

## Częstość występowania i rodzaj zmian dermatologicznych u pacjentów psychiatrycznych leczonych lekami psychotropowymi

### Prevalence and type of dermatologic disorders in psychiatric patients treated with psychotropic drugs

Ewa Murak-Kozanecka<sup>1</sup>, Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ze Specjalistycznego Psychiatrycznego ZOZ  
Szpital im. J. Babińskiego w Łodzi  
Dyrektor: dr n. med. Z. Łucki

<sup>2</sup>Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży  
Katedry Psychiatrii UM w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

#### Summary

**Aim:** The aim of the study was to establish prevalence and type of dermatologic symptoms in patients with mental disorders, treated with psychotropic drugs, and comparison of the frequency and type of dermatologic disorders after typical psychotropics and new psychotropic drugs, and assessment of relationships between diagnosis of mental disorders and type of dermatologic symptoms.

**Method:** In the study 4041 patients hospitalized and treated with psychotropic drugs in a psychiatric hospital took part. Dermatologic consultation was conducted in 340 patients, but only 98 were in monotherapy. This group was assessed with a next procedure: questionnaire regarding demographic data, early and family dermatologic disorders, treatment with other than psychotropics – drugs, diet, addictions and analysis of medical documentation (psychiatric and dermatologic diagnosis, actual pharmacotherapy).

**Results and conclusions:** 8.4% of the subjects had dermatologic symptoms, which were consulted by dermatologists. 1/2 of this group had their first treatment with psychotropics. Dermatologic symptoms appeared more often in patients treated with more than 2 psychotropics than in patients in monotherapy, usually in the first weeks of pharmacotherapy. Nearly 1/3<sup>rd</sup> of these subjects had allergic disorders. In subjects treated with psychotropics the most frequent dermatologic symptoms (allergic diseases, psoriasis and psoriasislike disorders) were noted after therapy with antipsychotics, next anxiolytics. In 3/4 patients treated with antidepressants had vascular diseases of the skin. In the whole group, dermatologic disorders appeared most frequently after treatment with BZD, phenothiazines and butyrophenones. New psychotropic drugs caused less dermatologic symptoms than typical antipsychotics and antidepressants.

*Słowa kluczowe:* leki psychotropowe, zmiany dermatologiczne

*Key words:* psychotropics, dermatologic disorders

Od lat 50., kiedy wprowadzono pierwszy lek przeciwpsychotyczny – chlorpromazynę, psychiatrzy obserwowali występowanie zmian skórnych u pacjentów leczonych kolejnymi klasycznymi neuroleptykami – KN. Obserwacje te dotyczyły również pacjentów otrzymujących inne leki psychotropowe, np. benzodiazepiny – BZD, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD. Z pierwszych przeprowadzonych badań wynikało, że u 5% leczonych lekami psychotropowymi – LP pojawiają się różnorodne zmiany skórne, czasem wymagające leczenia długoterminowego [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Każdy lek może wywołać objawy niepożądane pod postacią zmian skórnych: zaostrenie wcześniej istniejących dermatoz, częściej idiosynkratyczne reakcje, powstające na bazie zarówno mechanizmów immunologicznych, jak nieimmunologicznych [8, 9, 10]. Stwierdzono, że w przypadku reakcji polekowych zmiany skórne pojawiają się częściej niż zmiany w innych narządach, dlatego też niektórzy badacze uważają skórę za tzw. narząd sygnałowy.

Czynnikami ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych pod postacią zmian skórnych po LP są: wiek, dotychczasowe reakcje na leki, obciążenie rodzinne oraz czas trwania farmakoterapii [2]. Są to objawy przewidywalne (80% wszystkich objawów), zależne od farmakologicznych właściwości leku, związane z mechanizmem nieimmunologicznym, oraz objawy nieprzewidywalne, głównie wynikające z indywidualnych cech lezonego, zależne zarówno od mechanizmów immunologicznych, jak i innych (np. nietolerancja leku, reakcje idiosynkratyczne, pseudoalergiczne oraz odczyny alergiczne). Do tej grupy należy większość objawów skórnych.

Alergia na leki na podłożu immunologicznym stanowi ok. 25% wszystkich niepożądanych reakcji polekowych [2, 9]. Leki bardzo często wywołują odpowiedź immunologiczną, ale niewielu pacjentów doświadcza klinicznych objawów tej nadwrażliwości. Do czynników determinujących wystąpienie i charakter nadwrażliwości należą własności antygeny, warunki ekspozycji na antygen, reaktywność immunologiczna osobnicza i czynniki środowiskowe.

Interakcja antygeny z przeciwciałami prowadzi w krótkim czasie do reakcji nadwrażliwości, natomiast reakcja antygeny z uczulonymi limfocytami rozwija się powoli.

Ten sam lek może wywołać odmienne rodzaje osutek, różne zaś leki mogą powodować identyczne zmiany skórne.

### **Zmiany skórne podczas leczenia lekami psychotropowymi (przegląd badań)**

#### **Zmiany skórne po lekach przeciwpsychotycznych**

Stwierdzono, że u 5–10% leczonych KN występują reakcje uczuleniowe; mogą one pojawić się po każdym leku należącym do tej grupy. Z literatury wynika, że najczęściej zmiany skórne występują podczas leczenia fenotiazynami, zwykle są to przebarwienia po narażeniu na światło słoneczne [11, 12, 13, 14, 15, 16]. U 5–10% leczonych chlorpromazyną odnotowano zmiany skórne, z reguły między 1 a 8 tyg. leczenia (kontaktowe zapalenie skóry, przebarwienia, nadwrażliwość na światło słoneczne, zmiany liszajopodobne, toksyczna nekroliza naskórka, złuszczone zapalenie

skóry, zespół Stevensa–Johnsona, rumień trwały, liszaj rumieniowaty) [15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Podobne zmiany stwierdzono po zastosowaniu lewopromazy, perfenazy, tiorydazy, chlorprotiksenu, perazy, a u osób przyjmujących trifluoperazynę, flufenazynę, flupentikson i haloperidol opisywano przede wszystkim przebarwienia i nadwrażliwość na światło [16, 18, 26, 27].

Zmiany po butyrofenonach (głównie po haloperidolu) przede wszystkim dotyczyły włosów: zmiana jego struktury, odbarwienie, przymieszkowe zapalenie skóry, wypadanie; stwierdzono także nadwrażliwość na światło, rybią łuskę, przebarwienia skóry.

Po stosowaniu sulpirydu opisano wystąpienie rybiej łuski oraz zmian trądzikowych [2].

Niewiele jest danych w piśmiennictwie na temat zmian skórnych u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji – LPIIG. U pojedynczych osób leczonych risperidonem i olanzapiną opisano wypadanie włosów, klozapiną – ostrą uogólnioną osutkę krostkową (osutka na zapalnym podłożu rumieniowym z gorączką i podwyższoną leukocytozą) i osutkę grudkową oraz przebarwienia skóry [2].

### Zmiany skórne po lekach przeciwdepresyjnych

Podczas leczenia lekami przeciwdepresyjnymi u 2–4% pacjentów stwierdza się zmiany skórne o różnym nasileniu, głównie podczas podawania TLPD – amitryptyliny, imipraminy, doksepiny (u 46% – osutka grudkowa, u 23% – pokrzywka, u 5,4% – rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry u 3,7%, wzmożona nadwrażliwość na światło u 2,8%, przebarwienia skóry) [10, 28, 29, 30, 31].

U prawie 30% leczonych maprotyliną i mianseryną pojawiły się następujące zmiany skórne: wysypka plamisto-grudkowa, wykwity trądzikopodobne, wypadanie włosów, sporadycznie – liszaj płaski, rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka [32].

Istnieje wiele doniesień na temat zmian skórnych związanych ze stosowaniem nowych leków przeciwdepresyjnych – inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – SNRI. Podczas terapii SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina i sertralina) obserwowano przewlekłą pokrzywkę i wypadanie włosów, u pojedynczych osób rumień wielopostaciowy [2, 30, 33, 34]. Ustalono, że istnieje krzyżowa reakcja alergiczna między tymi lekami. Doniesiono, że po wenlafaksynie odnotowano u ok. 0,1% leczonych zmiany trądzikopodobne, osutkę plamisto-grudkową u 4%, pokrzywkę u 7%, a także pojedyncze przypadki nekrolizy naskórka, rumień wielopostaciowy, guzowaty, liszajopodobne zapalenie skóry [2, 3].

### Zmiany skórne po lekach normotymicznych

Z literatury wynika, że najszerszy wachlarz zmian skórnych występuje najczęściej po lekach normotymicznych. Najwięcej danych dotyczy pacjentów leczonych litem. Częstość objawów skórnych rośnie wraz z wysokością stosowanej dawki tego leku, a także podczas łączenia go z innymi lekami [35, 36]. Najczęściej pojawiają się one

po 3 tyg. kuracji, zmniejszają się po obniżeniu dawki, włączeniu leków przeciwhistaminowych i steroidów, u 25% po odstawieniu litu – zmiany ustępują. Są to zmiany trądzikopodobne, alergiczne wysypki o obrazie plamisto-grudkowym, często z towarzyszącym świądem lub owrzodzeniami podudzi, zaostrzenia łuszczycy, zapalenie mieszków włosowych, utrata włosów, złuszczone zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty oraz atopowe zapalenie skóry, rybia łuska i owrzodzenia. Lit działa bezpośrednio na podział komórek naskórka poprzez obniżenie poziomu cAMP oraz pośrednio poprzez zmianę bariery ochronnej naskórka, co może tłumaczyć powstanie niektórych zmian [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

Wg danych Jonesa, u 2,5–4,5% leczonych karbamazepiną pojawiają się zmiany skórne: osutka plamisto-grudkowa nieuogólniona, czasem przechodząca w erythrodermię z gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych, złuszczone zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty, pęcherzyca po przedawkowaniu, toksyczna nekroliza naskórka z utratą włosów i paznokci, zespół Stevensa–Johnsona, pokrzywka, zmiany liszajowate, rumień trwały, nadwrażliwość na światło, wypryski, łysienie oraz przebarwienia i obrzęk naczynioruchowy [44].

U 12% przyjmujących kwas walproinowy lub jego pochodne odnotowano wypadanie włosów [4].

#### Zmiany skórne związane z zażywaniem leków przeciwłękowych

U 0,2% osób leczonych anksjolitykami odnotowano: pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, rumień trwały, wyprysk, złuszczone zapalenie skóry, pęcherzyce, rumień wielopostaciowy, plamicę, toksyczną nekrolizę naskórka, rumień guzowaty, nadwrażliwość na światło [4]. Najczęściej te zmiany pojawiają się u leczonych barbituranami, następnie chlordiazepoksydem, rzadziej po BZD [2, 3, 4, 45, 46]. Obserwowano również zmiany po hydroksyzynie (2 przypadki rumienia trwałego u leczonych dzieci) [47].

#### Zmiany skórne związane z przyjmowaniem leków przeciwparkinsonowskich

Podczas stosowania tych leków o działaniu antycholinergicznym odnotowano u pacjentów alergiczne zmiany skórne i wypadanie włosów, a o działaniu dopaminergicznym – zmniejszenie zmian łojotokowych [2, 3].

Znajomość rodzajów reakcji i zmian skórnych występujących podczas stosowania leków psychotropowych może zapobiec zaostrzeniu się lub nawrotowi wcześniej istniejących zmian, a także pojawieniu się nowych, co zmniejszy ryzyko samowolnego odstawienia leku przez pacjenta, lub obniżenia jego dawki, czy konieczności nagłej zmiany leku, przynoszącego dobre efekty terapeutyczne, przez lekarza.

### **Cel pracy**

Celem pracy było:

1. Ustalenie częstości występowania i rodzaju zmian skórnych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, leczonych lekami psychotropowymi – LP (leki przeciw-

psychotyczne: klasyczne neuroleptyki – KN, i leki przeciwpsychotyczne II generacji – LPIIG; leki przeciwdepresyjne: TLPD i nowe leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – SSRI, i wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – SNRI; leki przeciwłękowe oraz normotymiczne)

2. Porównanie częstości występowania i rodzaju zmian skórnych po terapii klasycznymi lekami (KN, TLPD) i lekami nowej generacji (LPIIG, SSRI i SNRI)
3. Ustalenie, czy istnieje związek między rodzajem rozpoznanych zaburzeń psychicznych a wystąpieniem określonych zmian dermatologicznych
4. Ustalenie, jakie czynniki mają wpływ na pojawienie się zmian skórnych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi leczonych lekami psychotropowymi.

### Grupa badana

Na 4041 pacjentów (1593 kobiety i 2448 mężczyzn) hospitalizowanych i leczonych lekami psychotropowymi od sierpnia 1999 do lipca 2000 w Szpitalu Psychiatrycznym im. J. Babińskiego analizie poddano 340 osób z tej grupy (145 kobiet i 195 mężczyzn) w wieku 18–95 lat (średni wiek 47,8, SD = 15,0) wymagających konsultacji dermatologicznych, wśród których 98 było leczonych jednym lekiem psychotropowym.

### Metody

Stosowano następującą procedurę badawczą:

#### A. Ankieta

1 – dane demograficzne (płeć, wiek, warunki środowiskowe, higiena osobista, warunki ekonomiczne), 2 – wcześniejsze występowanie zmian skórnych (wiek wystąpienia, związek z lekami psychotropowymi, stosowane leczenie), 3 – rodzinne występowanie zmian skórnych, 4 – współistniejące zaburzenia somatyczne (analiza dokumentacji medycznej, skargi pacjenta, badanie przedmiotowe stanu somatycznego, analiza wyników badań dodatkowych), 5 – przyjmowane leki niepsychotropowe, 6 – stosowana dieta, 7 – nałogi.

#### B. Analiza dokumentacji psychiatrycznej (historie choroby)

1 – rozpoznanie psychiatryczne wg ICD–10, 2 – rozpoznanie dermatologiczne (konsultacja: analiza rozpoznanych zmian skórnych – rodzaj, umiejscowienie, związek czasowy z leczeniem), 3 – aktualna terapia lekami psychotropowymi (dawki, czas podawania, sposób podawania), podczas której wystąpiły zmiany dermatologiczne.

#### C. Analiza statystyczna wyników

Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) podano minimum i maksimum, obliczono średnią, medianę, odchylenie standardowe i współczynnik zmienności. Sprawdzono normalność rozkładów za pomocą testu Shapiro-Wilka. Stosowano porównania prób niezależnych. W przypadku rozkładów, dla których nie można odrzucić hipotezy o rozkładzie normalnym, zbadano równość wariancji za pomocą testu Fishera przy przyjętym  $p < 0,05$ . Jeśli porównywane wariancje nie różniły się w sposób istotny między sobą, to porównania średnich przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta dla prób niezależnych, w przeciwnym razie stosowano modyfikację testu t-Studenta. W przypadku rozkładów, dla których odrzucano hipotezy o rozkładzie normalnym, porównania dokonano za pomocą testu rangowanych

znaków U Manna-Whitneya. Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej zbadano strukturę i częstości występowania danych klas. Porównanie między grupami oraz badanie zależności przeprowadzono za pomocą testu Chi<sup>2</sup>. Jeśli warunki stosowania testu Chi<sup>2</sup> nie były spełnione, to w przypadku tablicy czteropolowej, zarówno do porównania dwóch częstości, jak i badania zależności, użyto testu dokładnego Fishera. Zależności między cechami dla rozkładów normalnych opisano za pomocą współczynnika korelacji liniowej oraz równań regresji liniowej. W przypadku rozkładów, dla których odrzucono hipotezę o normalności rozkładów, oraz parametrów w skali porządkowej obliczono współczynnik korelacji Spearmana, a w pozostałych przypadkach obliczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Parametry równań regresji liniowej obliczono metodą najmniejszych kwadratów. Zbadano również istotność współczynników korelacji.

### Wyniki i ich omówienie

Dane dotyczące wszystkich badanych ze zmianami skórnymi (leczonych jednym i kilkoma LP)

Wśród 340 (8,41% hospitalizowanych w ciągu roku) osób konsultowanych przez dermatologa z powodu wystąpienia zmian skórnych równie często były kobiety, jak i mężczyźni. Najczęściej zmiany skórne pojawiały się u pacjentów między 40 a 50 r.ż. Większość konsultacji dermatologicznych odbyła się u osób hospitalizowanych po raz pierwszy. Tylko 1/3 krewnych osób ze zmianami skórnymi miała również choroby dermatologiczne (najczęściej alergiczne). Większość badanych ze zmianami skórnymi stosowała normalną dietę (85,1%). Prawie 1/3 z 340 pacjentów konsultowanych dermatologicznie (105 osób – 30,9%) przyjmowała dwa LP (najczęściej KN + anksjolityk). W tej grupie najczęściej rozpoznawano chorobę alergiczną (45,7%). U 90% konsultowanych postawiono jedno rozpoznanie dermatologiczne. Najczęściej zmiany skórne stwierdzano u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii – u 40,6%.

#### Badani ze zmianami skórnymi leczeni jednym LP

98 pacjentów ze zmianami skórnymi, pozostających w monoterapii, przyjmowało 18 różnych LP; najczęściej lek przeciwpyschotyczny (51,0%, w tym KN – 42,9% i LPIIG – 8,2%) oraz anksjolityki (41,8%) (tab. 1).

Tabela 1

Częstość leczenia określonymi grupami LP badanych ze zmianami dermatologicznymi

Grupa leku	n	%
1. Lek przeciwpyschotyczny	50	51,0
1a. KN	42	42,9
1b. LPIIG	8	8,2
2. Anksjolityki	41	41,8
2a. SSRI	1	1,0
2b. Inna budowa	3	3,1
3. Anksjolytyki	41	41,8
4. Lek niesymptomatyczny	2	2,0

Najczęściej u badanych przyjmujących jeden LP, wymagających konsultacji dermatologa, stwierdzano zespół zależności alkoholowej – ZZA (40,8%), następnie schizofrenię – 24,5%.

U pacjentów leczonych jednym LP najczęściej rozpoznawano choroby alergiczne (wyprysk łojotokowy, alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, neurodermit, wyprysk rozsiany, atopowe zapalenie skóry), dwukrotnie rzadziej – łuszczycę i choroby łuszczycopodobne oraz naczyniowe skóry (tab. 2).

Tabela 2

Częstość występowania poszczególnych rozpoznań dermatologicznych u badanych przyjmujących jeden LP

Rozpoznanie dermatologiczne	n	%
Choroby alergiczne	34	34,7
Łuszczycy i choroby łuszczycopodobne	17	17,3
Choroby naczyniowe skóry	15	15,3
Choroby gr. śluzowych i potowych	8	8,2
Rumieniowe i rumieniowo-łuszczycowe	1	1,0
Zaburzenia barwnikowe	1	1,0
Choroby włosów	1	1,0

Chorzy ze zmianami alergicznymi najczęściej przyjmowali haloperidol i diazepam, z objawami łuszczycy lub łuszczycopodobnymi i chorobami naczyniowymi skóry – diazepam (tab. 3).

Tabela 3

Częstość stosowania określonych LP u osób ze zmianami alergicznymi (A), łuszczycą i chorobami łuszczycopodobnymi (Ł) oraz z chorobami naczyniowymi skóry (N)

Leki	A		Ł		N	
	n	%	n	%	n	%
Haloperidol	7	20,6	4	23,5	-	-
Diazepam	7	20,6	6	35,3	6	40,0
Hydroksyzyna	5	14,7	-	-	-	-
Perazyna	5	14,7	-	-	3	20,0
Chlorpromazyna	2	5,9	-	-	-	-
Proمتازyna	2	5,9	-	-	-	-
Risperidon	2	5,9	-	-	-	-
Norszepet	-	-	2	11,8	-	-
Perfenazyna	-	-	2	11,8	-	-
Mianseryna	-	-	-	-	2	13,3

## Zmiany dermatologiczne związane z budową chemiczną LP

U leczonych BZD ze zmianami skórnymi najczęściej rozpoznawano łuszczycę i choroby łuszczycopodobne, choroby alergiczne i naczyniowe skóry.

U leczonych pochodnymi piperydynowymi butyrofenonu dominowały choroby alergiczne (41,2%), podobnie jak u pacjentów przyjmujących pochodne piperazynowe fenotiazyny (40,0%). Połowa badanych leczonych pochodnymi alifatycznymi fenotiazyny miała również zmiany alergiczne, rzadziej stwierdzano łuszczycę i choroby łuszczycopodobne, choroby naczyniowe skóry, gruczołów łojowych i potowych (tab. 4).

Tabela 4

**Rodzaje i częstość objawów dermatologicznych u badanych przyjmujących BZD, pochodne piperydynowe butyrofenonu (PPB) i pochodne piperazynowe fenotiazyny (PPF)**

Rozpoznanie dermatologiczne	BZD		PPB		PPF	
	n	%	n	%	n	%
Łuszczyca i choroby łuszczycopodobne	8	22,9	4	23,5	2	13,3
Choroby alergiczne	7	20,0	7	41,2	6	40,0
Choroby naczyniowe skóry	6	17,1	-	-	3	20,0
Choroby gruczołów łojowych i potowych	2	5,7	2	11,8	2	13,3

Zmiany alergiczne prawie równie często występowały podczas terapii pochodnymi BZD, piperydynowymi butyrofenonu, piperazynowymi fenotiazyny, rzadziej po stosowaniu pochodnych difenylometanu czy pochodnych alifatycznych fenotiazyny.

Łuszczycę i choroby łuszczycopodobne najczęściej stwierdzano u leczonych BZD, dwukrotnie rzadziej u leczonych pochodnymi piperydynowymi butyrofenonu, czterokrotnie rzadziej – pochodnymi piperazynowymi fenotiazyny.

Choroby naczyniowe skóry również najczęściej obserwowano u leczonych BZD, dwukrotnie rzadziej u otrzymujących pochodne piperazynowe fenotiazyny (tab. 5).

Tabela 5

**Rodzaje i częstość jednorodnych pod względem budowy chemicznej grup LP stosowanych u badanych z chorobami alergicznymi (A), łuszczycą i chorobami łuszczycopodobnymi (L), z chorobami naczyniowymi skóry (N)**

Budowa chemiczna leku	A		L		N	
	n	%	n	%	n	%
Pochodne benzodiazepiny	7	20,6	8	47,1	6	40,0
Pochodne piperydynowe butyrofenonu	7	20,6	4	23,5	-	-
Pochodne piperazynowe fenotiazyny	6	17,6	2	11,8	3	20,0
Pochodne difenylometanu	5	14,7	-	-	-	-
Pochodne alifatyczne fenotiazyny	4	11,8	-	-	-	-
Pochodne benzotiazolowe	2	5,9	-	-	-	-
Pochodne dibenzopirazynowe	-	-	-	-	2	13,3

Osoby z chorobami gruczołów łojowych i potowych jednakowo często otrzymywały BZD, jak i pochodne: piperazynowe fenotiazyny i piperydynowe butyrofenonu.

Zarówno leczeni KN, jak i LPIIG najczęściej cierpieli z powodu chorób alergicznych, rzadziej z powodu łuszczycy i chorób łuszczycopodobnych czy chorób naczyniowych skóry (tylko po KN).

U ponad ¼ leczonych anksjolitykami stwierdzono choroby alergiczne, u ok. 1/5 – łuszczycę i choroby łuszczycopodobne oraz naczyniowe skóry.

U pojedynczych pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi rozpoznano choroby naczyniowe skóry, łuszczycę i choroby łuszczycopodobne (tab. 6).

Tabela 6

**Rodzaje i częstość objawów dermatologicznych u badanych przyjmujących KN, LPIIG, anksjolityki (AX)**

Rozpoznanie dermatologiczne	KN		LPIIG		AX	
	n	%	n	%	n	%
Choroby alergiczne	18	42,9	3	37,5	12	29,3
Łuszczycy i ch. łuszczycopodobne	7	16,7	1	12,5	8	19,5
Choroby naczyniowe skóry	5	11,9	-	-	7	17,1
Choroby gr. łojowych i potowych	5	11,9	-	-	2	4,9
Zakażenia bakteryjne	-	-	-	-	9	22,0

Zmiany alergiczne najczęściej odnotowano u leczonych KN (u ponad 1/2) i anksjolitykami (u prawie 1/3) i u mniej niż 10% badanych przyjmujących LPIIG i leki normotymiczne.

Łuszczycę i zmiany łuszczycopodobne najczęściej obserwowano u leczonych KN (41,2%) i anksjolitykami (47,1%). Zmiany naczyniowe skóry najczęściej spotykano u osób leczonych anksjolitykami (u prawie 1/2), następnie KN (u 1/3) i lekami przeciwdepresyjnymi, szczególnie innymi niż TLPD (u 1/5) (tab. 7).

Tabela 7

**Rodzaje i częstość stosowania jednorodnych pod względem działania grup LP u badanych z chorobami alergicznymi (A), łuszczycą i chorobami łuszczycopodobnymi (Ł), z chorobami naczyniowymi skóry (N)**

Działanie leku	A		Ł		N	
	n	%	n	%	n	%
Neuroleptyki	21	61,8	8	47,1	5	33,3
Wzmacniacze	18	52,9	7	41,2	5	33,3
LPIIG	3	8,8	1	5,9	-	-
Anksjolityki	12	35,3	8	47,1	7	46,7
Leki normotymiczne	1	2,9	-	-	-	-
Leki przeciwdepresyjne	-	-	1	5,9	3	20,0

Badani z chorobami gruczołów łojowych i potowych najczęściej przyjmowali

KN.

### Rozpoznanie dermatologiczne u badanych z poszczególnymi rozpoznaniami psychiatrycznymi

U pacjentów z ZZA najczęściej stwierdzano zmiany alergiczne, u osób ze schizofrenią – podobnie (u 1/3); dwukrotnie rzadziej – łuszczycę i choroby łuszczycopodobne, czterokrotnie rzadziej – choroby naczyniowe skóry (u 8,3%). U osób z innymi rozpoznaniami psychiatrycznymi również najczęściej stwierdzano choroby alergiczne (u 1/3), prawie równie często choroby naczyniowe skóry i łuszczycę oraz choroby łuszczycopodobne (u 1/5).

### Dawki stosowanych LP

Wszystkie leki stosowano w dawkach nie przekraczających zakresu tzw. okna terapeutycznego. Zmiany skórne pojawiały się po różnym okresie podawania leków, także podczas terapii tym samym lekiem stosowanym w podobnych dawkach; czas do wystąpienia objawów skórnych w części przypadków różnił się istotnie.

### Dyskusja

Ustalono, że ponad 1/3 badanych (34,7%) przyjmujących jeden LP miała zmiany skórne o typie alergii, co potwierdza spostrzeżenia innych autorów [7, 35, 4, 48, 49].

U 42% leczonych lekami przeciwpsychotycznymi stwierdzono alergię, w dalszej kolejności łuszczycę i choroby łuszczycopodobne, następnie choroby naczyniowe skóry. Z danych z piśmiennictwa wynika, że alergia dotyczy 5–10% pacjentów leczonych klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi – KN [6]. Ta różnica może między innymi wynikać z niedostatecznej diagnostyki dermatologicznej (np. dawniej wyprysk łojotokowy zaliczano do chorób gruczołów łojowych, a nie do alergicznych) [8] oraz z narastającej liczby chorób alergicznych w populacji ogólnej.

Ustalono, że zmienił się obraz objawów niepożądanych występujących pod postacią zmian skórnych u pacjentów leczonych KN. W badanej populacji nie obserwowano zmian barwnikowych o typie nadmiernej pigmentacji oraz fotodermatoz, stwierdzanych w starszych doniesieniach u 1–3% pacjentów leczonych KN [13]. Przyczyną tego zjawiska może być zbyt krótki okres obserwacji pacjentów, a przede wszystkim lepsza współpraca pacjentów, wynikająca z psychoedukacji na temat skutków narażania się na długotrwałe działanie promieni słonecznych podczas terapii KN.

Pacjenci leczeni LPIIG stanowili niewielką grupę badanych; przyjmowali klozapinę, risperidon i olanzapinę. Objawy alergiczne stwierdzano u nich tylko nieznacznie rzadziej niż po KN, natomiast rzadziej obserwowano łuszczycę i choroby łuszczycopodobne. Leczeni klozapiną, olanzapiną, risperidonem obserwowali u siebie wypadanie włosów. Spostrzeżenia te wymagają potwierdzenia wśród większej populacji leczonych LPIIG, choć już wcześniej w piśmiennictwie pojawiały się podobne informacje.

U leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zmiany skórne stwierdzono 10-krotnie rzadziej niż u przyjmujących leki przeciwpsychotyczne, przy czym 3/4 obserwowanych

zmian spowodowane było chorobami naczyniowymi skóry, co nie ma potwierdzenia w istniejącej na ten temat literaturze. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że nowe leki przeciwdepresyjne istotnie rzadziej niż TLPD powodowały zmiany alergiczne [29, 31, 47, 50,]. Dane te wymagają jednak potwierdzenia obserwacją znacznie większej grupy pacjentów leczonych tymi lekami.

U 41,8% leczonych anksjolitykami obserwowano zmiany skórne, najczęściej alergiczne (29,3%). Najrzadziej zmiany skórne stwierdzano po lekach normotymicznych (u 2%). Stosunkowo niski odsetek zmian skórnych wykrytych u uczestników badania otrzymujących te leki wynika najprawdopodobniej z oceny jedynie pacjentów będących w monoterapii. Liczba zmian skórnych rośnie istotnie przy łączeniu tych leków między sobą lub z LP i innymi.

Ustalono, że choroby alergiczne, zaostrzenia i pierwszy rzut łuszczycy i zmian łuszczycopodobnych, oraz choroby naczyniowe skóry najczęściej pojawiają się u pacjentów po raz pierwszy hospitalizowanych, i biorących po raz pierwszy LP, zwykle w kilku pierwszych tygodniach farmakoterapii. Wiele z tych osób miało wcześniej objawy alergiczne, zwykle o nieustalonej etiologii. 99% badanych ze zmianami skórnymi nie wymagało odstawienia LP. Zastosowanie leków przeciwhistaminowych powodowało ustąpienie zmian skórnych.

### Wnioski

1. U 8,4% spośród 4041 pacjentów z zaburzeniami psychicznymi leczonych LP wystąpiły zmiany skórne, wymagające konsultacji dermatologicznej. Z tej grupy prawie 1/3 badanych przyjmowała LP w średnich dawkach po raz pierwszy.
2. Zmiany skórne występowały istotnie statystycznie częściej u leczonych dwoma lub wieloma lekami; tylko u 28,8% tej grupy stosowano monoterapię. Najczęściej obserwowano je w pierwszych tygodniach farmakoterapii. Prawie 1/3 badanych miała już w swoim życiu skórne objawy alergiczne o nieustalonej etiologii.
3. Najczęściej u badanych, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi (51,0%), następnie anksjolitykami rozpoznawano choroby alergiczne, potem łuszczycę i choroby łuszczycopodobne. U 3/4 pacjentów ze zmianami skórnymi, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, stwierdzono choroby naczyniowe skóry.
4. Zmiany skórne najczęściej obserwowano u leczonych BZD, następnie pochodnymi fenotiazyny i butyrofenonu.
5. Leczeniu LPIIG rzadziej towarzyszyły zmiany skórne niż podczas terapii KN, choć podobnie często stwierdzano objawy alergiczne (u 1/3 leczonych); nowe leki przeciwdepresyjne rzadziej powodowały zmiany skórne niż TLPD.
6. Niezależnie od rozpoznania, pacjenci leczeni LP najczęściej cierpieli na choroby alergiczne skóry.
7. 99% badanych ze zmianami skórnymi nie wymagała odstawienia LP. Zastosowanie leków przeciwhistaminowych powodowało ustąpienie zmian skórnych.

×řńññř đř âëííć ċńćđ äłđěřññëřäč=łńęćó čęłíííćé ó đ'ńčóčřñđč=łńęćó ářëüíúó, éł=łííúó đ'ńčóññđíúěč đ'đłřđřñřč

Ñäłđćříí

**Čřarıčel čnnelaiaricé:** Čřarıčelē draīnū aūei onnriaeliel +rnnnū dī aelie ē nēdř eicūū irdōrlie ó dřōclīnā n dñčōē+lnēčēč dřnnndienāreč,ēl+liūēč dñčōīndīd'iūēč d'dl'dřdřfēč. Eđiel nīā, Rānidū d'dīalēč nđrāielēl +rnnnū dī aelie ē nēdř eicūū ččēlīlie d'nēl ēl+liē ēērn-ñē+lnēčēč ēlēfđnnāreč ē ēlēfđnnāreč iīāie alīdřōčē. Dīnnřaelīř čřār+f d'dīaldēč nōūlnnāiaric' nā' čē ēlcāo nēdřie āčřaīnnēdīarīūō irdōrlie ó dñčōē+lnēč aīēūūō ē dī aeliele id'dlaleliūō alđērnīēiāč+lnēčō ččēlīlie.

**Ēlīnā:** Ā čnnelaiaricēl āēēř+liī 4041 aīēūūāi, āīnd'čnřēčēčđīarīūō ē ēl+liūō dñčōīndīd'iūēč d'dl'dřdřfēč ā dñčōērnđē+lnēie aīēūicōl, čē ēmīdīāi nī +čnēř 340 nđlāiāreī alđērnīēiāč+lnēie ēīnōēūnřōčē. Ččāđřīūē +čnēie čnnelaiaricē aūei 98 aīēūūō, ēl+liūō ēlīnāie ēiīnīdřdřčē. Dđčēlīliū nēlāōřūēl čnnelaiarīlēūēēl ēlīnāū: 1) čřdřieliel řēlāū ir nlēō alēiāđřōč+lnēčō aīūūō, dřīlāi ē nlēlēnāi dī aelie eicūū ččēlīlie, nīnōūlnnāiaric' nīērnē+lnēčō ālēlīlē, d'dēlē īldñčōīndīd'iūō d'dl'dřdřnā, d'dčēlī lēie āclnū, īřēiāā. 2) řīřēč dñčōērnđē+lnēie āiēōēlīnřōčē āē' onnriaelie dñčōērnđē+lnēiāi āčřaīř, alđērnīēiāč+lnēiāi ē d'dēlēř ā řēnōēūiīē āđlēlie d'dīnčāidñčōīn+lnēčō ēlēfđnnā.

**Dlčōēūnřnū ē āūāiāū:** Ō 8,4% dřōclīnā, ēl+liūō d'dīnčāidñčōērnđē+lnēčēč ēlēfđnnāreč dī āčēčnū eicūū ččēlīlie, nđlāōřūēl alđērnīēiāč+lnēie ēīnōēūnřōčē. Čē yñie āđōd'dū dī+nē 1/3 čnnelaiarīūō d'dīčēřēř dñčōērnđē+lnēēl ēlēfđnnāř āđlāūl. Eicūū ččēlīlie dī āē ēčnū nñčnñčnē+lnēč čīř+čēī +řūl ó ēl+liūō aīēūūō 2 čēč āiēlī d'dl'dřdřfēč, īlēlēč āi āđlē ēiīnīdřdřčē. řūl ānāi eicūū ččēlīlie dī āē ēčnū ir dīdāūō īlālē' ó ōđřēřēnīdřdřčē.

## Die Häufigkeit und Art der dermatologischen Veränderungen bei psychiatrischen Patienten, die mit psychotropen Mitteln behandelt werden

### Zusammenfassung

**Ziel:** Das Ziel der Arbeit war die Bestimmung der Häufigkeit und Art der Hautveränderungen bei den Patienten mit psychischen Störungen, die mit psychotropen Mitteln behandelt werden. Die Häufigkeit des Auftretens und die Art der Hautveränderungen wurden nach der Therapie mit klassischen Medikamenten und Arzneimitteln neuer Generation verglichen. Es sollte bestimmt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Art der diagnostizierten psychischen Störungen und dem Auftreten bestimmter dermatologischer Veränderungen gibt.

**Methode:** An der Studie nahmen 4041 Patienten teil, die hospitalisiert und mit psychotropen Arzneimitteln im psychiatrischen Krankenhaus behandelt wurden. An der Monotherapie nahmen schliesslich 98 Personen teil. Sie wurden einem folgenden Untersuchungsverfahren unterzogen:

1. Es wurde eine Umfrage zu den demographischen Angaben, zum früheren Auftreten der dermatologischen Veränderungen, mitexistierenden somatischen Störungen, zu der Einnahme der nicht psychotropen Mittel, der angewandten Diät, zu den Abhängigkeiten gemacht

2. Analyse der psychiatrischen Dokumentation zweck der Stellung der psychiatrischen, dermatologischen Diagnose, Einnahme der psychotropen Mittel.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** Bei 84% der Patienten, die mit psychotropen Mitteln behandelt wurden, traten Hautveränderungen auf, die einer dermatologischen Beratung bedurften. Von dieser Gruppe nahm fast 1/3 der Untersuchten die psychotropen Mittel zum ersten Mal. Die Hautveränderungen traten bei den Behandelten mit 2 oder mehreren Medikamenten bedeutend statistisch häufiger als bei der Monotherapie. Am häufigsten wurden sie in den ersten Wochen der Pharmakotherapie beobachtet. Fast 1/3 der Untersuchten hatte schon mal in ihrem Leben allergische Hauptsymptome von unbestimmter Ätiologie. Am häufigsten diagnostizierte man bei den Untersuchten, die mit antipsychotischen Mitteln, dann mit Anxiolytika behandelt wurden, allergische Krankheiten, dann Schuppenflechte und schuppenflechteähnliche Krankheiten. Bei 3/4 der Patienten mit Hautveränderungen, die mit antidepressiven Mitteln behandelt

wurden, stellte man die Gefäßerkrankungen der Haut. Die Hautveränderungen beobachtete man am häufigsten bei den Behandelten mit BZD, dann mit Derivaten von Fenotiazin und Butyrofenon. Neue antipsychotische und antidepressive Mittel verursachten seltener die Hautveränderungen als die klassischen Mittel.

### La fréquence d'apparition et le genre des troubles dermiques chez les patients psychiatriques suivant la thérapie des psychotropes

#### Résumé

**Objectif:** Ce travail vise à déterminer la fréquence d'apparition et le genre des troubles dermiques chez les patients psychiatriques suivant la thérapie des psychotropes (LP) et à les comparer avec les troubles dermiques après la thérapie classique et la thérapie des psychotropes de nouvelle génération et en résultat de trouver (ou non) les corrélations de ces troubles et le genre des troubles psychiques diagnostiqués.

**Méthode:** On a examiné 4041 patients hospitalisés et traités de LP. 340 patients ont exigé aussi des consultations des dermatologues, 98 d'entre eux ont suivis la monothérapie. Ce groupe a passé les examens suivants : 1) enquête démographique concernant les troubles dermiques en famille et avant la maladie, la coexistence des troubles dermiques et somatiques, les autres thérapies / sans psychotropes/, le régime et les mauvaises habitudes; 2) analyse des documents médicaux pour fixer le diagnostic et les thérapies de LP.

**Résultats et conclusions:** Chez 8,4% des patients suivant la thérapie de LP on note des troubles dermiques et 1/3 d'eux débute par LP. Le plus souvent on trouve les troubles dermiques chez les patients qui prennent 2 ou plus de médicaments. Ces troubles se manifestent en général au cours de premières semaines de la pharmacothérapie. Presque 1/3 de patients avait auparavant les troubles dermiques dont l'étiologie n'était pas reconnue. Le plus souvent chez les patients suivant la thérapie de LP on diagnostique encore les allergies, le psoriasis et le quasi-psoriasis. Chez 3/4 de malades suivant la thérapie anti-dépressive on note des troubles vasculaire de la peau. On les trouve le plus souvent chez les patients suivant la thérapie de BZD, puis des phénotiazines et des butyrophenones. Les médicaments de la nouvelle génération causent rarement les troubles dermiques.

#### Piśmiennictwo

1. Binder RL, Jonelis FJ. *Seborrheic dermatitis: A newly reported side effect of neuroleptics*. J. Clin. Psychiatry 1984; 45(3): 125–126.
2. Czarnecka-Operacz M, Silny P. *Osutki polekowe*. Alergia Astma Immunol. 2000; 5 (3): 165–174.
3. Dobrska-Drobnik G, Kaszuba A, Miękoś-Zydek B. *Skórne osutki polekowe – epidemiologia, klasyfikacja, postacie kliniczne*. Nowa Klin. 1998; 5(7): 751–759.
4. Edwards JG. *Adverse effects of antianxiety drugs*. Drugs 1981; 22: 495–514.
5. Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. *Hair loss in psychopharmacology*. Ann. Clin. Psychiatry 2000; 12(1): 35–42.
6. Simpson GM, Pi EH, Sramek JJ Jr. *Adverse effects of antipsychotic agents*. Drugs 1981; 21: 138–151.
7. Srebrnik A, Hes JHP, Brenner S. *Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs*. Acta Derm. Vener. 1991; suppl. 158: 3–12.
8. Jabłońska S, Chorzelski T. *Choroby skóry*. Warszawa: PZWL; 1994, s. 142–177.
9. Mackiewicz S, red. *Immunologia*. Warszawa: PZWL; 1986, s. 240–257.
10. Prystupa K. *Skórne reakcje polekowe*. Mag. Med. 1995; 6(6): 52–53.

11. Kozłowska A. *Polekowe odczyny krostkowe*. Przegl. Dermatol. 2000; 87(4): 327–331.
12. Barnes GJ, Cammeron J. *Skin and eye changes associated with chlorpromazine therapy*. Med. J. Australia 1966; 19: 478–481.
13. Bloom D, Krishnan B, Thavundayil JX, Lal S. *Resolution of chlorpromazine – induced cutaneous pigmentation following substitution with levopromazine or other neuroleptics*. Acta Psychiatr Scand 1993; 87: 223–224.
14. Bourrain JL, Paillet C, Woodward C, Beani JC, Amblard P. *Diagnosis of photosensitivity to flupenthixol by photopricks testing*. Photoder. Photoimmunol. Photomed. 1997; 13 (4): 159–161.
15. Campbell MM. *Chlorpromazine dermatitis*. JAMA 1955; 24: 398.
16. Harth Y, Rapoport M. *Photosensitivity associated with antipsychotic, antidepressant and anxiolytics*. Drug Saf. 1996; 14(4): 252–259.
17. Fabius AJM, Gaulhofer WK. *Systemic lupus erythematosus induced by psychotropic drugs*. Acta Rheum. Scand. 1971; 17: 137–147.
18. Groth O. *Lichenoid dermatitis resulting from treatment with the phenothiazine derivatives metopromazine and laevopromazine*. Acta Derm. Vener. 1961; 41: 168–177.
19. Lepp U, Schlaak M, Schulz KH. *Contact dermatitis to chlorprothixene*. Allergy 1998; 53(7): 718–719.
20. Kiloh LG, Ball JRB. *Depression treated with imipramine: a follow-up study*. Brit. Med. J. 1961; 21: 168–171.
21. Lewis GM, Sawicky H. *Contact dermatitis from chlorpromazine*. JAMA 1955; 157 (11): 909.
22. Satanove A, McIntosh JS. *Phototoxic reactions induced by high doses of chlorpromazine and thioridazine*. JAMA 1967; 200, 3, 4(17): 1121–1124.
23. Satanove A. *Pigmentation due to phenothiazines in high and prolonged dosage*. JAMA 1965; 191, 4, 1(25): 263–268.
24. Savin JA. *Current causes of fixed drug reactions*. Brit. J. Dermatol. 1970; 83: 546–549.
25. Wrzyszczyk M, Mazur K. *Epidemiologia chorób alergicznych: alergiczne choroby skóry, alergia na leki, alergia pokarmowa, alergia na jad owadów żądliących*. Alergia Astma Immunol. 1997; 2(3): 129–135.
26. Buckley C, Thomas V, Lewin J, Harris D, Rustin MH. *Stelazine-induced pigmentation*. Clin. Exp. Dermatol. 1994; 19: 149–151.
27. Wintroub BU, Stern R. *Cutaneous drug reactions: Pathogenesis and clinical classification*. J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 13, 2(1): 167–179.
28. Ljunggren B, Bojs G. *A case of photosensitivity and contact allergy to systemic tricyclic drugs, with unusual features*. Cont. Derm. 1991; 24: 259–265.
29. Mann AM, Macpherson AS. *Clinical experience with imipramine (G 22355) in the treatment of depression in treatment of depression*. Can. Psychiatr. Ass. J. 2000; 4 (1): 38–47.
30. Milionis HJ, Skopelidou A, Elisaf MS. *Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration*. Postgrad. Med. J. 2000; 6, 7(896): 361–363.
31. Shimizu K, Watanabe M, Kodama Y, Nomura S. *A case of allergic cross reaction between tricyclic antidepressants and maprotyline*. Nihon shinekei seihin yakurigaku zasshi 1998; 18(4): 129–132.
32. Cox NH. *Erythema multiforme due to mianserin – a case generic prescribing*. Brit. J. Clin. Practice 1985; 7: 293–294.
33. Gales BJ, Gales MA. *Erythema multiforme and angioedema with inapamide and sertraline*. Am. J. Hosp. Pharm. 1994; 51: 118–119.
34. Leznoff LA, Binkley KE, Lecitt A, Richter MA. *Adverse cutaneous reactions associated with fluoxetine strategy for reintroduction of this drug in selected patients*. J. Clin. Psychopharmacol.

- 1992; 12(5): 355–357.
35. Alanko K. *Patch testing in cutaneous reactions caused by carbamazepine*. Cont. Derm. 1993; 29: 254–257.
  36. Calloway CL, Hendrie HC. *Cutaneous condition observed in patients during treatment with lithium*. Am. J. Psychiatry 1968; 124, 8: 1124–1125.
  37. Bakker JB, Peppinkhuizen L. *More about the relationship of the psoriasis*. Psychosom. 1976; XVII: 143–146.
  38. Evans DL, Martin W. *Lithium carbonate and psoriasis*. Am. J. Psychiatry 1979; 136(10): 1326–1327.
  39. Heng MCY. *Cutaneous manifestation of lithium toxicity*. Brit. J. Dermatol. 1982; 106: 107–109.
  40. Kuhnley EJ, Granoff AL. *Exfoliative dermatitis during lithium treatment*. Am. J. Psychiatry 1979; 136(10): 1340–1341.
  41. Sarantidis D, Waters B. *A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate*. Brit. J. Psychiatry 1983; 143: 2–50.
  42. Shukla VR, Borison RL. *Lithium and lupuslike syndrome*. JAMA 1982; 248(8): 921–922.
  43. Jones NMI, Copeland GP, Clarke SW. *Severe neutropenia and urticaria with antidepressant therapy*. Lancet 1976; 18: 1357–1364.
  44. Cohen HA, Tikvah P, Cohen IZ, Fryman IM. *Fixed group eruption of the scrotum due to hydroxyzine hydrochloride (Atarax)*. Cutis 1996; 57: 431–432.
  45. Krischer J. *Extensive fixed drug eruption induced by oxazepam*. Arch. Dermatol. 1996; 132(6): 718.
  46. Almeyda J. *Cutaneous reactions to imipramine and chlordiazepoxide*. Quartely Rev. Brit. J. Dermatol. 1971; 84(3): 298–300.
  47. Baer RL, Harris H. *Types of cutaneous reactions to drugs*. JAMA 1967; 202(8): 150–153.
  48. Rifkin A, Kurtin sB, Quitkon F, Klein D. *Lithium-induced folliculitis*. Am. J. Psychiatry 1973; 130(9): 1018–1019.
  49. Kiloh LG, Ball JRB. *Depression treated with imipramine: a follow-up study*. Brit. Med. J. 1961; 21: 168–171.
  50. Rouillon F, Lajouyeux M, Filteau MJ. *Unwanted effects of long-term treatment*. W: Rouillon F, red. *Long-term treatment of depression*. London: Wiley& Sons Ltd; 1992, s. 97–99.

Otrzymano: 31.07.2003

Zrecenzowano: 20.10.2003

Przyjęto do druku: 3.02.2004

Adres: Ewa Murak-Kozanecka

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży UM  
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

