

Sześćdziesiąt lat neuroprzekaznikowych koncepcji chorób afektywnych

Sixty years of neurotransmitter concepts of mood disorders

Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Członek rzeczywisty PAN

Summary

The year 2025 marks the sixtieth anniversary of the publications that first proposed the neurotransmitter hypothesis of the pathogenesis and treatment of affective disorders. This concept, assuming the dominant function of catecholamines (noradrenaline and dopamine), further added with serotonin, is probably the most important theory regarding the biological pathogenesis and psychopharmacology of affective disorders. A history of the discovery of these neurotransmitters and their role in the central nervous system is presented.

The catecholamine hypothesis was proposed in 1965 by American researchers Joseph Schildkraut, William Bunney and John Davis. It concerned a deficiency of noradrenaline in depression and its excess in mania, and later, a similar role of dopamine. The serotonin hypothesis of depression was presented in 1969 by the Briton Alec Coppen and the Soviet researchers Izaslav Lapin and Grigorij Oxenkrug.

The neurotransmitter concepts, especially serotonin theory, contributed to the discovery and introduction of new antidepressants. The selective serotonin reuptake inhibitors have become the most frequently used antidepressants nowadays. The introduction of fluoxetine (Prozac) in the USA at the turn of 1980s/1990s was a cultural event. In the 21st century, serotonin has made a career as a hormone of happiness and has appeared in literary works.

Also now, the interpretation of the mechanism of action of the majority of antidepressants concerns their enhancement of noradrenergic, dopaminergic and serotonergic transmission in the central nervous system. The therapeutic effect in mania is associated with an inhibition of dopaminergic transmission. Among other neurotransmitters, acetylcholine can be mentioned as an element of the cholinergic-adrenergic hypothesis of mood disorders. Whereas the introduction of ketamine pointed to the role of glutamatergic neurotransmission in the pathogenesis of depression.

Słowa kluczowe: choroby afektywne, catecholaminy, serotonina

Key words: mood disorders, catecholamines, serotonin

Wstęp

W 2025 roku przypada sześćdziesiąta rocznica publikacji, w których po raz pierwszy zaproponowano hipotezę neuroprzekąźnikową patogenezy chorób afektywnych i mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych. Koncepcja ta zakłada podstawową rolę niektórych substancji przenoszących sygnały między neuronami poprzez synapsy. W odniesieniu do takich neuroprzekąźników, jak katecholaminy, postulowano niedobór noradrenaliny w depresji i jej nadmiar w manii, a później uzupełniono tę teorię o podobną rolę dopaminy. W roku 1969 koncepcja neuroprzekąźnikowa została poszerzona o znaczenie serotoniny w patogenezie depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Hipoteza neuroprzekąźnikowa stanowiła pierwszą spójną próbę wyjaśnienia patogenezy i psychofarmakologii chorób afektywnych na poziomie neurobiologicznym. Z równoległe rozwijaną koncepcją dopaminergiczną patogenezy schizofrenii i mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych biologiczna psychiatria i psychofarmakologia stały się w następnych dekadach w dużym stopniu „neuroprzekąźnikowe”.

Przez wiele dekad teorie neuroprzekąźnikowe monopolizowały poglądy i badania dotyczące patogenezy chorób afektywnych i mechanizmu działania leków psychotropowych w tych schorzeniach. Sprzyjał temu fakt, że teorie te potrafiły w sposób zrozumiały, aczkolwiek dość mechanistyczny, wyjaśnić np. różne aspekty działania leków przeciwdepresyjnych. Zresztą nawet w XXI wieku, uwzględniając nowe dane na temat katecholamin i serotoniny, jak również rolę, jaką w tych układach neuroprzekąźnikowych odgrywają transportery i liczne receptory tych przekąźników, działanie większości leków przeciwdepresyjnych i przeciwmaniakalnych, jak i wiele objawów chorób afektywnych poddaje się takiej interpretacji. Natomiast spośród różnych neuroprzekąźników związanych z depresją prawdopodobnie największą karierę medialną zrobiła serotonina.

W niniejszym artykule przedstawione zostaną historia i stan aktualny koncepcji neuroprzekąźnikowych chorób afektywnych. Zaprezentowana zostanie galeria badaczy, którzy odegrali największą rolę w jej rozwoju, a ponadto zostaną wtrącone małe dygresje osobiste.

Noradrenalina, dopamina i serotonina

W aspekcie chronologicznym identyfikacja katecholamin (adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy) jako substancji mających znaczenie w procesach psychicznych następowała w odwrotnej kolejności do ich pozycji na szlaku syntezy. Końcowym produktem w syntezie katecholamin jest adrenalina. Jest hormonem wydzielanym przez rdzeń nadnerczy i odgrywającym kluczową rolę w reakcji stresowej. Nazywana jest hormonem 3F – *fright* (strach), *fight* (walka) i *flight* (ucieczka). Natomiast jej znaczenie jako neuroprzekąźnika w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest niewielkie. W odkryciu adrenaliny na przełomie XIX i XX wieku ogromny udział miał polski fizjolog Napoleon Cybulski (1854–1919) [1]. Substancji tej, którą wyizolował z nadnerczy w 1895 roku, nadał polską nazwę „nadnerczyna”. W sensie etymolo-

gicznym nawiązuje ona do nazwy „epinefryna”, zaproponowanej w roku 1897 przez amerykańskiego badacza Johna Abela, a pochodzącej z języka greckiego (*epi* ‘nad’, *nephros* ‘nerka’) [2], oraz do pochodzącego z łaciny określenia „adrenalina” (*ad* ‘nad’, *ren* ‘nerka’), które w roku 1901 wprowadził badacz japoński Jōkichi Takamine [3]. W uznaniu jego osiągnięć Napoleon Cybulski był trzykrotnie nominowany do Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny (w 1911, 1914 i 1918 roku), jednak w przeciwieństwie do odkrywców działania noradrenaliny i dopaminy, o czym będzie mowa poniżej, nagrody tej nie otrzymał.

Jako substancja pełniąca istotną funkcję w procesach psychicznych w XXI wieku adrenalina weszła do potocznego obiegu kulturowego. Osobę dążącą do stałego doznawania silnych bodźców uważa się za „uzależnioną od adrenaliny”. Mówi się też, że „bez adrenaliny życie jest nudne”.

Prekursorem adrenaliny jest noradrenalina. W 1946 roku szwedzki badacz Ulf von Euler (1905–1983), pracujący wtedy w Karolinska Institutet w Sztokholmie, wykazał, że noradrenalina służy jako przekaznik we współczulnym obwodowym układzie nerwowym [4]. Za badania nad neuroprzekaznikami von Euler w roku 1970 otrzymał Nagrodę Nobla. W latach siedemdziesiątych zidentyfikowano miejsce sinawe (*locus coeruleus*), jądro pnia mózgu położone z tyłu mostu, jako główne źródło neuronów noradrenergicznych w OUN [4].

Z kolei prekursorem noradrenaliny jest dopamina. Za głównego uczonego odpowiedzialnego za jej identyfikację i analizę działania w OUN można uznać szwedzkiego psychofarmakologa z Göteborga Arvida Carlssona (1923–2018). W 1957 roku Carlsson wykazał, że dopamina pełni w OUN funkcję samodzielnego przekazywacza, a nie tylko prekursora noradrenaliny, jak wtedy uważano [6]. Natomiast jego praca z 1963 roku wskazuje na możliwą rolę dopaminy w mechanizmie działania leków przeciwpsychotycznych [7]. W 60-lecie tego wydarzenia ukazał się artykuł w „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii” poświęcony tej publikacji i jej reperkusjom [8]. Badania nad układem dopaminergicznym, które w dalszych latach prowadził Carlsson, pozwoliły na sformułowanie teorii dotyczących niedoboru dopaminy w chorobie Parkinsona oraz nadczynności dopaminergicznej jako głównej przyczyny zaburzeń psychotycznych i istotnego elementu patogenety schizofrenii. Teorie te przełożyły się na terapię – stosowanie prekursora dopaminy, L-dopy, w chorobie Parkinsona i leków neuroleptycznych (przeciwpsychotycznych), które, jak się później okazało, wywierają działanie blokujące receptory dopaminergiczne, w leczeniu schizofrenii [9, 10]. Za badania nad dopaminą Carlsson w roku 2000 otrzymał Nagrodę Nobla.

Inicjalne badania nad serotoniną dotyczyły jej roli w przewodzie pokarmowym. Włoski badacz Vittorio Erspamer (1909–1999) wykazał w roku 1937, że substancja, którą nazwał enteraminą, powoduje skurcz mięśni gładkich, m.in. w jelitach [11]. Za swe osiągnięcia Erspamer był dwukrotnie nominowany do Nagrody Nobla. Nazwę „serotonina” wprowadzili w końcu lat 40. XX wieku badacze amerykańscy na określenie substancji uwalnianej z płytek i powodującej skurcz naczyń (łac. *serum* ‘surowica’, gr. *tonikos* ‘wzmocnienie’) [12]. Nazwa ta funkcjonuje obecnie obok międzynarodowego terminu „5-hydroksytryptamina”. Natomiast działanie serotoniny jako neuroprzekaznika po raz pierwszy stwierdziła w roku 1954 badaczka amerykańska Betty Twarog

(1927–2013) [13]. W latach 70. XX wieku dokonano identyfikacji jąder szwu części grzbietowej mostu (*dorsal raphe*) jako głównego źródła neuronów serotonergicznym w OUN oraz ich związku z aktywnością serotonergiczną [14]. W badania te wnieśli ważny wkład polscy psychofarmakolodzy pod kierownictwem wybitnego badacza Wojciecha Kostowskiego (1939–2023) [15].

Pierwsza koncepcja dotycząca patogenetycznej roli układu serotoninowego w zaburzeniach psychicznych została zaproponowana przez amerykańskiego biochemika Dilworth Woolleya (1914–1966). Wykazał on bowiem, że środek psychodeliczny dietylamid kwasu lizergowego (LSD) powoduje zmiany w układzie serotonergicznym [16]. W roku 1963 opublikował książkę pt. *The Biochemical bases of psychoses or the serotonin hypothesis about mental illness*, w której postuluje, że zaburzenia psychiczne są wywoływane przez egzogenne lub endogenne substancje działające antagonistycznie w stosunku do serotoniny [17]. Za swe badania nad serotoniną, jak również nad witaminami Wolley był wielokrotnie nominowany do Nagrody Nobla (w latach 1939, 1948, 1949 i 1950).

Koncepcja noradrenergiczna chorób afektywnych

Za twórców teorii katecholaminowej chorób afektywnych można uznać badaczy amerykańskich, takich jak Joseph Schildkraut (1934–2006) oraz William Bunney (ur. 1930), pracujących w National Institute of Mental Health (NIMH) w Bethesda. Joseph Schildkraut był absolwentem Uniwersytetu Harvarda, natomiast zaraz po studiach spędził kilka lat w NIMH, prowadząc badania nad chorobami afektywnymi. W artykule z 1965 roku powołuje się na takie dane farmakologiczne, jak potencjalizacja przekąźnictwa noradrenergicznego przez stosowane wówczas leki przeciwdepresyjne: imipraminę oraz inhibitory oksydazy monoaminowej. Postuluje zatem istnienie deficytu noradrenaliny w depresji i jej nadmiar w manii [18]. Pod koniec lat sześćdziesiątych Schildkraut wrócił do Bostonu i podjął pracę w Massachusetts Mental Health Center, gdzie kontynuował badania nad rolą układu noradrenergicznego w zaburzeniach psychicznych, a także nad związkiem depresji z procesem kreatywności i chorobami afektywnymi u wybitnych twórców, czego owocem była książka pod jego redakcją [19]. W zakresie neurobiologii psychiatrycznej był tam wyjątkiem, jako że w tym czasie psychiatria na Harvardzie pozostawała pod przemożnym wpływem psychoanalizy.

W tym samym roku, co Schildkraut, William (Bill) Bunney razem z Johnem Davisem (1928–2024) pracującym w Chicago publikują artykuł, w którym również na podstawie działania imipraminy, inhibitorów monoaminooksydazy oraz rezerpiny postulują istotną rolę noradrenaliny w etiopatogenezie depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych [20]. Bunney przez wiele następnych lat pracował w NIMH i był powszechnie uważany za największego badacza neurobiologii chorób afektywnych w Stanach Zjednoczonych. Gdy w 1977 roku przebywałem w USA jako stypendysta Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH), Bunney zorganizował mi wizytę w NIMH. W jej trakcie miałem okazję poznać wielu jego świetnych współpracowników, takich jak np. Robert Post, Daniel van Kammen czy Monte Buchsbaum, którzy potem zapisali się na kartach amerykańskiej psychiatrii biologicznej. William Bunney

jest od wielu lat profesorem w Irvine School of Medicine, University of California. Natomiast John Davis do końca życia pracował na Uniwersytecie Illinois w Chicago. W latach siedemdziesiątych zasłynął jako autor pierwszych metaanaliz w psychiatrii dotyczących skuteczności długotrwałego stosowania leków w schizofrenii i chorobach afektywnych [21, 22].

Istotnym wkładem do noradrenergicznej koncepcji depresji stała się hipoteza tzw. down-regulacji receptorów noradrenergicznych pod wpływem stosowania leków przeciwdepresyjnych jako mechanizm terapeutyczny. Zaproponował ją w roku 1975 wybitny polski psychofarmakolog Jerzy Vetulani (1936–2017) w trakcie prowadzenia badań na Vanderbilt University w Nashville pod kierunkiem Fridolina Sulsera. Występowanie tego zjawiska po pewnym czasie mogłoby tłumaczyć swego rodzaju „opóźnienie” w działaniu leków przeciwdepresyjnych [23].

Noradrenergiczna koncepcja patogenezy depresji znajduje odzwierciedlenie w profilu farmakologicznym niektórych leków przeciwdepresyjnych. Najistotniejsze w mechanizmie działania dezipraminy, trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego wprowadzonego w 1964 roku, jest hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny. W roku 1974 została wprowadzona maprotylina, lek czteropierścieniowy również o preferencyjnym działaniu hamującym wychwyt noradrenaliny. Najnowszym dodatkiem w tym zakresie jest od 1997 roku reboksetyna, selektywnie hamująca transporter noradrenaliny, w odróżnieniu od dwóch poprzednich nie działająca na inne neuroprzebiegi.

Koncepcja dopaminergiczna chorób afektywnych

W roku 1975 William Bunney zaktualizował teorię katecholaminową chorób afektywnych, dołączając do noradrenaliny jej prekursor, dopaminę, która w tym czasie przeżywała wielki rozkwit jako neuroprzebieg mózgowy [24]. Dwubiegunowa koncepcja dopaminergiczna chorób afektywnych zakłada osłabienie neuroprzebiegów dopaminergicznych w depresji i jego nadczynność w stanie maniakalnym.

Koncepcja dopaminergiczna depresji jako stanu deficytu dopaminergicznego w układzie mezo limbicznym została najpełniej przedstawiona przez badaczy francuskich w 2004 roku. Powołują się oni na dane pochodzące zarówno z badań na modelach zwierzęcych, jak i z prac klinicznych [25]. Natomiast najnowsza wersja dwubiegunowej hipotezy dopaminergicznej choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) została zaprezentowana w 2017 roku. W myśl tej koncepcji w manii mamy do czynienia ze wzmożoną aktywnością receptorów dopaminergicznych D2 i D3 w prążkowiu, podczas gdy w depresji – ze wzmożoną aktywnością transportera dopaminy w tej strukturze, co doprowadza do osłabionej czynności dopaminergicznej [26].

W kontekście farmakologicznym koncepcja dopaminergiczna depresji została potwierdzona przez wykazanie skuteczności terapeutycznej wprowadzonego w 1985 roku bupropionu, leku przeciwdepresyjnego hamującego transporter dopaminy [27]. Natomiast od lat 50. XX wieku wiadomo, że terapeutyczne działanie w manii wywierają leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory dopaminergiczne D2 [28]. Wskazuje się także, że klasyczny lek przeciwmaniakalny, jakim jest lit, działa hamująco na syntezę dopaminy w mózgu [29].

Koncepcja serotoninowa depresji

Teoria serotoninowa postuluje niedobór serotoniny w depresji, natomiast nie odnosi się do stanów maniakalnych. Za jej twórców mogą być uważani psychiatra brytyjski Alec Coppen (1923–2019) oraz badacze radzieccy Izasław Łapin (1930–2012) i Grigorij Oksenkrug (ur. 1940). Podstawowe artykuły na ten temat Coppena i autorów radzieckich zostały opublikowane w 1969 roku [30, 31].

Alec Coppen był jednym z najwybitniejszych przedstawicieli europejskiej psychiatrii biologicznej w zakresie chorób afektywnych. Pracował głównie w ośrodku neuropsychiatrycznym w Epsom, w stanie Surrey. W artykule z 1969 roku postuluje deficyt czynności układu serotoninergicznego w depresji [30]. Coppen był też propagatorem i badaczem wielu innych koncepcji patogenetycznych i terapeutycznych chorób afektywnych, dotyczących m.in. zaburzeń neuroprzekaźników, gospodarki wodno-elektrolitowej czy zmian metabolicznych. Stał się ponadto wielkim zwolennikiem stosowania litu i uważa się, że jako pierwszy udowodnił przeciwsamobójcze działanie tego jonu [32]. W roku 2000 otrzymał nagrodę *Pioneers in Psychopharmacology Award* nadaną przez *Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum*.

Obaj badacze radzieccy, których artykuł opublikowany w czasopiśmie „Lancet” może być uważany za pionierski, jeśli chodzi o rolę serotoniny w patogenezie depresji, pracowali w ośrodku psychoneurologicznym imienia Biechtieriewa w Leningradzie, założonym przez tego badacza w 1907 roku. Władimir Biechtieriew (1857–1927) był wybitnym rosyjskim neurologiem i psychiatrą, jak również badaczem czynności mózgu. W dniu 22 grudnia 1927 roku został wezwany na konsultację przez Józefa Stalina z powodu niedowładu ręki u radzieckiego przywódcy. Po badaniu czekający przed gabinetem asystent Samuil Mnuchin usłyszał od Biechtieriewa, że Stalin to typowy przykład ciężkiej paranoi, co oznacza, że na czele państwa stoi niebezpieczny człowiek. Dzień później, 23 grudnia, uczony przewodniczył obradom na Kongresie Neurologicznym w Moskwie, a po popołudniowej sesji udał się wraz z żoną do teatru. W przerwie przedstawienia został zaproszony przez dwóch młodych ludzi, prawdopodobnie pracowników policji politycznej OGPU, na ciasto i coś do picia. Po powrocie do domu poczuł się źle, a następnego dnia zmarł.

Izasław (Sława) Pietrowicz Łapin może być uważany za twórcę rosyjskiej psychofarmakologii eksperymentalnej. W artykule z 1969 roku postuluje, że działanie terapeutyczne leków przeciwdepresyjnych związane jest z potencjalizacją przekazywania serotoniny, które w depresji jest osłabione. Zasugerował przy tym, że przyczyną niedoboru serotoniny u chorych na depresję może być przejście metabolizmu tryptofanu ze szlaku „serotoninowego” na „kinureninowy” [31]. Można go więc uważać też za twórcę kinureninowej koncepcji patogenezy depresji. Profesor Łapin był człowiekiem wielu talentów (muzycznych, malarskich), a także przyjacielem radzieckich dysydentów Eleny Bonner i Andrieja Sacharowa. Podczas naszych spotkań na konferencjach naukowych byłem pod wrażeniem jego znakomitej znajomości języka polskiego.

Współautor artykułu z 1969 roku, Grigorij Oksenkrug, wyemigrował w latach osiemdziesiątych do USA i kontynuował badania psychofarmakologiczne i neuro-

biologiczne, również w zakresie teorii kinureninowej depresji. W ostatnich latach pracuje jako profesor psychiatrii i dyrektor programu „Psychiatry and Inflammation” na Uniwersytecie Tufts w Bostonie.

Wpływ koncepcji serotoninowej na opracowanie nowych leków przeciwdepresyjnych

Koncepcje neuroprzebiegów depresji, w szczególności teoria serotoninowa, przyczyniły się do wynalezienia i wprowadzenia nowych leków przeciwdepresyjnych. Początek lat 80. XX wieku to inauguracja leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego (transportera) serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRI). Za ojczyznę SSRI można uznać Szwecję, dzięki zaangażowaniu wspomnianego już wybitnego psychofarmakologa z Göteborga Arvida Carlssona. Pierwszym lekiem z tej grupy była zimelidyna, która wkrótce została jednak wycofana z powodu przypadków zespołu Guillaina-Barrégo opisanych w przebiegu jej podawania [33]. Natomiast fluoksamina zapoczątkowana w roku 1984 jest z powodzeniem stosowana do chwili obecnej [34].

Koniec lat osiemdziesiątych przyniósł zainicjowanie w USA leku z grupy SSRI, fluoksetyny, pod handlową nazwą Prozac. Fakt ten można uznać za wydarzenie kulturowe w tym kraju. Szczególną cechą fluoksetyny był spektakularny efekt terapeutyczny w depresjach o lekkim nasileniu, które z reguły były kwalifikowane do leczenia psychoterapeutycznego. Podczas gdy psychoterapia przynosiła efekty niekiedy po kilku miesiącach, poprawa po stosowaniu fluoksetyny była przeważnie bardzo szybka. Spowodowało to istotną zmianę paradygmatu pojmowania depresji jako zaburzenia mającego *par excellence* biologiczne podłoże i przez to możliwość skutecznej terapii farmakologicznej. Niektórzy Amerykanie sądzą zresztą, że „prawdziwa” psychofarmakologia rozpoczęła się dopiero po wprowadzeniu Prozacu.

W 1993 roku amerykański psychiatra Peter Kramer napisał książkę *Listening to Prozac*, w której zawarł szereg interesujących obserwacji. Jedną z nich dotyczy np. możliwości uzyskania w trakcie terapii fluoksetyną pożądanych zmian osobowości, wymagających często znacznie dłuższego postępowania psychoterapeutycznego. Kramer wyrażał jednak obawę, czy Prozac nie zapoczątkuje dziedziny tzw. psychofarmakologii kosmetycznej związanej z modyfikacją objawów psychopatologicznych o minimalnym nasileniu [35]. W 1995 roku książka została wydana w polskim tłumaczeniu jako *Wysłuchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji* [36].

W roku 1996 amerykańska pisarka Elizabeth Lee (Lizzie) Wurtzel opublikowała książkę *Prozac nation*, w której opisuje własną depresję leczoną za pomocą Prozacu, również w kontekście swej aktywności pisarskiej [37]. Na kanwie książki w 2001 roku powstał film pod tym samym tytułem, który w naszym kraju nosił nazwę *Pokolenie P*.

W ostatniej dekadzie XX wieku i na początku XXI wieku ukazały się książki pisane przez psychiatrów o nastawieniu sceptycznym, takie jak *Talking back to Prozac* [36] oraz *Beyond Prozac* [38]. W pierwszej z nich mówi się o wadach fluoksetyny, w drugiej o możliwości poprawiania układu serotoninowego niekoniecznie z zastosowaniem tego leku. Natomiast książka *Prozac backlash. Overcoming the dangers of*

Prozac, Zoloft, Paxil, and other antidepressants with safe, effective alternatives (tytuł można przetłumaczyć jako „Atak na Prozac”) zawiera wielce negatywną ocenę leków z grupy SSRI i wskazuje na niebezpieczeństwa związane z ich przyjmowaniem [39]. Wreszcie publikacja *Better than Prozac* prezentuje nową generację leków psychotropowych, których wypracowanie uwzględnia osiągnięcia neurobiologii i genetyki molekularnej [40].

Oprócz wspomnianych już fluwoksaminy i fluoksetyny trzy leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (sertralina, paroksetyna, citalopram) wprowadzono w pierwszej połowie lat 90. XX wieku, natomiast escitalopram w roku 2001.

Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI

Leki SSRI stanowią do tej pory najczęściej używaną grupę leków przeciwdepresyjnych. Poza depresją znalazły one szerokie zastosowanie w różnych zespołach lękowych, takich jak zespół obsesyjno-kompulsywny (OCD), zespół lęku napadowego, zespół lęku społecznego oraz zespół lęku uogólnionego. Prawdopodobnie największe wsparcie terapeutyczne związane z wykorzystaniem tych leków uzyskiwała farmakoterapia OCD. Dwie dekady wcześniej, na przełomie lat 60. i 70. XX wieku, badacze hiszpańscy zapoczątkowali podawanie w OCD klomipraminy, jednego z trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych o preferencyjnym działaniu na wychwyt serotoniny [42]. Badaniom tym przewodził Juan José López-Ibor Aliño (1941–2015), późniejszy prezes Światowego Towarzystwa Psychiatrycznego w latach 1999–2002. Do czasu wprowadzenia leków z grupy SSRI klomipramina pozostawała jedynym lekiem o potwierdzonym działaniu terapeutycznym w OCD. Obecnie leki SSRI pozostają środkami pierwszego rzutu w tej chorobie, stosuje się je w dawkach wyższych niż w depresji, a efekt terapeutyczny obserwowany jest po dłuższym czasie [43]. Również w innych zespołach lękowych, takich jak zespół lęku uogólnionego, zespół lęku napadowego czy zespół lęku społecznego, leki SSRI stanowią we wszystkich obecnych rekomendacjach sposób farmakoterapii pierwszego rzutu.

Wspólną cechą leków SSRI jest hamowanie transportera serotoniny i potencjalizacja przewodnictwa serotoninergicznego. Występują jednak między nimi istotne różnice dotyczące zarówno farmakokinetyki, jak i działania na inne neuroprzekazniki i receptory. Pozwala to na próby używania tych środków w innych chorobach poza depresją i zaburzeniami lękowymi. Przykładem może być częste stosowanie fluoksetyny w zaburzeniach jedzenia [44]. W okresie pandemii COVID-19 zaobserwowano natomiast korzystne działanie fluwoksaminy na przebieg infekcji, co wiąże się z jej wpływem na receptory sigma [45].

Istotnym elementem związanym z popularnością leków SSRI był fakt, że przy ich wdrażaniu obserwowano mniej objawów ubocznych w porównaniu z dotychczas najczęściej używanymi lekami trójpierścieniowymi. Niemniej dwie grupy objawów zasługują tutaj na uwagę. Wprowadzenie leków SSRI spowodowało istotne zwiększenie zainteresowania możliwością negatywnego wpływu środków przeciwdepresyjnych na czynności seksualne. Zaburzenia seksualne mogą bowiem wynikać z hamującego działania większości receptorów serotoniny na te funkcje. Nasilenie tych zaburzeń jest

częste przy przyjmowaniu SSRI, największe w wypadku fluoksetyny i paroksetyny [46]. Ponadto leki SSRI powodują w sensie psychologicznym poczucie pewnego „dystansu” do otoczenia, co może być korzystne w odniesieniu do zaburzeń lękowych. Ale w ostatnich latach zwrócono uwagę, że zjawisko to osiąga u niektórych pacjentów zbyt duże nasilenie, co może powodować u nich poczucie „stępienia” emocjonalnego (*emotional blunting*) [47]. Badacze brytyjscy w badaniu ankietowym wykazali jednak, że zjawisko *emotional blunting* występuje u niemal połowy pacjentów otrzymujących różne leki przeciwdepresyjne i może być związane z samą depresją [48].

Komponent serotonergiczny w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych

Komponent serotonergiczny jest istotny w mechanizmie działania licznych leków przeciwdepresyjnych wprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku oraz w XXI wieku. Wśród preparatów wprowadzonych na początku lat osiemdziesiątych wymienić należy trazodon, lek z grupy SARI (*Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor*), natomiast spośród używanych od końca tej dekady można wspomnieć moklobemid, lek z grupy RIMA (*Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase type A*). W wypadku tego ostatniego chodzi o hamowanie rozkładu enzymatycznego zarówno serotoniny, jak i amin katecholowych, noadrenaliny i dopaminy.

W połowie lat dziewięćdziesiątych wprowadzono wenlafaksynę i mirtazapinę, leki przeciwdepresyjne o „podwójnym” działaniu, czyli podobnie jak klasyczne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne o wpływie i na układ serotonergiczny, i na układ noradrenergiczny. Wenlafaksyna zapoczątkowała grupę inhibitorów wychwytu serotoniny i noreadrenaliny (*Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – SNRI) i jest jednym z najczęściej obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. W XXI wieku dołączyła do niej duloksetyna, promowana ze względu na potencjalny efekt przeciwbólowy. Mirtazapinę określa się jako lek o akronimie NaSSA (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*). W odniesieniu do układu serotonergicznego mirtazapina działa hamująco na receptory 5-HT₂ i 5-HT₃, wywierając działanie przeciwdepresyjne bez negatywnego wpływu na funkcje seksualne.

Inne leki przeciwdepresyjne wprowadzone w XXI wieku to agomelatyna (2009) i wortioksetyna (2013). Pierwsza z nich jest pochodną melatoniny działającą na receptory melatonergiczne M₁ i M₂, natomiast jej efekt przeciwdepresyjny jest prawdopodobnie związany z dodatkowym wpływem na receptory serotonergiczne 5-HT₂. Ze względu na pokrewieństwo z melatoniną agomelatyna jest uważana za antydepresant dodatkowo regulujący rytmy biologiczne i sen. Natomiast wortioksetyna jest lekiem wieloreceptorowym będącym oprócz SSRI częściowym agonistą receptorów serotonergicznych 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} oraz antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT_{1D} i 5-HT₇. Taki profil miałby zapewnić możliwość korzystnego działania tego leku również na funkcje poznawcze.

Kariera serotoniny i kontrowersje

Popularność leków przeciwdepresyjnych SSRI i SNRI wraz z potwierdzeniem roli serotoniny w mechanizmie ich działania terapeutycznego przyczyniły się do nazywania serotoniny „hormonem szczęścia”. Nazwa ta stopniowo się upowszechniała w potocznym obiegu. Natomiast apogeum osiągnęła prawdopodobnie w powieści wybitnego pisarza francuskiego, laureata medalu Legii Honorowej, Michela Houellebecqa, o tytule *Serotonina* (franc. *Sérotinine*), wydanej w 2019 roku [49]. Bohaterem książki jest 46-letni Florent-Claude Labrouste, który zażywa z powodu depresji lek Captorix (nazwa wymyślona przez autora), zwiększający produkcję serotoniny. Lek umożliwia jako taki powrót do normalnego życia, natomiast powoduje objawy uboczne o charakterze seksualnym, co w tym wypadku jest zgodne z profilem objawów niepożądanych obserwowanych przy lekach serotoninergicznym. Książka w 2023 roku została przetłumaczona na język polski [50].

Olbrzymi oddźwięk medialny wywołał artykuł napisany pod przewodnictwem angielskiej psychiatry Joanny Moncrieff, opublikowany online w lipcu 2022 roku w prestiżowym czasopiśmie „Molecular Psychiatry”. Autorzy pracy wskazują, że nie ma dowodów na istotne znaczenie przekazywania serotoniny w patogenezie depresji ani na skuteczność terapeutyczną leków przeciwdepresyjnych działających na układ serotoninowy [51]. Krótko potem w portalu Wirtualna Polska podano, że ogłoszono przełomowe wyniki badań obalające serotoninową teorię depresji i podważające możliwości jej leczenia za pomocą leków wpływających na układ serotoninergiczny. W odpowiedzi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zwrócono uwagę, że tzw. serotoninowa teoria depresji była tylko pewnym elementem rozwoju wiedzy na temat patogenezy zaburzeń psychicznych, a wiązanie rozwoju zaburzeń depresyjnych wyłącznie z niskim stężeniem serotoniny jest niedopuszczalnym uproszczeniem. Natomiast terapeutycznego wpływu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym doświadczają miliony osób, u których są one stosowane. Efekt przeciwdepresyjny związany jest m.in. z wpływem na neuroplastyczność mózgu, tolerancję na stres i przetwarzanie negatywnych bodźców z otoczenia, a tylko w niektórych z tych procesów uczestniczy układ serotoninergiczny. Nie ma absolutnie żadnego powodu, aby podawać w wątpliwość skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwdepresyjnych, m.in. z grupy SSRI, ponieważ potwierdzają to zarówno liczne badania, jak i po prostu praktyka kliniczna. Powyższy artykuł doczekał się licznych dyskusji w piśmiennictwie naukowym. Wydaje się, że najcelniejszą ripostę przedstawili autorzy węgierscy, omawiając patogenезę depresji w kontekście zarówno serotoniny, jak i katecholamin (noradrenaliny i dopaminy) oraz stosowania leków działających na te neuroprzekazniki [52].

W ostatnich latach zagadnienie znaczenia serotoniny w depresji i jej leczeniu zyskało nowy aspekt w kontekście badań nad terapeutycznym działaniem w depresji środków psychodelicznych, głównie psylocybiny [53]. Psylocybina jest agonistą serotoninowym, ze szczególnym powinowactwem do receptorów 5-HT_{2A} [54]. Może to nawiązywać do koncepcji dotyczących patogenetycznego znaczenia antagonistów serotoniny w zaburzeniach psychicznych, przedstawionej w latach 60. XX wieku – tych przez Dilworth Woolleya [17].

Inne neuroprzekąźniki

Wśród innych neuroprzekąźników związanych z patogenezą zaburzeń nastroju należy wspomnieć acetylocholinę. Hipoteza dotycząca adrenergiczno-cholinergicznego równowagi ChAD została zaprezentowana w 1972 roku, a jej autorem był David Janowski, pracujący w tym czasie w Nashville, skąd potem przeniósł się do University of California w San Diego [55]. Koncepcja ta zakłada, że w depresji mamy do czynienia z przewagą neuroprzekąźnictwa cholinergicznego, a w manii – noradrenergicznego. Argumenty były głównie farmakologiczne – rezerpina powodująca depresję ma działanie cholinomimetyczne, a trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – antycholinergiczne. W podsumowaniu tej hipotezy w roku 2015 przytoczono dodatkowe dane na jej korzyść, takie jak m.in. przeciwdepresyjne działanie skopolaminy, środka o właściwościach antycholinergicznym [56]. W badaniach polskich wykazano natomiast, że efekt antycholinergiczny ma znaczenie w mechanizmie zmiany fazy chorobowej (*switch*) z depresyjnej na (hipo)maniakalną [57, 58].

W XXI wieku zwrócono uwagę na patogenetyczną rolę w depresji przekąźnictwa glutaminergicznego, czego dowodem było wykazanie przeciwdepresyjnego działania ketaminy, substancji używanej dotychczas do znieczulenia oraz nadużywanej w celach rekreacyjnych. Ketamina jest antagonistą receptora glutaminergicznego NMDA. W roku 2006 ukazała się praca, w której – stosując metodę podwójnie ślepej próby z użyciem placebo – stwierdzono, że jednorazowy wlew ketaminy w dawce 0,5 mg/kg masy ciała powoduje szybką poprawę, a nawet całkowite ustąpienie objawów depresji [59]. Korzystne efekty wlewu ketaminy jako dodatku do leków normotymicznych wystąpiły też u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD [60]. W wielu badaniach stwierdzono również, że wlew ketaminy powoduje szybkie ustąpienie myśli samobójczych. W ostatnich latach opracowano preparat esketaminy w postaci donosowej i wykazano jego skuteczność dla potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej [61].

Podsumowanie

W sześćdziesięciolecie sformułowania koncepcji noradrenergicznej zaburzeń nastroju, po 56 latach od propozycji serotonergicznego i po 50 latach od hipotezy dopaminergicznego można uznać, że teorie te na dobre osadziły się zarówno w psychiatrii biologicznej, jak i psychofarmakologii. W ostatnich dekadach dokonano istotnych postępów w badaniach nad patogenezą chorób afektywnych, wskazujących m.in. na znaczenie procesów immunologicznych, neuroplastyczności czy związanych ze stresem, jak również wykazano ważną rolę innych neuroprzekąźników. Nadal jednak interpretacji objawów depresji i manii oraz mechanizmów działania większości leków przeciwdepresyjnych i przeciwmaniakalnych można z powodzeniem dokonywać w kontekście neuroprzekąźnictwa noradrenergicznego, dopaminergicznego i serotonergicznego. Stanowi to przykład na to, jak uzyskanie wiedzy na temat kilku substancji odgrywających kluczową rolę w przekazywaniu informacji na synapsach OUN doprowadziło do spójnej koncepcji patogenezы i leczenia zaburzeń nastroju.

Piśmiennictwo

1. Kawczak P, Feszak I, Bączek T. *Epinephrine, pregabalin, and crizotinib as three medicines with Polish implications over three last centuries and in view of three different drug discovery approaches*. Biomedicines 2024; 12(9): 2021.
2. Abel J. *Further observations on the chemical nature of the active principle of the suprarenal capsule*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1898; 9: 215–218.
3. Takamine J. *Adrenalin the active principle of the suprarenal glands and its mode of preparation*. Am. J. Pharm. 1901; 73: 523–531.
4. Euler von US. *A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline*. Acta Physiol. Scand. 1946; 12(1): 73–97.
5. Chu N, Bloom FE. *Norepinephrine-containing neurons: Changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and walking*. Science 1973; 179(4076): 908–910.
6. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. *3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists*. Nature 1957; 180(4596): 1200.
7. Carlsson A, Lindqvist M. *Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.). 1963; 20: 140–144.
8. Rybakowski J. *Sixty-year history of dopaminergic mechanism of antipsychotic drugs*. Pharmacother. Psychiatry Neurol 2023; 39(1): 9–17.
9. Carlsson A. *Biochemical and pharmacological aspects of Parkinsonism*. Acta Neurol. Scand. Suppl. 1972; 51: 11–42.
10. Carlsson A. *Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1978; 135(2): 165–173.
11. Vialli M, Erspamer V. *Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini*. Boll. d. soc. med.-chir. di Pavia 1937; 51: 357–363.
12. Rapport MM, Green AA, Page IH.. Science 1948; 108(2804): 329–330.
13. Twarog BM. *Responses of a molluscan smooth muscle to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine*. J. Cell Comp. Physiol. 1954; 44(1): 141–163.
14. Aghajanian GK, Gallagher DW. *Raphe origin of serotonergic nerves terminating in the cerebral ventricles*. Brain Res. 1975; 88(2): 221–231.
15. Kostowski W, Członkowski A, Markowska L, Markiewicz L. *Intraspecific aggressiveness after lesions of midbrain raphe nuclei in rats*. Pharmacology 1975; 13(1): 81–85.
16. Shaw E, Woolley DW. *Some serotoninlike activities of lysergic acid diethylamide*. Science 1956; 124(3212): 121–122.
17. Woolley DW. *The biochemical bases of psychoses or the serotonin hypothesis about mental illness*. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc.; 1963.
18. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence*. Am. J. Psychiatry 1965; 122(5): 509–522.
19. Schildkraut JJ, Otero A. red. *Depression and the spiritual in modern art: Homage to Mirò*. Chichester, UK: John Wiley and Sons; 1996.
20. Bunney WE, Davis JM. *Norepinephrine in depressive reactions*. Arch. Gen. Psychiatry 1965; 13(6): 483–494.

21. Davis JM. *Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1975; 132(12): 1237–1245.
22. Davis JM. *Overview: maintenance therapy in psychiatry: II. Affective disorders*. Am. J. Psychiatry. 1976; 133(1): 1–13.
23. Vetulani J, Sulser F. *Action of various antidepressant treatment reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain*. Nature 1975; 257(5526): 495–496.
24. Bunney WE Jr. *The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders*. Psychopharmacol. Commun. 1975; 1(6): 599–609.
25. Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. *Dopamine, depression and antidepressants*. Fundam. Clin. Pharmacol. 2004; 18(6): 601–607.
26. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH i wsp. *The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment*. Mol. Psychiatry 2017; 22(5): 666–679.
27. Goodnick PJ. *Pharmacokinetics of second generation antidepressants: Bupropion*. Psychopharmacol. Bull. 1991; 27(4): 513–519.
28. Rybakowski JK. *Application of antipsychotic drugs in mood disorders*. Brain Sci. 2023; 13(3): 414.
29. Mohamadian M, Fallah H, Ghofrani-Jahromi Z, Rahimi-Danesh M, Shokouhi Qare Saadlou MS, Vaseghi S. *Mood and behavior regulation: Interaction of lithium and dopaminergic system*. Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 2023; 396(7): 1339–1359.
30. Coppen A. *Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes*. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1969; 72(2): 173–180.
31. Lapin IP, Oxenkrug GF. *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect*. Lancet 1969; 1(7586): 132–136.
32. Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. *Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders?* J. Affect. Disord. 1991; 23(1): 1–7.
33. Fagius J, Osterman PO, Sidén A, Wiholm BE. *Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1985; 48(1): 65–69.
34. Jaracz J, Rybakowski J. *Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2006; 22(3–4): 167–175.
35. Kramer PD. *Listening to Prozac*. New York: Penguin Books; 1993.
36. Kramer PD. *Wsluchując się w Prozac. Przełom w psychofarmakoterapii depresji*. Warszawa: Jacek Santorski & Co; 1995.
37. Wurtzel E. *Prozac nation. Young and depressed in America*. London: Quartet Books; 1996.
38. Breggin PR, Breggin GR. *Talking back to Prozac: What doctors aren't telling you about today's most controversial drug*. New York: St Martin's Press; 1995.
39. Norden MJ. *Beyond prozac*. New York: Harper Collins; 1995.
40. Glenmullen J. *Prozac backlash: Overcoming the dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and other antidepressants with safe, affective alternatives*. New York: Simon & Schuster; 2001.
41. Barondes SH. *Better than Prozac. Creating the next generation of psychiatric drugs*. New York: Oxford University Press; 2003.
42. Lopez Ibor JJ Jr, Fernandez-Cordoba E. *La monochlorimipramina en enfermos resistentes a otros tratamientos*. Actas Luso-Espan Neurol Psiquiatria 1967; 26: 119–147.

43. Pittenger C. *The pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr. Clin. North Am. 2023; 46(1): 107–119.
44. Gorgas DL. *Eating disorders*. Emerg. Med. Clin. North Am. 2024; 42(1): 163–179.
45. Arishi NA, Althomali NM, Dighriri IM, Alharthi MS, Alqurashi GB, Musharraf RA i wsp. *An overview of fluvoxamine and its use in SARS-CoV-2 treatment*. Cureus 2023; 15(1): e34158.
46. Fava M, Rankin M. *Sexual functioning and SSRIs*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(Suppl 5): 13–16.
47. Sansone RA, Sansone LA. *SSRI-induced indifference*. Psychiatry 2010; 7(10): 14–18.
48. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. *Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients*. J. Affect. Disord. 2017; 221: 31–35.
49. Houellebecq M. *Sérotonine*. Paris: Flammarion; 2019.
50. Houellebecq M. *Serotonina*, przeł. B. Geppert. Warszawa: Wydawnictwo W.A.B.; 2023.
51. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. *The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence*. Mol. Psychiatry 2023; 28(8): 3243–3256.
52. Rihmer Z, Dome P, Katona C. *Serotonin and depression – A riposte to Moncrieff et al. (2022)*. Neuropsychopharmacol. Hung. 2022; 24(3): 120–125.
53. Swieczkowski D, Kwaśny A, Pruc M, Gaca Z, Szarpak L, Cubała WJ. *Efficacy and safety of psilocybin in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A dose-response network meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials*. Psychiatry Res. 2025; 344: 116337.
54. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S i wsp. *Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels*. Neuropsychopharmacology 2019; 44(7): 1328–1334.
55. Janowsky DS, Davis JM, El-Yousef MK, Sekerke KJ. *A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression*. Lancet 1972; 2(7778): 632–635.
56. Van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW i wsp. *The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited*. Eur. J. Pharmacol. 2015; 753: 114–126.
57. Koszewska I, Rybakowski JK. *Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: A retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs*. Neuropsychobiology 2009; 59(1): 12–16.
58. Rybakowski JK, Koszewska I, Puzynski S. *Anticholinergic mechanisms: A forgotten cause of the switch process in bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(12): 1698–1699.
59. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63(8): 856–864.
60. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Bartkowska-Sniatkowska A. *Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2017; 21(2): 99–103.
61. Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, Lui LMW, Gillissie ES i wsp. *The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis*. Expert Opin. Drug Saf. 2022; 21(6): 841–852.

Autor korespondencyjny: Janusz Rybakowski
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com