

Historyczne oraz alternatywne metody leczenia w psychiatrii

Eric D. Peselow, MD, Kishor Malavade, MD, R. Sandlin Lowe, MD, Ira Glick, MD

- W leczeniu chorób psychicznych na przestrzeni dziejów stosowano rozmaite substancje.
- Psychiatrizy ortomolekularni uważali, że witaminy i aminokwasy częściowo pomagają w przypadku choroby psychicznej, co wynika z ich działania na układy neuroprzekaznikowe.
- Leki ziołowe to środki substancje pozyskiwane z produktów naturalnych, sprzedawane bez recepty i bez regulacji Food and Drug Administration.
- Do leków ziołowych zalicza się m.in. SAM, inozytol i dziurawiec zwyczajny.

Streszczenie

W celu zmniejszenia częstości oraz nasilenia objawów psychicznych na przestrzeni dziejów próbowano stosować rozmaite leki oraz unikatowe odmiany terapii. Część przypadkowo odkrytych leków, takich jak lit, chlorpromazyna, inhibitory monoaminooksydazy oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, okazała się skuteczna i nadal jest stosowana. Inne metody leczenia, takie jak śpiączki insulinowe, wstrząsy chemiczne i terapia snem przedłużonym, przeszły do historii. Ponieważ leki zatwierdzone przez Food and Drug Administration (FDA) nie są wolne od działań niepożądanych a ich skuteczność nie przekracza 66%, zarówno lekarze, jak i pacjenci podkreślają potrzebę znalezienia alternatywnych preparatów leczniczych. Ten artykuł omawia powszechnie stosowane substancje ortomolekularne (aminokwasy) oraz ziołowe (miłorząb japoński, dziurawiec zwyczajny) i ocenia ich przydatność w leczeniu chorób psychicznych.

Wprowadzenie: Metody terapii o znaczeniu historycznym

Terapie biologiczne w leczeniu zaburzeń psychicznych były dostępne od zarania cywilizacji. Zioła, mikstury i inne metody leczenia zaburzeń emocjonalnych stosowano od tysięcy lat. W celu leczenia zaburzeń psychicznych w XX wieku powstało wiele nowych metod leczenia farmakologicznego oraz innych terapii biologicznych. Pewne metody leczenia, takie jak śpiączka insulinowa, zostały zarzucone. Okaze się jeszcze, czy opisane poniżej nowsze interwencje staną się ważnymi narzędziami w nowoczesnej praktyce psychiatrycznej, czy też szybko zostaną zepchnięte do lamusa historii.

Leki stosowane w przeszłości

Fenfluramina

Przypuszczano, że fenfluramina, którą w 1997 r. dopuszczono do użytku jako lek zmniejszający łaknienie, działa poprzez mechanizm serotonergiczny, chociaż nie była ona substancją pobudzającą. W 1987 roku, po tym, jak przez pewien czas była dostępna w Europie oraz szeroko stosowana w programach leczenia otyłości w skojarzeniu z fenterminą jako „phen-fen” lub samodzielnie, w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano *d*-fenfluraminę, jeden z izomerów fenfluraminy. Okazało się, że przyjmowanie *d*-fenfluraminy wiąże się ze zmianami w zastawkach serca oraz nadciśnieniem płucnym skutkującym niekiedy śmiercią i została wycofana z amerykańskiego rynku.^{1,2}

Dr Peselow, research professor, New York University (NYU) School of Medicine, New York City. Dr Malavade, clinical assistant professor of psychiatry, NYU School of Medicine, house staff of Out-Patient Services, Bellevue Private Hospital, New York City. Dr Lowe, clinical assistant professor of psychiatry, NYU School of Medicine. Dr Glick, professor of psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, California.

Dr Peselow współpracuje z biurami prasowymi firmy Forest oraz Pfizer. Dr Malavade jest konsultantem oraz współpracuje z biurem prasowym Eli Lilly. Dr Lowe nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Glick jest konsultantem Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lunbeck, Organon, Pfizer, Shire, Solvay i Vanda; współpracuje z biurami prasowymi AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb/Otsuka, Janssen, Pfizer i Shire; otrzymuje wsparcie badawcze od AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb/Otsuka, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, the National Institute of Mental Health, Shire i Solvay, a także posiada akcje firmy Forest oraz Johnson and Johnson.

Adres do korespondencji: Eric D. Peselow, MD, Research Professor, School of medicine, Psychiatry, New York University School of Medicine, 550 First Ave, New York, NY 10016-8304; e-mail: ericpes@mindspring.com

Terapie wstrząsami chemicznymi

Terapie wstrząsowe w leczeniu poważnych zaburzeń psychicznych datuje się setki lat wstecz, kiedy to w XVI wieku szwajcarski lekarz Paracelsus podobno podawał doustnie kamforę w celu wywołania napadów drgawkowych i leczenia obłąkania. Kilka europejskich osiemnastowiecznych manuskryptów opisuje korzyści napadów wywołanych przez kamforę w leczeniu manii i innych rodzajów obłąkania. Manuskrypty te zostały przeważnie zapomniane aż do lat 30. XX wieku, kiedy Ladislas von Meduna opublikował wyniki swoich badań. Von Meduna eksperymentował, podając domięśniowo monobromid kamfory, kofeinę, strychninę, brucynę i inne związki w celu leczenia schizofrenii.

Dwie najczęściej stosowane terapie wstrząsowe w leczeniu *dementia praecox* to podawanie pentylenetetrazolu i eteru heksafluorodietylowego. Pentylenetetrazol cechowała niezawodność i lepsza od innych związków rozpuszczalność, a także szybszy początek działania. Te dwie substancje stosowano w postaci aerozolu – obydwie wywoływały drgawki; przedstawiano je zasadniczo jako substytuty terapii elektrowstrząsowej (EW). Von Meduna najczęściej stosował wstępną dawkę 5 ml 10% roztworu pentylenetetrazolu, a następnie podawał kolejne dawki co minutę aż do wystąpienia drgawek.^{3,5}

Poważną wadą tej terapii było to, że czasami drgawki nie występowały, a pacjenci odczuwali znaczny dyskomfort, w tym nudności oraz lęk, co powodowało, że rezygnowali z dalszego leczenia. W późnych latach 30. i wczesnych 40. wstrząsy chemiczne zastąpiono znacznie bardziej niezawodnymi EW, które cechuje większe bezpieczeństwo i łatwiejszy sposób wykonania.⁴

Terapie oparte na wywołaniu śpiączki

Terapeutyczne wykorzystanie w terapii śpiączki insulinowej zaproponowano w latach 30. XX wieku prawie w tym samym czasie co EW. W 1933 roku Manfred Sakel zaobserwował, że u pacjentów z *dementia praecox*, którzy zapadali w śpiączkę, po wybudzeniu liczba objawów była mniejsza oraz występowały one z mniejszym nasileniem. Leczenie polegało na domięśniowym podaniu insuliny we wzrastających dawkach aż do momentu, gdy pacjent zapadał w śpiączkę. Na początku przerywano ją za pomocą glukagonu po około 15 minutach, ale później próbowano wydłużać je do maksymalnie godziny. Zanim zaobserwowano rezultaty, wymagane było przeprowadzenie 60 lub więcej zabiegów. Nierzadko występowały powikłania, w tym arytmie i skurcz krtani, wskaźnik zgonów terapii śpiączkami insulinowymi wy-

nosił co najmniej 1%, a w pewnych grupach nawet znacznie więcej. Ze względu na to niebezpieczeństwo oraz po opublikowaniu w roku 1962 wyników badania kontrolowanego⁶, które sugerowało, że ta metoda nie jest skuteczniejsza niż wywoływanie podobnego okresu nieświadomości za pomocą barbituranów, przyspieszono wycofanie tej procedury. Ryzyko zgonu (wynikające z potencjalnej nieodwracalności śpiączki) oraz spadku sprawności intelektualnej przyczyniło się do powszechnego odrzucenia tej metody leczenia w Stanach Zjednoczonych.

Okazało się jednak, że pewni pacjenci, którzy nie odpowiadali na inne dostępne metody leczenia, wyraźnie reagowali na terapię śpiączkami insulinowymi. Najlepsze wyniki osiągnęto w przypadku osób pobudzonych z objawami zespołu paranoidalnego lub katonicznego.⁷

Odmienna od leczenia śpiączką insulinową była terapia śpiączką atropinową, którą stosowano krótko w latach 50. Aby wywołać śpiączkę trwającą 6-8 godzin domięśniowo podawano atropinę w dawkach od małych (15 mg/24 h) do dużych (200 mg/24 h). Jeśli pacjent nie obudził się samodzielnie, śpiączkę przerywano fizostyginą podawaną domięśniowo. W celu przebudzenia stosowano u pacjentów ciepłe i zimne prysznicce. Skopolaminę, o działaniu zbliżonym do atropiny, dawkowano w podobny sposób od 5 do 100 mg/24 h i stosowano z częstotścią 6 razy w tygodniu.

Podobnie jak terapia śpiączką insulinową, terapia śpiączką atropinową uważana była za skuteczną w leczeniu schizofrenii i manii. Najpoważniejszymi powikłaniami były hipertermia (którą agresywnie leczono okładami z lodu) oraz rhabdomyoliza. Do końca lat 50. odrzucono wszystkie terapie śpiączkami na korzyść bezpieczniejszego leczenia, do którego zalicza się EW i skuteczne leki przeciwpsychotyczne.⁸

Terapia snem przedłużonym

Terapia snem przedłużonym została wprowadzona przez Klaesiego w 1920 r. i stosowana w latach 30. i 40. Obejmowała ona terapie, które na dłuższy czas zmieniały stan świadomości przez napady drgawkowe lub śpiączkę, uważano je bowiem za skuteczne w leczeniu psychoz. Już wcześniej psychozy leczono, wywołując nieprzerwany sen za pomocą barbituranów, wodzianu chloralu lub paraldehdu, a pacjent spał 20 godzin na dobę. Zabiegi te powtarzano w odstępach od 10 dni do 3 tygodni. Pozwalano na krótkie przerwy w śnie, aby umożliwić zjedzenie posiłku oraz skorzystanie z toalety. Do powikłań przedłużonego snu wywołanego barbituranami zalicza się reakcje alergiczne, napady drgawkowe i majaczenie w przebiegu

zespołu odstawiennego oraz depresję oddechową, skutkującą śmiercią. Później, aby w celach terapeutycznych utrzymać pacjenta we śnie, stosowano połączenie chlorpromazy z benzodiazepinami oraz innymi lekami nasennymi. W Rosji w 1942 r. Giljarowski wprowadził terapię „elektrośnem”, w której prąd elektryczny o niskim natężeniu przepływał przez elektrody przykładane do głowy pacjenta, co wywoływało sen. Takie zabiegi trwały 1-2 godziny przez 3 dni. Choć są doniesienia na temat poprawy w stanach lękowych, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) oraz schizofrenii, nie ma danych pochodzących z badań kontrolowanych, które podtrzymywałyby te twierdzenia. W Stanach Zjednoczonych w latach 60. powszechnie odstąpiono od tej metody z powodu znaczącej śmiertelności oraz wyraźnego braku skuteczności.⁹

Leczenie substancjami halucynogennymi

Przez tysiące lat w wielu kulturach w celu uzyskania duchowego i osobistego wglądu wykorzystywano substancje halucynogenne, w tym meskalinę, psylocybinę i pochodne sporyszu. Stosowano je eksperymentalnie we wczesnych latach 50. XX w. Dietyloamid kwasu lizergowego (LSD) zsyntetyzowano w latach 30. i w późnych latach 40. pod nazwą Delisyd wprowadzono na rynek, jako narzędzie pozwalające zrozumieć psychozę oraz wspomagające psychoterapię. Model psychozy wywołany przez LSD próbowano wykorzystywać do zrozumienia schizofrenii. LSD miał pomagać pacjentom w przywoływaniu wypartych wspomnień i radzeniu sobie z lękiem oraz uzyskać wgląd na drodze analizy pierwotnego, wywołanego substancją halucynogenną, procesu. W latach 50. i wczesnych 60. psychiatrzy podawali tę substancję niektórym pacjentom w doustnych dawkach 150-250 µg, aby ułatwić psychoterapię.^{10,11} W latach 60. Timothy Leary przeformułował koncepcję powszechnego stosowania substancji halucynogennych, lecz w 1965 r. zostały one prawnie zakazane jako substancje kontrolowane klasy I.

Chociaż w Stanach Zjednoczonych nie stosuje się już w ogóle takich substancji w celach terapeutycznych, LSD częściowo spełnił pokładane w nim nadzieje związane z modelem psychozy. Współczesne rozumienie farmakologii LSD oraz jego powinowactwa do receptorów serotonergicznym (5-HT₂) przyczyniło się do wzrostu zainteresowania rozwojem antagonistów serotoninowo-dopaminowych (atypowych leków przeciwpsychotycznych), które blokują receptory 5-HT₂. Zwolennicy tej metody przekonują, że w XXI wieku substancje halucynogenne znajdą swoje miejsce w psychiatrii.¹²

Terapie detoksykacyjne

Koncepcja, zgodnie z którą niektóre zaburzenia psychiczne mogą się wiązać z pewnego rodzaju toksynami, jest stara. Stosowano różnorodne metody w celu zwalczania potencjalnych toksyn, które podejrzewano o związek z etiologią psychozy. W 1949 roku Kielholz¹³ sugerował, że endotoksyna we krwi wywołuje schizofrenię katatoniczną. W późniejszych próbach postępowania z podejrzewanymi o toksyczność substancjami w latach 40. i 50. stosowano transfuzje krwi, a w latach 70. hemodializy. W 1977 r. Wegemaker i Cade¹⁴ do złagodzenia objawów choroby rozpoczęli hemodializowanie chorych na schizofrenię z nadzieją na usunięcie toksycznych polipeptydów z ich krwi. Kilka opisów przypadków^{15,16} z późnych lat 70. sugerowało, że u części chorych na schizofrenię hemodializa jest skutecznym leczeniem krótkoterminowym i podtrzymującym. Pacjentów dializowano codziennie dopóki nie zauważono poprawy, a następnie co 2-8 tygodni przeprowadzano dializy podtrzymujące. Twierdzono, że dzięki hemodializom kilku pacjentów wyzdrowiało, ale gdy przerywano leczenie, nastąpił u nich nawrót choroby. Badacze przypuszczali, że odpowiedzialną za to toksyną jest endorfina zawierająca leucynę, ale nie zdołali oni (ani ich następcy) powtórzyć tego wstępnego odkrycia. Po dziś dzień uważa się, że wyżej wymienione metody leczenia nie mają szczególnej wartości. Tym sposobem hemodializy wraz transfuzjami krwi i innymi metodami terapii detoksykacyjnej pozostały w annałach historii psychiatrii.

Niekonwencjonalne metody leczenia: w przyszłości staną się standardem czy też przejdą do historii?

Psychiatria ortomolekularna

W myśl idei, że przyczyną somatycznej i emocjonalnej choroby mogą być niedobory naturalnie występujących substancji, część lekarzy praktykuje medycynę holistyczną. Są przekonani, że chorych można leczyć preparatami organicznymi, w tym witaminami, minerałami, aminokwasami oraz, być może, ziołami i korzeniami. Zwolennicy tej metody twierdzą, że poszczególnym objawom psychicznym odpowiadają zakłócenia równowagi biochemicznej, które można leczyć dużymi ilościami substancji mającymi wyrównywać te zaburzenia. Do stosowanych substancji zalicza się: witaminy z grupy B, lecytynę, witaminę C, tryptofan, fenyloalaninę oraz kwas foliowy.

Terapię megawitaminową wprowadzili do psychiatrii w 1952 r. Osmond i Smythies¹⁷ oraz Hoffer i wsp.¹⁸ Zgodnie z ich hipotezą

nieprawidłowy metabolizm adrenaliny w schizofrenii jest przyczyną wytwarzania lub niedostatecznego usuwania wysoce toksycznych metylowanych amin biogennych. Twierdzono, że aminy te stanowią podłoże takich objawów, jak halucynacje. Uważa się, że duże dawki witamin, takich jak kwas nikotynowy, przekształcany w organizmie do nikotynoamidu, pełnią ważną rolę w demetylacji amin biogennych, co czyni je nietoksycznymi, a tym samym redukuje objawy psychotyczne.

W 1968 r. Pauling utworzył termin ortomolekularny, aby odnieść się do powiązania między umysłem oraz odżywianiem.¹⁹ Zestawiono artykuły badawcze¹⁹, które popierają koncepcję, że wielokrotne przyjmowanie rekomendowanej minimalnej dawki witamin jest korzystne w leczeniu schizofrenii oraz innych zaburzeń psychicznych. Pauling²⁰ sugerował, że w leczeniu chorób psychicznych skuteczne są duże (mega) dawki witaminy C (kwasu askorbinowego) w połączeniu z niacyną, pirydoksyną (witamina B₆) i kwasem foliowym (witamina B₁₂).

Chociaż niektóre ciężkie niedobory witamin mogą powodować zespół objawowy z komponentem psychicznym (np. pelagra w wyniku niedoboru niacyny), na podstawie danych empirycznych i stanowiska Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA) nie udało się znaleźć dowodów na poparcie tezy, że schizofrenia i inne zaburzenia odpowiadają na terapie witaminowe. Nie można jednak również powiedzieć, że witaminy i aminokwasy nie mają żadnego znaczenia dla zachowania zdrowia psychicznego. Dowody wskazują, że ciężkie niedobory witaminowe mogą powodować objawy psychiczne, a suplementacja aminokwasów może być farmakologicznie przydatna w terapii niektórych zaburzeń. W następujących podrozdziałach dokonano ich krótkiego przeglądu.

Tiamina, witamina B₁₂ i foliany

W społeczeństwach uprzemysłowionych, z wyjątkiem pewnych populacji, rzadko spotyka się ciężkie niedobory witaminowe. Do zagrożonych nimi w największym stopniu należą osoby w podeszłym wieku, uzależnione od alkoholu, przewlekle chore lub pacjenci po niektórych operacjach gastrochirurgicznych. Najczęściej stwierdzanym na oddziałach ratunkowych niedoborem witaminowym jest ostry niedobór tiaminy w przebiegu uzależnienia od alkoholu. Występuje on również u chorych na beri-beri. Chociaż w społeczeństwach zachodnich rzadko spotyka się przewlekle formy niedoboru tiaminy prowadzące do beri-beri, to błyskawiczne wyczerpanie wyjściowo małych zasobów tiaminy skutkuje encefalopatią Wernickego

i zespołem Korsakowa. Obrazem encefalopatii Wernickego²¹ jest klasyczna triada: ataksja, oftalmoplegia i splątanie – splątanie i chwiejny chód prawdopodobnie występują najczęściej. Chociaż encefalopatia Wernickego jest stanem ostrym, zespół Korsakowa²² może stanowić jej rezydualną postać. Wśród pacjentów z zespołem Korsakowa stwierdza się dobrze ograniczoną niepamięć wsteczną i następczą, wynikającą ze zniszczenia ciał suteczki, odnotowuje się również objawy psychotyczne. Encefalopatia Wernickego jest stanem nagłym, który w fazie ostrej odpowiada na dożylnie leczenie tiaminą w dawce 50 mg, następnie podaje się domięśniowo 250 mg raz dziennie aż do momentu, gdy chory znacznie stosować prawidłową dietę. Leczenie niepowikłanego niedoboru polega zazwyczaj na podawaniu 100 mg tiaminy doustnie 1-3 razy dziennie. Niedobór tiaminy obserwuje się również w związanym z pelagrą zapaleniu nerwów obwodowych oraz powinno się go rozważyć w przypadku pacjentów z nadużywaniem alkoholu w wywiadzie, którzy nieprawidłowo odbierają wrażenia zmysłowe. Źródłem tiaminy w diecie są warzywa strączkowe, wieprzowina, wołowina, pełne ziarno, świeże warzywa oraz drożdże. Jej całkowity brak w pożywieniu może doprowadzić do stanu chorobowego w ciągu 3 tygodni.²³

Niedobór witaminy B₁₂ lub anemię złośliwą często spotyka się u osób w podeszłym wieku, pacjentów po zabiegach gastrochirurgicznych oraz niedożywionych chorych na depresję.²⁴ Witaminę B₁₂ stosuje się w leczeniu anemii złośliwej, niedobrze witaminy B₁₂ lub w zwiększonym zapotrzebowaniu na witaminę B₁₂, które spowodowane jest ciążą, krwotokiem, nowotworem złośliwym, nadczynnością tarczycy, chorobą wątroby lub nerek.²⁵ Wchłanianie witaminy B₁₂ mogą dodatkowo pogarszać leki przeciwpadaczkowe. Objawy psychiczne najbardziej charakterystyczne dla tego niedoboru to apatia, złe samopoczucie, depresyjny nastrój, splątanie i deficyty pamięci. Z takimi objawami wiąże się czasem stężenie w surowicy witaminy B₁₂ o wartości 150 µg/ml. Niedobór witaminy B₁₂ jest dość częstą przyczyną odwracalnego ośpienia i podlega ocenie według klasycznych skal ośpienia. Leczenie niedokrwistości złośliwej zazwyczaj obejmuje domięśniowe iniekcje witaminy B₁₂ 1000 µg/24 h przez około tydzień, następnie podaje się dawki podtrzymujące 1000 µg co 1-2 miesiące.²⁶

Kwas foliowy stosuje się w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej i makrocytarnej spowodowanych niedoborem folianów.²⁷ Z niedoborem folianów wiąże się depresja i ośpienie. Do pozostałych objawów psy-

chicznych sporadycznie związanych z niedoborem kwasu foliowego zalicza się paranoję, psychozę, pobudzenie oraz splątanie.²⁸⁻³⁰ Na temat związku folianów z depresją dyskutowano przez lata. Ich niedobór może stanowić następstwo utraty łaknienia u chorych na depresję, a także przyczyniać się do depresji, kolidując z syntezą noradrenaliny i serotoniny. Niedobór folianów wiąże się ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych (w szczególności fenytoiny, primidonu i fenobarbitalu) oraz steroidów płciowych, w tym doustnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej. Być może najczęstszą przyczyną niedoboru folianów jest niedożywienie połączone z alkoholizmem. Niedobory te przeważnie odpowiadają na doustne leczenie kwasem foliowym w dawce 1 mg/24 h; chociaż niektóre cięższe postaci mogą wymagać dawki 5 mg stosowanej trzy razy dziennie. Suplementacja kwasem foliowym w diecie jest często niezbędna, by zapobiec uszkodzeniom cewy nerwowej w ciąży, zwłaszcza u tych kobiet, które przyjmują leki przeciwpadaczkowe.³¹

Aminokwasy

Z aminokwasów pozyskiwane są substraty dla neuroprzekazników i wykorzystywano je jako środki wspomagające w leczeniu depresji i zaburzeń snu. W Stanach Zjednoczonych i innych krajach, w celu leczenia bezsenności oraz potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych, przez wiele lat stosowano, będący prekursorem serotoniny, L-tryptofan, który jest dostarczany z pokarmem.

Wierzono, że po doustnym podaniu L-tryptofanu zawartość L-tryptofanu wolnego i związanego z białkiem szybko wzrasta, a wolna frakcja zostaje przetransportowana do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zgodnie z jedną z hipotez tryptofan w odpowiedniej ilości w OUN może stymulować syntezę serotoniny i odwracać epizod depresyjny. Mendels i wsp.³² nie potwierdzili tych ustaleń.

L-tryptofan stosowano przez wiele lat w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi lub litem w celu skrócenia czasu odpowiedzi na te leki oraz wykazano, że jako lek wspomagający ma on uzasadniony wpływ na zmianę odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne z częściowej na pełną.³³

Sugerowano, że leczenie skojarzone inhibitorami monoaminooksydazy z tryptofanem cechuje się skutecznością przeciwdepresyjną. Zauważono także, że L-tryptofan jest skuteczny, gdy podaje się go wraz z klomipraminą, lecz jego skuteczność jest wątpliwa, kiedy połączy się go z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD).

U pacjentów, którzy odpowiadają na serotonergiczne leki przeciwdepresyjne, może szybko dojść do nawrotu, jeśli ich dieta

będzie uboga w tryptofan. Co interesujące, wydaje się, że pacjentów z lepszą odpowiedzią na adrenergiczne leki przeciwdepresyjne cechuje mniejsza skłonność do nawrotu, jeśli pozostaną oni na diecie pozbawionej tryptofanu.

W dwóch badaniach^{34,35} wykazano, że 5-hydroksytryptofan, bezpośredni prekursor serotoniny, jest skuteczny w potencjalizacji działania klomipraminy. Na podstawie licznych wyników małych badań³⁶ sugerowano, że tryptofan lub 5-hydroksytryptofan, mimo pewnego wpływu na potencjalizację leków przeciwdepresyjnych, same cechuje się niewielkim działaniem przeciwdepresyjnym.³⁷

W Stanach Zjednoczonych L-tryptofan stosowano również w terapii bezsenności jako lek dostępny bez recepty (over-the-counter, OTC). Liczne badania sugerują, że L-tryptofan stosowany w dawkach 1-6 g przed położeniem się do łóżka skraca latencję snu. Od 1989 roku L-tryptofan jest niedostępny w Stanach Zjednoczonych z powodu związku z zespołem eozynofilia-mialgia, który może być wtórny do zanieczyszczeń, powstałych podczas produkcji. Przed tym odkryciem wierzono, że L-tryptofan jest dobrze tolerowany, za wyjątkiem rzadko występujących nudności czy zaostrzenia łuszczycy.

Innym aminokwasem, który badano pod kątem potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych, jest fenyloalanina. Fenyloalanina jest przekształcana do tyrozyny, prekursora amin katecholowych. Podczas leczenia niektórych pacjentów z nawracającą dużą depresją (MDD) fenyloalaninę z powodzeniem łączono z selegiliną. Mann i wsp.³⁹ zauważyli jednak minimalną poprawę objawów depresyjnych po samej fenyloalaninie. Analizowano, czy tyrozyna ma działanie potencjalizujące TLPD, a także czy sama może wykazywać aktywność przeciwdepresyjną.

Wnioski dotyczące substancji ortomolekularnych

Powyższe substancje stosuje się oraz promuje często w celu zachowania zdrowia psychicznego i fizycznego. Czas pokaże, czy okażą się przydatne.

Substancje ziołowe

Leki naturalne są to substancje otrzymane z produktów naturalnych, które nie są zatwierdzone przez FDA w proponowanych dla nich wskazaniach. Amerykanie wydają około czterech miliardów USD na suplementy, o których działaniu nie ma żadnych danych lub są bardzo ograniczone.⁴⁰ Konsumentom często wierzą, że skoro środek jest naturalny, to jest bezpieczny. Ponadto, ponieważ leki naturalne są najczęściej sprzedawane bez recepty, nie ma żadnego jasnego mechanizmu zgłaszania ich toksyczności, który umożliwiłby kontakt z osobami, które je stosują.⁴⁰

Do substancji ziołowych stosowanych w zaburzeniach nastroju zalicza się kwasy tłuszczowe omega-3, dziurawiec zwyczajny, S-adenozylometioninę oraz inozytol.

Kwasy tłuszczowe omega-3

Kwasy tłuszczowe omega-3 to tłuszcze wielonienasycone o właściwościach kardioprotekcyjnych.⁴¹ Najbardziej obiecujące dane uzyskano jednak w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i jednobiegunowych – w każdym z tych wskazań są dostępne korzystne wyniki badań.⁴²⁻⁴⁵ Zasadniczo uważa się, że dawki o działaniu psychotropowym to te, które mieszczą się w przedziale 1-2 g/24 h, a głównym działaniem niepożądanym są związane z dawką zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Występują również teoretyczne ryzyko nasilenia krwawienia, zatem nie zaleca się łączenia ich z dużymi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwzakrzepowych.

Dziurawiec zwyczajny

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.) jest jednym z najlepiej sprzedających się leków naturalnych. W 27 badaniach⁴⁶ oceniano jego działanie w porównaniu do placebo. Uważa się, że w dużej depresji korzyść jest minimalna, w pozostałych zespołach innych niż MDD (non-MDD) lub łagodniejszej depresji – możliwa. Dziurawiec zwyczajny zbliża się skutecznością do standardowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny [warto zauważyć, że opinie wyrażone w ostatnich dwóch zdaniach pozostają ze sobą w dostrzegalnej sprzeczności – przyp. red.]).⁴⁷ Sugerowany zakres dziennej dawki to 900-1800 mg w zależności od preparatu, działania niepożądane obejmują suchotę w jamie ustnej, zawroty głowy, zaparcia oraz reakcje fototoksyczne. Pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym powinno się nadzorować ze względu na możliwość zmiany fazy na maniakalną. Dziurawiec zwyczajny może obniżać aktywność terapeutyczną licznych powszechnie stosowanych leków, w tym warfaryny, cyklosporyny, doustnych środków antykoncepcyjnych, teofiliny, digoksyny oraz indinawiru.

S-adenozylometionina

S-adenozylometionina (SAM) ma istotne znaczenie w przenoszeniu grup metylowych. Jest najważniejszym donorem grupy metylowej w cyklu jednowęglowym; jej stężenie zależy od witamin: kwasu foliowego

i B₁₂. SAM jest zaangażowana w metylację neuroprzekazników.

Wykazano, że SAM w dawkach między 300-1600 mg/24 h podwyższa nastrój u chorych na depresję. Badania^{48,49} potwierdzają działanie przeciwdepresyjne SAM w porównaniu z placebo oraz TLPD. Możliwe działania niepożądane są stosunkowo niewielkie i obejmują lęk, pobudzenie, bezsenność, suchość w jamie ustnej, zaburzenia jelitowe i zmniejszenie łaknienia. Odnotowywano także potliwość, zawroty głowy, kołatanie serca i bóle głowy.

Inozytol

Inozytol to naturalny izomer glukozy, który występuje w pokarmach. W różnych małych badaniach⁵⁰⁻⁵³ wykazano, że jest skuteczny w leczeniu depresji, zespołu lęku napadowego, OCD oraz prawdopodobnie depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Uważa się, że skuteczne dawki mieszczą się w przedziale 12-18 mg/24 h. Działania niepożądane są w zasadzie łagodne i obejmują rozstrój żołądkowo-jelitowy, bóle głowy, zawroty głowy, sedację oraz bezsenność.

Substancje ziołowe stosowane w zaburzeniach lękowych: melatonina, waleriana oraz kawa kava

Melatonina

Produkowana w szyszynce melatonina jest hormonem, pochodnym serotoniny. Syntetyczna lub pochodząca ze świńskich szyszynki melatonina jest dostępna na rynku. Jest przydatna dla osób podróżujących przez kilka stref czasowych, ponieważ wspomaga odpoczynek ich biologicznego zegara, reorganizując rytm okołodobowy.

Melatonina to popularny hormonalny lek OTC, regularnie stosowany przez wielu Amerykanów w leczeniu bezsenności. Kazuistyczne doniesienia⁵⁴ sugerują, że pomaga w zwalczaniu bezsenności związanej z nagłą zmianą strefy czasowej (jet lag). Hormon ten naturalnie uwalniany jest z szyszynki na wczesnym etapie cyklu snu i wydaje się, że ma wpływ na naturalny przebieg cyklu snu. W wielu małych, krótkoterminowych badaniach⁵⁵ wykazano, że melatonina w dawkach 0,2 i 5 mg może działać nasennie, choć inne badania kontrolowane placebo⁵⁵ nie potwierdziły jej skuteczności w dawkach 0,5-10 mg/dobę w porównaniu z placebo. Niektóre badania niekontrolowane⁵⁵ sugerują, że melatonina ma łagodne działanie przeciwdepresyjne. Z powodu swojego wzajemnego związku z aktywnością receptorów beta-adrenergicz-

nych, u niektórych pacjentów może pogarszać przebieg depresji.

Czasami duże dawki mogą powodować senność w ciągu dnia oraz splątanie. Lek może wchodzić w interakcje z działaniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i grasicy oraz wywoływać immunosupresję, należy go stosować ostrożnie w połączeniu ze steroidami. Długoterminowe skutki stosowania melatoniny są nieznanne, a wyniki badań jej skuteczności są – biorąc pod uwagę szeroko rozpowszechnione stosowanie tego leku – nierozstrzygujące. Ostatnie badanie przeprowadzone przez Spitzera i wsp.⁵⁶ nie wykazało istotnej różnicy między melatoniną a placebo (przedział dawek 0,5-5,0 mg) w leczeniu bezsenności spowodowanej zmianą strefy czasowej.

Kozłek lekarski (waleriana)

Waleriana (*Valeriana officinalis*) jest wyściągą z rośliny okrytonasiennej, który od ponad 2000 lat stosuje się w celu ułatwienia snu oraz zmniejszania lęku. W sześciu z siedmiu badań z podwójnie ślepią próbą dotyczących bezsenności⁵⁷ stwierdzono, że waleriana jest skuteczniejsza od placebo (choć jej charakterystyczny zapach mógł przeszkodzić w dotrzymaniu warunków ślepej próby). Początek działania jest powolny, efekt teraoputywny zaczyna być widoczny po 2-3 tygodniach. Wpływ uspokajający jest zależny od podawanej około 2 godziny przed porą snu dawki, która mieści się zazwyczaj w przedziale 450-600 mg. W zaburzeniach lękowych przeprowadzono jedynie badania otwarte.⁵⁸ Działania niepożądane, w tym zaburzenia ostrości widzenia, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy oraz łagodne oszołomienie, wydają się rzadkie.

Kawa kava

Kawa kava okazała się skuteczna w leczeniu lęku w siedmiu badaniach z podwójnie ślepią próbą.¹ Metaanaliza trzech z tych badań⁵⁹ wykazała, że Kawa kava ma przewagę nad placebo w skali lęku Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Anxiety). Zalecana dawka to 60-120 mg/24 h. Do ważniejszych działań niepożądanych zalicza się rozstrój żołądkowo-jelitowy, bóle oraz zawroty głowy. Reakcje toksyczne, w tym ataksję, wypadanie włosów, problemy z oddychaniem, zażółcenie skóry oraz problemy z ostrością widzenia, obserwowano przy dużych dawkach lub przedłużonym okresie przyjmowania. Opublikowano ponad 70 doniesień⁶⁰ o ciężkim uszkodzeniu wątroby oraz odnotowano ogółem 11 przypadków transplantacji wątroby oraz cztery zgony związane z kawa kava. Została ona zakazana w Unii Europejskiej i Kanadzie oraz jest pod nadzorem FDA w Stanach Zjednoczonych.

Substancje ziołowe stosowane w zaburzeniach poznawczych oraz otępieniu

Ginkgo biloba (miłorząb japoński) wykorzystuje się w medycynie chińskiej od tysięcy lat. Ten naturalny lek otrzymuje się z nasion miłorzębu, a stosowano go generalnie w leczeniu zaburzeń poznawczych i objawów depresyjnych w zespołach otępiennych; może także odgrywać rolę w leczeniu dysfunkcji seksualnych spowodowanych lekami przeciwdepresyjnymi.

Zalecana dawka miłorzębu japońskiego to 120-240 mg/24 h, leczenie trwa minimum 8 tygodni. Pełne korzyści mogą pojawić się dopiero po rocznej terapii. Ponieważ wykazano, że miłorząb hamuje czynnik aktywny płytki oraz ma związek ze wzrostem ryzyka krwawienia (choć wyniki są zróżnicowane), osoby obciążone wysokim ryzykiem krwawienia prawdopodobnie powinny go unikać.⁶¹ Pozostałe odnotowane działania niepożądane to bóle głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, napady padaczkowe oraz zawroty głowy. Dane w odniesieniu do otępienia są niespójne i preferuje się inhibitory cholinesterazy oraz memantynę.⁶²

Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA), hormon prekursorowy estrogenów i androgenów jest sprzedawany bez recepty. Jest to steroid nadnerczowy, którego wartość w leczeniu zaburzeń psychicznych oceniano już w latach 50. XX w.

Ostatnio obserwowano zainteresowanie DHEA z uwagi na poprawę funkcji poznawczych, objawów depresyjnych, popędu seksualnego oraz ogólnego dobrostanu u osób w podeszłym wieku. Pewne doniesienia^{63,64} sugerują, że DHEA w dawce 50-100 mg/24 h zwiększa fizyczny i społeczny dobrostan u kobiet w wieku 40-70 lat. Są także doniesienia⁶⁵ o działaniach androgennych, obejmujących nieodwracalny hirsutyzm, wypadanie włosów, obniżenie głosu, a także o występowaniu innych działań niepożądanych. W dodatku DHEA wykazuje co najmniej teoretyczną zdolność zwiększania masy guza u osób z utajonym, hormonozależnym nowotworem złośliwym, takim jak rak prostaty, szyjki macicy lub piersi. Mimo jego znaczącej popularności, liczba kontrolowanych badań bezpieczeństwa i skuteczności DHEA jest niewystarczająca.

DHEA jest popularnym lekiem OTC poprawiającym jakość życia. Ponieważ jest uznawany za lek zmniejszający tkankę tłuszczową, zwiększający masę mięśniową i libido, poprawiający samopoczucie oraz zmniejszający depresję, jak również zapobiegający różnym chorobom (serca, nowotworom złośliwym, cukrzycy, chorobie Parkinsona oraz Alzheimera), stosuje się go bardzo często. Ostatnie badanie z podwójnie ślepią próbą dotyczące leczenia depresji⁶⁶ wykazało pewną skuteczność DHEA.

Podsumowanie: leki ziołowe

Co trzeci Amerykanin zastosuje przynajmniej jedną z form leczenia alternatywnego. Ważne, by zwrócić uwagę, że FDA nie ma ustalonej definicji dla suplementów ziołowych. Chociaż produkty ziołowe tradycyjnie stosuje się jako leki, w zasadzie nie są one w stanie sprostać surowym wymaganiom nakładanym przez FDA względem nowych jednostek molekularnych, takich jak nowe leki.

The Dietary Supplement Health and Education Act z 1994 r. zakazuje FDA wprowadzenia regulacji dla suplementów dietetycznych jako dodatków do żywności. Szacuje się, że 70% pacjentów nie informuje swoich lekarzy o stosowaniu terapii alternatywnych, co powoduje, że 15 milionów Amerykanów jest narażone na ryzyko potencjalnych interakcji lekowych. Wiele z tych terapii może w przyszłości okazać się cennym dodatkiem do arsenału metod leczenia dostępnych psychiatrom.

Generalnie wyrok jeszcze nie zapadł. Czas pokaże, czy te substancje okażą się bezpieczne, skuteczne i będą właściwie stosowane ze wskazań psychiatrycznych, czy też przejdą do historii.

Piśmiennictwo

1. Weissman NJ. Appetite suppressants and valvular heart disease. *Am J Med Sci.* 2001;321(4):285-291.
2. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337(9):581-588.
3. Bennett AE. Metrazol convulsive shock therapy in affective psychoses. A follow-up of results obtained in 61 depressive and 9 manic cases. *American Journal of Mental Science.* 1939;198:695-701.
4. Ziskind E, Somerfeld-Ziskind L. Metrazol and electric convulsive therapy of the affective psychoses. *Archives of Neurological Psychiatry.* 1945;53:212-217.
5. Impastato D. Electric and chemical convulsive therapy in psychiatry (SCC modified EST. Metrazol and Indoklon convulsive therapy). *Dis Nerv Syst.* 1961; 22:91-96.
6. Freund JD. The place of insulin coma therapy in modern psychiatry. *J Neuropsychiatr.* 1962;3:246-250.
7. Fink M, Shaw R, Gross G, Coleman FS. Comparative study of chlorpromazine and insulin coma in the therapy of psychosis. *JAMA.* 1958;166(15):1846-1850.
8. Rinkel M, Himwich HE. *Insulin Treatment in Psychiatry.* New York, NY: Philosophical Library; 1959.
9. Clapp JS, Loomis EA. Continuous sleep treatment; observations on the use of prolonged, deep, continuous narcosis in mental disorders. *Am J Psychiatry.* 1950; 106(11):821-829.
10. Sandison RA, Whitelaw JD. Further studies in the therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *J Ment Sci.* 1957;103(431):332-343.
11. Cutner M. Analytic work with LSD 25. *Psychiatr Q.* 1959;33:715-757.
12. Morris K. Research on psychedelics moves into the mainstream. *Lancet.* 2008;371(9623):1491-1492.
13. Kielholz P, Labhardt F. Treatment of mental disorders with chlorpromazine. *J Clin Exp Psychopathol.* 1956;17(1):38-44.
14. Wagemaker H Jr, Cade R. The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1977; 134(6):684-685.
15. Wagemaker H. The effect of hemodialysis on fifteen chronic, process schizophrenics. *Artif Organs.* 1978; 2(2):205-206.
16. Fischler M, Emrich HM, Kissling W, von Zerssen D, Riedhammer H, Edel HH. Hemodialysis in schizophrenia. Results in three chronic cases. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1979;227(3):207-212.
17. Osmond H, Smythies J. Schizophrenia: a new approach. *J Ment Sci.* 1952;98(411):309-315.
18. Hoffer A, Osmond H, Smythies J. Schizophrenia: a new approach. II. Result of a year's research. *J Ment Sci.* 1954;100(418):29-45.
19. Pauling L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science.* 1968;160(825):265-271.
20. Pauling L. Molecular basis of biological specificity. *Nature.* 1974 Apr 26;248(5451):769-71.
21. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology.* 6th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2005:113.
22. Langlais PJ. Cognitive deficits in alcoholis Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Health Res World.* 1995;19:116-117.
23. Lonsdale D. *A Review of the Biochemistry, Metabolism and Clinical Benefits of Thiamin(E) and its Derivatives.* New York, NY: Oxford University Press; 2006.
24. Baik HW, Russell RM. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 2000;19:357-377.
25. Svenson J. Neurologic disease and vitamin B₁₂ deficiency. *Am J Emerg Med.* 2007;25(8):987.
26. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998;92(4): 1191-1198.
27. Kamen B. Folate and antifolate pharmacology. *Semin Oncol.* 1997;24(5 suppl 18):S18-30-S18-39.
28. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9557):208-216.
29. Morris DW, Trivedi MH, Rush AJ. Folate and unipolar depression. *J Altern Complement Med.* 2008; 14(3):277-285.
30. Mischoulon D, Raab MF. The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68(suppl 10):28-33.
31. Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet.* 1997; 350(9092): 1666-1669.

32. Mendels J, Stinnett J, Burns D, Frazer A. Amine precursors and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;32(1):22-30.
33. VanPraag HM, Korff J. 5-Hydroxytryptophan as an antidepressant. The predictive value of the probenecid test. *J Nerv Ment Dis*. 1974;158(5):331-337.
34. Kahn RS, Westenberg HG, Verhoeven WM, Gispen-de Wied CC, Kamerbeek WD. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987;2(1):33-45.
35. Nardini M, De Stefano R, Iannuccelli M, Borghesi R, Battistini N. Treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan combined with chlorimipramine, a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1983;3(4):239-250.
36. van Praag HM. Serotonin precursors in the treatment of depression. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1982;34:259-286.
37. Carroll BJ, Mowbray RM, Davies B. L-Tryptophan in depression. *Lancet*. 1970;1(7658):1228.
38. Hartmann E. Effects of L-tryptophan on sleepiness and on sleep. *J Psychiatr Res*. 1982;17(2):107-113.
39. Mann J, Peselow ED, Snyderman S, Gershon S. D-Phenylalanine in endogenous depression. *Am J Psychiatry*. 1980;137(12):1611-1612.
40. Mischoulon D, Nierenberg AA. Natural medications in psychiatry. In: Stern TA, Herman JB, eds. *Psychiatry Update and Board Preparation*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2004:399-408.
41. Harris WS, Reid KJ, Sands SA, Spertus JA. Blood omega-3 and trans fatty acids in middle-aged acute coronary syndrome patients. *Am J Cardiol*. 2007; 99(2):154-158.
42. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(12):1954-1967.
43. Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(1):1-9.
44. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(5):407-412.
45. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):477-479.
46. Linde K, Berner MM, Kriston L. *St John's wort for major depression*. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000448.
47. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, et al. St John's wort for depression: an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 1996;313(7052): 253-258.
48. Spillmann M, Fava M. S-adenosyl-methionine (ademethionine) in psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 1996;6:416-425.
49. Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. S-Adenosyl methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5(6):460-466.
50. Benjamin J, Agam G, Levine J, et al. Inositol treatment in psychiatry. *Psychopharmacol Bull*. 1995; 31(1):167-175.
51. Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):335-339.
52. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153(9):1219-1221.
53. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(2):210-216.
54. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2008 Oct 7. [Epub ahead of print]
55. Zhdanova IV, Wurtman RJ. Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *J Biol Rhythms*. 1997; 12(6):644-650.
56. Zhdanova IV, Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(3):225-229.
57. Bent S, Padula A, Moore D, et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(12):1005-1012.
58. Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. Effect of valepotriates(valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res*. 2002;16(7):650-654.
59. Singh YN, Singh NN. Kava(Piper methysticum) is derived from a root originating in the Polynesian Islands, where it is used as a social and ceremonial herb. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2002;16(11): 731-743.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products—United States, Germany, and Switzerland, 1999-2002. *JAMA*. 2003;289(1):36-37.
61. Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL. Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2005;20(7):657-661.
62. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia: North American EGB Study Group. *JAMA*. 1997; 278(16): 1327-1332.
63. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Dehydroepiandrosterone(DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry*. 1997;41(3):311-318.
64. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1533-1541.
65. Chang AY, Ghayee HK, Auchus RJ. Dehydroepiandrosterone replacement therapy—panacea, snake oil, or a bit of both? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(8):442-443.
66. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*. 1999;156 (4):646-649.