloidu β w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie pobierającej citalopram [48]. Powyższe doniesienia sugerują potencjalną rolę SSRI w prewencji choroby Alzheimera, niemniej z uwagi na ich wstępny charakter należy je interpretować z ostrożnością.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE

Poza oczywistą rolą leków przeciwpsychotycznych w kontroli objawów wytwórczych występujących w przebiegu

schorzeń neurologicznych, istnieją dowody na skuteczność atypowych neuroleptyków w kontroli zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z określonymi typami zespołów otępiennych. Podczas gdy neuroleptyki nie są zalecane u pacjentów z AD [49], pojedyncze doniesienia wskazują na korzystny, niezależny od kontroli objawów psychotycznych, wpływ kwetiapiny na funkcje poznawcze u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego (LBD, *Lewy body dementia*) [50].

W przebiegu choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) stosunkowo często pojawiają się objawy psychotyczne. Szacuje się, że w ciągu 7 lat od włączenia agonisty dopaminergicznego zaburzenia psychotyczne wystąpią u ok. 35% pacjentów [51]. W takich przypadkach zaleca się stosowanie neuroleptyków atypowych, z uwagi na ich niewielkie działanie antidopaminergiczne. Najskuteczniejsza w chorobie Parkinsona jest klozapina, która może jednak wywołać zagrażającą życiu leukopenię i wymaga regularnego monitorowania pacjentów. Dlatego zazwyczaj pierwszym wyborem – z uwagi na bezpieczeństwo stosowania leku – okazuje się kwetiapina. Obydwa neuroleptyki podaje się w PD poza wskazaniami rejestracyjnymi [52]. Badania na modelu zwierzęcym oraz próby kliniczne u pacjentów z PD wskazują na pimawanserynę, która jest selektywnym odwrotnym agonistą receptora serotoninowego 5-HT_{2A}, jako potencjalnie skuteczny i bezpieczny wybór [53, 54].

LEKI PRZECIWLĘKOWE

Szczególne pozarejestracyjne zastosowanie w neurologii znajduje działający przeciwlękowo agonista receptora 5-HT_{1A}, buspiron. Lek ów od lat 90. XX w. stosuje się – z różnym w istocie powodzeniem – w ataksjach mózdkowych, zwłaszcza na tle zwyrodnieniowym. Sugerowany mechanizm działania buspironu to modyfikacja połączeń serotoninergicznym w mózdku. Dane o skuteczności buspironu w tym wskazaniu są sprzeczne – obok doniesień pozytywnych [55] pojawiają się próby negatywne [56]. Z uwagi na brak innych opcji terapeutycznych w leczeniu objawów ataksji mózdkowej, tradycyjnie u dotkniętych ataksją pacjentów podejmuje się próbę leczenia buspironem, zwykle w dawkach 40–60 mg na dobę, z różnym skutkiem.

INNE

Węglan litu stanowi, obok werapamilu, jeden z najczęściej wybieranych leków w profilaktyce klasterowego bólu głowy [57]. Z uwagi na jego postulowane działanie neuroprotektoryjne – po obiecujących wynikach badań na modelach zwierzęcych chorób poliglutaminianowych [58] – węglan litu próbowano stosować także w ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 3 (SCA-3, *spinocerebellar*

ataxia type 3, choroba Machado-Josepha), dotychczas niestety bez przekonujących efektów [59].

PODSUMOWANIE

Badania naukowe, w tym zaawansowane metody obrazowania mózgu, genetyka molekularna i neuropatologia, dostarczają coraz więcej dowodów na neurobiologiczne podłoże zaburzeń psychicznych. Niestety, patomechanizm wielu schorzeń, zarówno neurologicznych, jak i psychiatrycznych, pozostaje często niejasny.

W związku z powyższym próby stosowania leków o doprecyzowanych neurobiologicznych punktach uchwytu stanowią ważną strategię poznawczą w zakresie patofizjologii schorzeń neuropsychiatrycznych. W tym kontekście szczególnie istotna wydaje się współpraca między neurologią i psychiatrią, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i badawczym.

PIŚMIENNICTWO

1. Porter RJ, Meldrum BS. Antiseizure drugs. W: *Basic & Clinical Pharmacology*, wyd. 12. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (red.). McGraw-Hill Medical Publishing Division 2012, s. 403-429.
2. Ovsiew F. Antiepileptic drugs in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1655-1661.
3. Sanacora G, Saricicek A. GABAergic contributions to the pathophysiology of depression and the mechanism of antidepressant action. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 127-140.
4. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets. *Epilepsy & Behavior* 2013; 26: 440-449.
5. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A et al. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1731-1733.
6. Mauri MC, Ferrara A, Boscati L et al. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 124-129.
7. Naylor GJ, McNamee HB, Moody JP. Changes in erythrocyte sodium and potassium on recovery from a depressive illness. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 219-223.
8. El-Mallakh RS, Huff MO. Mood stabilizers and ion regulation. *Harv Rev Psychiatry* 2001; 9: 23-32.
9. Bhat S, Dao DT, Terrillion CE et al. TD. CACNA1C (Ca(v)1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 2012; 99: 1-14.
10. Schloss P, Williams DC. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 115-121.
11. Loscher W, Honack D. Valproate and its major metabolite E-2-en-valproate induce different effects on behaviour and brain monoamine metabolism in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; 299: 61-67.
12. Diehl DJ, Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 115-120.
13. Brown AS, Gershon S. Dopamine and depression. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 91: 75-109.
14. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004; 10: 685-692.
15. Savica R, Beghi E, Mazzaglia G et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1317-1321.
16. Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 3-18.
17. Koszewska I. Rozwój koncepcji stanu mieszanego w chorobach afektywnych w ujęciu historycznym. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2006; 15(2): 93-98.
18. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *J Am Med Assoc* 1994; 271(12): 918-924.
19. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-489.
20. Muzina DJ, El-Sayegh S, Calabrese JR. Antiepileptic drugs in psychiatry – focus on randomized controlled trial. *Epilepsy Res* 2002; 50(1-2): 195-202.
21. McElroy SL, Bowden CL, Collins MA et al. Relationship of open acute mania treatment to blinded maintenance outcome in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008; 107: 127-133.
22. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 263-272.
23. Hollander E, Soorya L, Wasserman S et al. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 209-213.
24. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 478-484.
25. Weisler RH, Keck Jr PE, Swann AC et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 323-330.
26. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151-161.
27. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144-151.

28. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR et al. A pooled analysis of 2 placebo controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
29. Schindler F, Angheliescu IG. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment of resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 179-182.
30. Large CH, di Daniel E, Li X, George MS. Neural network dysfunction in bipolar depression: clues from efficacy of lamotrigine. *Biochemical Society Transactions* 2009; 37: 1080-1084.
31. Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A et al. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav* 2001; 2(1): 28-36.
32. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapineresistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10-14.
33. Goff DC, Keefe R, Citrome L et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 582-589.
34. Poyurovsky M, Glick I, Koran L. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 861-866.
35. Kaufman KR. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy & Behavior* 2001; 21: 1-11.
36. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1: 1236-1239.
37. Couch JR. Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011; 51: 33-51.
38. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 65-72.
39. Bendtsen L, Jensen R. Treating tension-type headache – an expert opinion. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011; 12: 1099-1109.
40. Kertesz A. Frontotemporal dementia: a topical review. *Cogn Behav Neurol* 2008; 21(3): 127-133.
41. Francis PT, Holmes C, Webster MT et al. Preliminary neurochemical findings in non-Alzheimer dementia due to lobar atrophy. *Dementia* 1993; 4(3-4): 172-177.
42. Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(suppl 1): 80-84.
43. Lanctôt KL, Herrmann N, Ganjavi H et al. Serotonin-1A receptors in frontotemporal dementia compared with controls. *Psychiatry Res* 2007; 156(3): 247-250.
44. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66(1): 17-22.
45. Herrmann N, Black SE, Chow T et al. Serotonergic Function and Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Frontotemporal Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012: 789-797.
46. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ et al. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172(4): 400-408.
47. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(36): 14968-14973.
48. Sheline YI, Wet T, Yarasheski K et al. An Antidepressant Decreases CSF A β Production in Healthy Individuals and in Transgenic AD Mice. *Sci Transl Med* 2014; 6(236): 236re4 [doi:10.1126/scitranslmed.3008169].
49. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN et al. CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165(7): 844-854.
50. Rice T, Dobry Y, Wang E et al. Cognitive effects of quetiapine in a patient with dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 2013; 13: 52-57.
51. Marras C, Kopp A, Qiu F et al. Antipsychotic use in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(3): 319-323.
52. Emre M, Ford PJ, Bilgiç B, Uç EY. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Mov Disord* 2014; 29(5): 663-672.
53. Hubbard D, Havkcell U, McFarland K. Behavioral effects of clozapine, pimavanserin, and quetiapine in rodent models of Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: evaluation of therapeutic ratios. *Behav Pharmacol* 2013; 24(7): 628-632.
54. Cummings J, Isaacson S, Mills R et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383(9916): 533-540.
55. Svetel M, Vojvodić N, Filipović SR et al. Buspirone in the treatment of cerebellar ataxia. *Srp Arh Celok Lek* 1999; 127: 312-315.
56. Assadi M, Campellone JV, Janson CG et al. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci* 2007; 260(1-2): 143-146.
57. Becker WJ. Cluster headache: conventional pharmacological management. *Headache* 2013; 53(7): 1191-1196.
58. Perroud B, Jafar-Nejad P, Wikoff WR et al. Pharmacometabolomic signature of ataxia SCA1 mouse model and lithium effects. *PLoS One*. 2013; 8(8): e70610 [doi: 10.1371/journal.pone.0070610].
59. Saute JA, de Castilhos RM, Monte TL et al. A randomized, phase 2 clinical trial of lithium carbonate in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2014; 29(4): 568-573.

Adres do korespondencji:

Alicja Kalinowska-Łyszczarz
Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra i Klinika
Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel.: (61) 869-14-54, faks: (61) 869-16-97
e-mail: akalinowskalyszczarz@ump.edu.pl