



Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Mark A. Frye, MD

Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA

Bipolar Disorder – A Focus on Depression

N Engl J Med 2011;364:51-9

Tłum. prof. dr hab. med. Łukasz Świącicki

Artykuł rozpoczyna się opisem przypadku, ilustrującym powszechnie znane zagadnienie kliniczne. Następnie zaprezentowano dane z piśmiennictwa na poparcie różnych metod postępowania, uzupełnione przeglądem oficjalnych wytycznych (jeśli takie istnieją). Na zakończenie autorzy przedstawiają własne zalecenia kliniczne.

26-letnia bizneswoman zgłosiła się do lekarza z powodu powtarzających się każdej zimy okresów „snu zimowego”. Problem rozpoczął się, gdy była w szkole średniej. Obecnie pacjentka skarży się na nadmierną senność, tycie (9 kg) związane ze spożywaniem nadmiernych ilości słodczy i alkoholu, anhedonię, brak motywacji, nawracające pesymistyczne myśli i zmniejszoną aktywność w pracy. W przeszłości, podczas studiów, zdarzały się kilkutygodniowe okresy, podczas których pacjentka odczuwała zmniejszoną potrzebę snu, z równoczesnym podwyższeniem nastroju, poziomu energii i libido. Podczas ostatniego z takich okresów pacjentka przekroczyła limit wydatków na karcie kredytowej, a także została przyjęta do szpitala w trybie pilnym z powodu intoksykacji alkoholowej. W jaki sposób powinny przebiegać diagnostyka i leczenie pacjentki?

Problem kliniczny

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD), schorzenie o znacznej chorobowości i umieralności, charakteryzuje się epizodycznie nawracającymi objawami manii lub hipomanii i dużej depresji.¹ Dla rozpoznania choroby afektywnej dwubiegunowej niezbędne jest stwierdzenie wystąpienia przynajmniej jednego epizodu manii (choroba afektywna dwubiegunowa typu I) lub hipomanii (choroba afektywna dwubiegunowa typu II) (tab. 1).²

Manię występującą w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (przebiegającej z objawami psychotycznymi, wymagającej z reguły hospitalizacji, znacznie upośledzającej funkcjonowanie) charakteryzują wyraźne podwyższenie nastroju i towarzyszące mu zaburzenia funkcjonowania, co odróżnia ją od hipomanii występującej w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II. W przeciwieństwie do pacjentów w manii chorzy w hipomanii rzadko trafiają do lekarza, chyba że wcześniej rozpoznano u nich chorobę afektywną dwubiegunową i w związku z tym zwracano szczególną uwagę na zmiany ich stanu psy-

chicznego (aby wychwycić ewentualne zagrożenie manią). Stosowane dawniej określenie „choroba maniako-depresyjna” sugerowało, że po każdym epizodzie manii występuje epizod depresji, jednak u wielu pacjentów przed wystąpieniem pierwszej manii lub hipomanii definiującej chorobę afektywną dwubiegunową stwierdza się co najmniej jeden epizod dużej depresji. Kryteria diagnostyczne epizodu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej są takie same jak w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) (tab. 1 i 2).

W badaniu przeprowadzonym w USA³ częstość występowania choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie całego życia oceniono na 4,5% (1% choroba afektywna dwubiegunowa typu I, 1,1% choroba afektywna dwubiegunowa typu II i 2,4% objawy maniako-depresyjne niespełniające kryteriów ChAD I lub ChAD II). Choroba afektywna dwubiegunowa wiąże się ze skróceniem czasu życia, jest także jedną z głównych przyczyn niesprawności w grupie osób między 15. a 44. r.ż.⁴ Wśród chorych, którzy nigdy nie byli hospitalizowani częstość dokonanych samobójstw wynosi 5%, jednak aż 25% z nich ma miejsce we wczesnej fazie choroby.^{5,6} Choroba często współwystępuje z innymi zaburzeniami, najczęściej z zaburzeniami lękowymi i nadużywaniem substancji psychoaktywnych.^{7,8} Współistnienie tych patologii zwiększa ryzyko występowania myśli samobójczych i zmian faz z depresyjnych na maniako-depresyjne.^{9,10}

Mania ma klinicznie ciężki przebieg, jednak niesprawność jest związana głównie z fazami depresyjnymi. W jednym z badań stwierdzono, że pacjenci z ChAD opuszczają z powodu choroby w ciągu roku istotnie więcej dni w pracy niż pacjenci z ChAJ; różnica wynikała jednak głównie z nawrotów epizodów depresji, a nie z występowania manii.¹¹ Epizody depresji, a także objawy depresji o nasileniu subklinicznym, trwają z reguły dłużej niż epizody manii i objawy maniako-depresyjne o nasileniu subklinicznym. W przeprowadzonym przez National Institute of Mental Health badaniu Collaborative Depression Study obejmującym

Tabela 1. Podstawowe kryteria diagnostyczne pozwalające na różnicowanie choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i typu II*

Epizod manii (choroba afektywna dwubiegunowa typu I)	Epizod hipomanii (choroba afektywna dwubiegunowa typu II)
<ul style="list-style-type: none"> Wyraźnie wyodrębniony okres, w którym utrzymywał się różny od normalnego i stale podwyższony lub drażliwy nastrój, trwający co najmniej przez tydzień (lub krócej, jeśli konieczna była hospitalizacja). 	<ul style="list-style-type: none"> Wyraźnie wyodrębniony okres, w którym utrzymywał się różny od normalnego i stale podwyższony lub drażliwy nastrój, trwający co najmniej przez 4 dni.
<ul style="list-style-type: none"> W tym okresie muszą występować przynajmniej trzy z wymienionych objawów (lub cztery, jeśli nastrój jest jedynie drażliwy): podwyższona samoocena lub wielkościowość, zmniejszona potrzeba snu, przyspieszona mowa, gonitwa myśli, nadmierna rozpraszalność uwagi, zwiększone zaangażowanie w działania nastawione na osiągnięcie celu lub niepokój psychoruchowy, nadmierne zaangażowanie w aktywności związane z przyjemnościami o dużym potencjale przykrych konsekwencji. 	<ul style="list-style-type: none"> W tym okresie muszą występować przynajmniej trzy z wymienionych objawów (lub cztery, jeśli nastrój jest jedynie drażliwy): podwyższona samoocena lub wielkościowość, zmniejszona potrzeba snu, przyspieszona mowa, gonitwa myśli, nadmierna rozpraszalność uwagi, zwiększone zaangażowanie w działania nastawione na osiągnięcie celu lub niepokój psychoruchowy, nadmierne zaangażowanie w aktywności związane z przyjemnościami o dużym potencjale przykrych konsekwencji.
<ul style="list-style-type: none"> Stwierdzone objawy nie spełniają kryteriów zespołu mieszanego. 	<ul style="list-style-type: none"> Nastrój w okresie hipomanii musi być wyraźnie różny od tego, który występuje u badanej osoby wówczas, gdy nie jest ona w stanie depresji, musi być także zauważalna wyraźna zmiana w funkcjonowaniu, która sprawia, że nie jest ono charakterystyczne dla zwykłego funkcjonowania danej osoby.
<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia muszą być wystarczająco silne, aby powodować wyraźne upośledzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego albo prowadzić do hospitalizacji, lub też towarzyszą im objawy psychotyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany w nastroju i funkcjonowaniu muszą być możliwe do zaobserwowania przez innych. W przeciwieństwie do epizodu manii podczas hipomanii nasilenie zaburzeń nie jest na tyle duże, aby powodować wyraźne upośledzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego lub aby pacjent wymagał hospitalizacji, nie obserwuje się także objawów psychotycznych.
<ul style="list-style-type: none"> Obserwowane objawy nie zostały wywołane przez leki, choroby somatyczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych. 	<ul style="list-style-type: none"> Obserwowane objawy nie zostały wywołane przez leki, choroby somatyczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych.

*Kryteria na podstawie American Psychiatric Association.²

mującym pacjentów z ChAD I, którzy byli obserwowani przez okres dłuższy niż 12 lat, stwierdzono, że objawy choroby występowały u badanych przez ponad 50% tego czasu, w tym przez ponad 30% czasu występowały objawy depresji, przez około 10% objawy manii, a przez około 6% objawy zaburzeń mieszanych.¹² Subkliniczne objawy depresji także są związane z niesprawnością¹³ i zwiększają ryzyko nawrotu depresji.^{14,15}

Strategie i dowody Rozpoznanie i badanie

Wstępne badanie pacjenta, który zgłosił się z objawami depresji, powinno obejmować przesiewową ocenę w kierunku przyjmowania substancji psychoaktywnych i picia alkoholu, ocenę ryzyka samobójstwa, zebranie wywiadu, w tym rodzinnego, a także badanie przedmiotowe i wykonanie badań laboratoryjnych w celu wykluczenia somatycznych przyczyn stwierdzanych objawów. Podczas spotkania z osobami znaczącymi lub członkami

rodziny pacjenta można uzyskać dodatkowe informacje, zwłaszcza dotyczące nasilenia objawów. Występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej w rodzinie, początek objawów przed 25. r.ż. i występowanie częstych, ale niezbyt długich epizodów depresji (<6 miesięcy) zwiększa prawdopodobieństwo, że mamy do czynienia raczej z chorobą afektywną dwubiegunową niż jednobiegunową.¹ Wyniki części badań wskazują, że także hipersomnia i hiperfagia występują częściej w przebiegu depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej, podczas gdy dla depresji jednobiegunowej charakterystyczne miałyby być bezsenność (zwłaszcza wybudzanie się wcześniej rano) i brak apetytu.¹

Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju (MDQ – Mood Disorder Questionnaire) to przydatne narzędzie przesiewowe, które może być stosowane jako uzupełnienie badania klinicznego w celu wychycenia zaburzeń dwubiegunowych u osób zgłaszających się do lekarza z powodu objawów depresji (patrz załącznik dostępny na stronie NEJM.org, gdzie znajduje się pełen tekst ar-

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne dużej depresji*

- Utrzymywanie się pięciu lub większej liczby objawów co najmniej przez dwa tygodnie (przynajmniej jednym z tych objawów musi być depresyjnie obniżony nastrój lub utrata zainteresowań lub możliwości czerpania przyjemności z niemal wszystkich form aktywności).
- Zmiana apetytu lub zmniejszenie albo zwiększenie masy ciała, bezsenność lub nadmierna senność, niepokój psychoruchowy lub spowolnienie; zmniejszony poziom energii, poczucie bezwartościowości lub winy; trudności w myśleniu, zaburzenia koncentracji lub problemy z podejmowaniem decyzji; nawracające myśli o śmierci lub myśli samobójcze, plany lub próby samobójcze.
- Objawy nie występowały wcześniej lub są bardziej nasilone od tych, które występowały przed rozpoczęciem epizodu depresyjnego, utrzymują się przez większość dnia, niemal codziennie przez dwa kolejne tygodnie.
- Epizodom towarzyszy istotny klinicznie dyskomfort lub upośledzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego albo w innym istotnym zakresie.
- Objawy nie są wywołane przez żałobę lub bezpośrednie działanie leków, choroby somatyczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych.

*W dużej depresji nastrój jest opisywany jako przygnębienie, smutek, poczucie beznadziejności, zniechęcenia. Kryteria na podstawie American Psychiatric Association.²

tykułu). Kwestionariusz obejmuje 13 pytań, na które można odpowiedzieć tak lub nie, dotyczących objawów typowych dla okresu manii.^{16,17} Udzielenie odpowiedzi pozytywnej na 7 lub więcej pytań i równoczesne przynajmniej umiarkowane upośledzenie funkcjonowania związane z tymi objawami interpretuje się jako dodatni wynik badania przesiewowego. MDQ był walidowany zarówno w populacji osób z zaburzeniami psychicznymi leczonych ambulatoryjnie, jak i w populacji ogólnej. Najnowsze badania wskazują jednak na występowanie fałszywie dodatnich wyników u 15-30% badanych, co może odzwierciedlać nakładanie się na siebie objawów choroby afektywnej dwubiegunowej i objawów innych zaburzeń, takich jak zaburzenia związane z deficytem uwagi, zaburzenia odżywiania się, zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, zespół stresu pourazowego i osobowość chwiejna emocjonalnie.^{18,19}

Leczenie

Metody leczenia depresji w przebiegu ChAD uznane przez FDA

Depresja jest wprawdzie częstszym przejawem choroby dwubiegunowej niż mania, jednak leczenie manii zostało dokładniej zbadane. W leczeniu ostrej manii Food and Drug Administration (FDA) dopuszcza stosowanie 10 różnych leków: jednego typowego neuroleptyku, soli litu, dwóch leków przeciwpadaczkowych i sześciu atypowych neuroleptyków (tab. 3). Tymczasem w terapii depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej tylko dwa rodzaje terapii zostały zaaprobowane przez FDA – kwetiapina oraz skojarzone leczenie olanzapiną i fluoksetyną. Kwetiapina i olanzapina należą do substancji z zakresu szeroko definiowanych leków normotymicznych ze względu na swoją skuteczność w leczeniu ostrej manii lub depresji oraz utrzymywaniu reakcji klinicznej bez ryzyka zmiany fazy chorobowej na przeciwną.

Skuteczność kwetiapiny (w dawce 300 mg lub 600 mg/24 h) w terapii depresji w przebiegu ChAD stwierdzono na podstawie czterech trwających 8 tygodni badań z grupą kontrolną,²⁰⁻²³

w których łącznie wzięło udział 2593 pacjentów z rozpoznaniem ChAD I lub ChAD II. W porównaniu z placebo stosowanie kwetiapiny wiązało się z istotną redukcją w zakresie głównego punktu końcowego definiowanego jako liczba punktów uzyskanych w Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS); w skali tej można uzyskać od 0 do 60 punktów – im cięższe objawy depresji, tym więcej punktów. U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano nie tylko większą zadowalającą skuteczność leku (definiowaną jako zmniejszenie wyjściowej liczby punktów o co najmniej 50%) oraz większy odsetek remisji (definiowanych jako uzyskanie 12 lub mniejszej liczby punktów). Podobne wyniki uzyskano, stosując dawki 300 mg i 600 mg/24 h. W dwóch z badań kwetiapiny stosowano aktywne leki do porównań (czyli tzw. aktywne komparatory) – były to lit²² i paroksetyna²³ (lek przeciwdepresyjny należący do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitor*]). Stosowanie kwetiapiny (w dawce 300 mg lub 600 mg/24 h) wiązało się większą redukcją liczby punktów w MADRS, większą zadowalającą skutecznością terapii i większym odsetkiem remisji niż stosowanie komparatorów (nie dotyczyło to odsetka remisji w grupie przyjmującej kwetiapinę w dawce 300 mg w porównaniu z grupą leczoną paroksetyną).²³ W grupie leczonej kwetiapiną stwierdzono również mniejszy odsetek pacjentów, u których nastąpiła zmiana fazy na hipomaniakalną lub maniakalną (3,1% v. 10,7% w grupie przyjmującej paroksetynę i 8,9% w grupie przyjmującej placebo).

W innym trwającym 8 tygodni badaniu klinicznym z randomizacją, w którym wzięło udział 833 pacjentów z ChAD I, stwierdzono, że zarówno leczenie skojarzone olanzapiną (średnia dawka dobową 7,4 mg) z fluoksetyną (średnia dawka dobową 39,3 mg), jak i monoterapia olanzapiną (średnia dawka dobową 9,7 mg) wiąza się z lepszym wynikiem w punktacji MADRS niż placebo.²⁴ Biorąc pod uwagę ogólne zmniejszenie liczby punktów, lepsze wyniki uzyskano w grupie stosującej leczenie

skojarzone niż w grupie stosującej olanzapinę. Częstość występowania zmian fazy była podobna w przypadku terapii skojarzonej i placebo (6,4% v. 6,7%). Dużym problemem towarzyszącym zarówno stosowaniu kwetiapiny, jak i fluoksetyny z olanzapiną jest ryzyko zwiększenia masy ciała, co wiąże się również z ryzykiem rozwoju cukrzycy, a także ryzyko wystąpienia późnych dyskinez. Na podstawie wspomnianych badań krótkoterminowych trudno jest wprawdzie oszacować ryzyko wystąpienia późnych dyskinez, jednak inne dane wskazują, że w przypadku atypowych neuroleptyków ryzyko takie jest istotnie mniejsze niż w przypadku typowych neuroleptyków (np. ryzyko związane ze stosowaniem haloperydolu ocenia się na 3-5% na każdy rok ekspozycji na lek).²⁵ Dotychczas nie ma danych pochodzących z badań podłużnych (longitudinalnych), które dotyczyłyby ryzyka występowania późnych dyskinez u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową otrzymujących atypowe neuroleptyki i niestosujących w przeszłości typowych neuroleptyków.

Wydaje się, że działanie przeciwdepresyjne stwierdzone w przypadku kwetiapiny i terapii skojarzonej olanzapiną i fluoksetyną nie występuje w przypadku innych atypowych neuroleptyków. Wyniki dwóch badań z kontrolą placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 749 pacjentów z ChAD I, w których oceniano ten sam główny punkt końcowy, nie wykazały istotnego działania przeciwdepresyjnego aripiprazolu, który został dopuszczony do stosowania w terapii manii oraz w terapii podtrzymującej (tzn. w zapobieganiu objawom maniakalnym, mieszanym i depresyjnym).²⁶ Inne, trwające 6 tygodni badanie wykazało, że zyprazydon, który również został dopuszczony do stosowania w terapii manii oraz w leczeniu podtrzymującym, nie jest istotnie skuteczniejszy niż placebo pod względem redukcji objawów depresji, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.²⁷

Leki przeciwpadaczkowe

Wydaje się, że lamotrygina, zaaprobowana przez FDA w terapii podtrzymującej choroby afektywnej dwubiegunowej typu I,²⁸ może mieć również działanie przeciwdepresyjne. W trwającym 7 tygodni badaniu z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 195 pacjentów z rozpoznaniem ChAD I, przyjmowanie lamotryginy w dawce 200 mg wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby punktów w kilku skalach oceny depresji.²⁹ W czterech kolejnych badaniach kontrolowanych z grupą placebo, różniących się między sobą kryteriami włączenia (pacjenci z ChAD I, ChAD II lub oboma typami ChAD), czasem trwania (7-10 tygodni) i stosowaną dawką (dawka stała 50 mg v. 200 mg, dawka elastyczna od 100 do 400 mg) nie wykazano istotnej skuteczności lamotryginy. Przeprowadzona ostatnio metaanaliza,³⁰ w której uwzględniono wyniki pięciu wspomnianych badań (łącznie wzięło w nich udział 1072 chorych), wykazała jednak umiarkowaną skuteczność lamotryginy, ocenianą na podstawie odsetka osób, u których liczba punktów w MADRS zmniejszyła się przynajmniej o 50% (ryzyko względne [RR] 1,22; 95% przedział ufności [CI], 1,06 do 1,41; liczba pacjentów,

których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu [NNT] 13), a także na podstawie wyniku w skali oceny depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression) (RR 1,27; 95% CI, 1,09 do 1,47; NNT 11). Odsetki remisji mierzone za pomocą skali oceny depresji Hamiltona nie różniły się istotnie między sobą, pomiar w MADRS wykazywał nieco wyższe wskaźniki remisji w grupie leczonej lamotryginą; dodatkowa analiza podgrup wykazała, że efekt leczenia był większy u osób z ciężką depresją.

Inne wyniki badań także wskazują na korzyści ze stosowania lamotryginy u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD. W trwającym 8 tygodni badaniu z randomizacją i grupą kontrolną z zastosowaniem placebo, w którym wzięło udział 124 pacjentów ambulatoryjnych z ChAD I lub ChAD II leczonych litem, wykazano, że przyjmowanie dodatkowo 200 mg lamotryginy wiąże się z większą poprawą mierzoną w punktacji MADRS i większym odsetkiem reakcji na leczenie niż podawanie litu z placebo (51,6% v. 31,7%).³¹ W niewielkim badaniu z randomizacją, w którym wzięło udział 31 osób z depresją lekooporną, porównywano skuteczność 6-tygodniowej kuracji lamotryginą, gabapentyną lub placebo.³² Wykazano, że odsetek osób, u których stwierdzono dużą lub bardzo dużą poprawę stanu psychicznego, był istotnie większy w grupie leczonej lamotryginą (52%) niż gabapentyną (26%) lub placebo (23%).

Diwalproinian sodu, który jest lekiem zarejestrowanym w terapii ostrej manii, był również badany pod kątem przydatności w leczeniu depresji w przebiegu ChAD. Wyniki metaanalizy czterech krótkoterminowych badań z kontrolą placebo, w których wzięło udział 142 pacjentów z ChAD I lub ChAD II,³³ wykazały, że monoterapia walproinianem pozwala na uzyskanie istotnie większego odsetka reakcji na leczenie i remisji w porównaniu z placebo.

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne są powszechnie przepisywane pacjentom z depresją w przebiegu ChAD, pomimo że dane dotyczące ich stosowania w tym wskazaniu są bardzo skąpe. Jedną z analiz baz danych obejmującą ponad 7500 pacjentów wykazała, że 50% wszystkich recept wypisywanych w ramach pierwszej kuracji ChAD to recepty na leki przeciwdepresyjne stosowane w monoterapii.³⁴ W terapii depresji w przebiegu ChAD FDA zaaprobowwała tylko fluoksetynę w skojarzeniu z olanzapiną. Pozostałe dopuszczone przez FDA leki przeciwdepresyjne są zalecane jedynie w chorobie afektywnej jednobiegunowej. Przyczyną tej sytuacji jest fakt, że w przeszłości występowanie ChAD stanowiło kryterium wykluczające pacjentów z udziału w badaniach rejestracyjnych tych leków przeciwdepresyjnych.

Lekiem z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, którego działanie w depresji w przebiegu ChAD zostało najdokładniej zbadane, jest paroksetyna,^{23,35,36} a wyniki tych badań w niewielkim stopniu potwierdzają celowość stosowania leku w tym wskazaniu. Jak już wspomniano, wyniki badania z randomizacją, w którym porównywano działanie pa-

Tabela 3. Leki stosowane w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej*

Grupa leków/lek	Dawka	Badany lub zarejestrowany				Działania niepożądane i ostrzeżenia
		Depresja	Mania	Epizod mieszany	Leczenie podtrzymujące	
Atypowe neuroleptyki						Ostrzeżenie przed zwiększeniem ryzyka zgonu w grupie osób w podeszłym wieku z zaburzeniami psychiatrycznymi związanymi z odepnięciem, ryzykiem wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego, późnych dyskinez, stanów przedcukrzycowych lub cukrzycy i napadów drgawkowych
Arypirazol [†]	W ostrej manii lub leczeniu podtrzymującym 15-30 mg/24 h	Wyniki badań kontrolowanych nie potwierdzają skuteczności monoterapii	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Objawy pozapiramidowe, senność i drżenie mięśni
Azenapina [†]	W ostrej manii 10 mg dwa razy dziennie podjęzykowo		Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, senność i zawroty głowy
Olanzapina [†]	W ostrej manii 10-20 mg/24 h; w leczeniu podtrzymującym 5-20 mg/24 h	Wyniki badań kontrolowanych potwierdzają skuteczność monoterapii	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, drżenie mięśniowe, objawy ze strony układu pokarmowego; dodatkowe ostrzeżenie przed ryzykiem hiperlipidemii i hiperprolaktynemii
Kwetiapina i kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu ^{††}	W ostrej manii lub terapii podtrzymującej 400-800 mg/24 h; w depresji 300-600 mg/24 h	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, suchość w jamie ustnej, męczliwość, objawy ze strony przewodu pokarmowego; dodatkowe ostrzeżenie przed hiperlipidemią
Risperidon						
doustnie [†]	W ostrej manii 1-6 mg/24 h		Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Objawy pozapiramidowe, senność, objawy ze strony układu pokarmowego; dodatkowe ostrzeżenie przed hiperprolaktynemią
domięśniowo [§]	25 mg co 2 tygodnie				Rejestracja FDA	
Zyprazydon [†]	W ostrej manii lub leczeniu podtrzymującym 80-120 mg/24 h	Wyniki badań kontrolowanych nie potwierdzają skuteczności ani w terapiach skojarzonych, ani w monoterapii	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Objawy pozapiramidowe, senność, zawroty głowy, osłabienie, zaburzenia widzenia, wymioty; dodatkowe ostrzeżenie przed wydłużeniem odstępu QT i wysypką

Olanzapina i fluoksetyna stosowane w skojarzeniu	6-12 mg i 25-50 mg raz na 24 h	Rejestracja FDA					Podawanie fluoksetyny może zwiększać ryzyko występowania myśli i działań samobójczych w określonej podgrupie dzieci, nastolatków i młodych dorosłych
Leki przeciwpadaczkowe							
Karbamazepina o przedłużonym uwalnianiu	W ostrej manii 400-1600 mg/24 h w dwóch dawkach		Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA		Zawroty głowy, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej; ostrzeżenie przed nasiloną wysypką, w tym także ryzykiem wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizą naskórka (ryzyko wystąpienia obu tych powikłań jest większe u nosicieli allele HLA-B*1502), agranulocytozą, myślami samobójczymi, teratogennością i anemią aplastyczną
Diwalproinian sodu o opóźnionym lub przedłużonym uwalnianiu	W ostrej manii 25 mg/kg m.c./24 h, dawkę należy dostosować, monitorując efekt kliniczny (85-125 µg/ml)	Wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność w monoterapii	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA	Rejestracja FDA		Senność, działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, zawroty głowy; ostrzeżenie przed hepatotoksycznością, zapaleniem trzustki, teratogennością, małopłytkowością, myślami samobójczymi, hiperamonemią i encefalopatią hiperamonemiczną
Lamotrygina	Dawka podtrzymująca 200-400 mg raz na 24 h	Wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność w monoterapii			Rejestracja FDA		Bóle głowy, senność, nudności, męczliwość i zaburzenia snu; ostrzeżenie przed silną wysypką (w tym zespołem Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizą naskórka), nadwrażliwością na lek, myślami samobójczymi i aseptycznym zapaleniem opon mózgowych
Sole litu	W ostrej manii w stopniowo zwiększanej dawce do uzyskania efektu klinicznego (stężenie terapeutyczne 0,8-1,2 mmol/l)**		Rejestracja FDA		Rejestracja FDA		Upośledzenie funkcji nerek i tarczycy (zalecane badanie funkcji nerek i tarczycy przed rozpoczęciem kuracji, a następnie okresowo podczas jej trwania); toksyczność litu jest silnie skorelowana ze stężeniem leku w surowicy

* FDA – Food and Drug Administration.

** W Polsce za stężenie terapeutyczne uznaje się 0,6-1,2 mmol/l – przyp. red.

† Ten lek jest zalecany w monoterapii i jako dodatek do litu lub diwalproinianu sodu w leczeniu objawów maniakalnych i objawów zespołu mieszanego.

‡ Ten lek jest zalecany tylko jako dodatek do litu lub diwalproinianu sodu w leczeniu podtrzymującym (tzn. zapobieganie manii, hipomanii, depresji, epizodom mieszanym).

§ Ten lek jest zalecany w monoterapii i jako dodatek do litu lub diwalproinianu sodu w leczeniu podtrzymującym (tzn. zapobieganie manii, hipomanii, depresji, epizodom mieszanym).

rooksetyny i kwetiapiny, wykazały, że paroksetyna jest mniej skuteczna w leczeniu depresji, a jej stosowanie wiąże się z większym ryzykiem zmiany fazy na maniacką lub hipomaniacką.²³ W badaniu z randomizacją kontrolowanym placebo, w którym pacjentom z depresją w przebiegu ChAD przyjmującym lit podawano dodatkowo paroksetynę (w średniej dawce 32,6 mg/24 h) lub imipraminę (w średniej dawce 166,7 mg/24 h), stwierdzono, że żaden z dwóch ocenianych leków nie był skuteczniejszy niż placebo pod względem redukcji nasilenia objawów depresji podczas 10-tygodniowej kuracji.³⁵ W dłuższej trwającym (26-tygodniowym) badaniu z udziałem 366 pacjentów z ChAD I lub ChAD II oceniano skuteczność leku przeciwdepresyjnego (paroksetyna lub bupropion) dodanego do leku normotymicznego.³⁶ Żaden z badanych leków nie różnił się istotnie od placebo pod względem częstości wywołania trwałej remisji, oznaczającej utrzymywanie się eutmii bez zmiany fazy na maniacką lub hipomaniacką przez okres 8 tygodni.

Metaanaliza 15 badań z randomizacją i wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, w których u 2373 pacjentów z ChAD I lub ChAD II porównywano efekty krótkoterminowej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym (do 4 miesięcy) z placebo lub aktywną substancją użytą do porównania (aktywnym komparatorem), również nie wykazała istotnych korzyści ze stosowania leków przeciwdepresyjnych.³⁷ Sześć z tych badań, w których łącznie wzięło udział 1469 pacjentów, stanowiły badania z grupą kontrolną placebo, oceniające skuteczność fluoksetyny, paroksetyny, imipraminy i bupropionu; ponad 75% badanych otrzymywało równocześnie leki normotymiczne. W badaniach tych różnie definiowano reakcję na leczenie, jednak ich łączne wyniki nie wskazują na to, aby leki przeciwdepresyjne były istotnie skuteczniejsze niż placebo, biorąc pod uwagę odsetek reakcji na leczenie (RR 1,18; 95% CI, 0,99 do 1,4; $p=0,06$) i odsetek remisji (RR 1,20; 95% CI, 0,98 do 1,47; $p=0,09$). Analiza zbiorczych danych dotyczących ponad 1000 pacjentów z tej grupy wykazała, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie zwiększa ryzyka wystąpienia zmiany fazy na maniacką lub hipomaniacką. W małej analizie, w której porównywano pod tym względem między sobą sertralinę, bupropion, wenlafaksynę i dezypraminę (lek z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych), wykazano, że stosowanie dezypraminy i wenlafaksyny wiąże się z większą częstością zmiany fazy na hipomaniacką lub maniacką niż stosowanie dwóch pozostałych leków (dezypramina 43%, wenlafaksyna 15%, sertralina 7%, bupropion 5%).³⁷

Przeprowadzono metaanalizę siedmiu badań, w których wzięło udział 350 pacjentów z ChAD I lub ChAD II, przydzielonych losowo do grup stosujących przez 6 miesięcy dowolny lek przeciwdepresyjny w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem normotymicznym albo do grup otrzymujących placebo z dodatkiem leku normotymicznego lub bez niego.

Wykazano, że podawanie leku przeciwdepresyjnego zmniejsza wprawdzie ryzyko wystąpienia nawrotu depresji (RR 0,73; 95% CI,

0,55 do 0,97), ale za to zwiększa ryzyko zmiany fazy na hipomaniacką lub maniacką (RR 1,72; 95% CI, 1,23 do 2,41).³⁸ Leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczniejsze u osób z ChAD II.³⁹ W badaniu z randomizacją oceniającym skuteczność terapii podtrzymującej u pacjentów z ChAD II 81 chorych, którzy wstępnie w fazie otwartej odnieśli korzyści z zastosowania fluoksetyny, przydzielono losowo do grupy kontynuującej monoterapię tym lekiem, do grupy, w której fluoksetynę zastąpiono węglanem litu, lub do grupy przyjmującej placebo. Badanie trwało 50 tygodni. Czas do wystąpienia nawrotu lub pogorszenia, który w tym badaniu stanowił pierwotny miernik skuteczności, był istotnie dłuższy w przypadku fluoksetyny (250 dni) niż w przypadku litu (156 dni) lub placebo (187 dni). Ryzyko zmiany fazy na hipomaniacką w przypadku fluoksetyny (10,7%) nie było istotnie większe niż w przypadku litu (7,7%) lub placebo (18,5%).

Psychoterapia

Badań dotyczących skuteczności psychoterapii w depresji w przebiegu ChAD jest znacznie mniej niż badań dotyczących stosowania tej formy leczenia w dużej depresji. W największym badaniu porównawczym dotyczącym psychoterapii uczestniczyło 293 pacjentów z ChAD I lub ChAD II leczonych w warunkach ambulatoryjnych, którzy otrzymywali farmakoterapię i zostali przydzieleni losowo do jednej z trzech form psychoterapii (skoncentrowanej na rodzinie, interpersonalnej lub poznawczej).

Sesje odbywały się raz w tygodniu lub co drugi tydzień, pacjenci odbyli łącznie do 30 sesji, a grupę kontrolną stanowili pacjenci, którzy uczestniczyli jedynie w trzech sesjach psychoedukacji.⁴⁰ Po upływie roku remisję definiowaną jako stwierdzenie nie więcej niż dwóch objawów depresji o umiarkowanym nasileniu obserwowano częściej u osób korzystających z psychoterapii intensywnej niż u osób korzystających z psychoedukacji (64% v. 52%).

Zagadnienia wymagające wyjaśnienia

W celu ustalenia, którzy z pacjentów z depresją w przebiegu ChAD mogliby odnieść korzyść z krótko- lub długotrwałej terapii lekiem przeciwdepresyjnym bez równoczesnego zwiększania ryzyka zmiany fazy na maniacką, konieczne są dalsze badania. W jednym z badań retrospektywnych ponad 40% ankietowanych twierdziło, że doszło u nich kiedyś do zmiany fazy depresyjnej na maniacką w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku przeciwdepresyjnego,⁴¹ jednak wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że odsetek ten, potwierdzony w badaniach prospektywnych (np. przy użyciu skal oceny), jest znacznie niższy.²³ Z drugiej strony, pacjenci z ChAD I kwalifikowani do badań oceniających skuteczność monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym są uważnie selekcyonowani, stąd też ryzyko zmiany fazy może być w tej populacji mniejsze.

Ryzyko zmiany fazy wiąże się ze stosowaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych³⁷ oraz prawdopodobnie ze sto-

sowaniem wenlafaksyny,^{37,42} ale zależy także od innych czynników (np. od tego, czy u pacjenta występuje ChAD I czy ChAD II, czy pacjent stosuje lek normotymiczny). Ryzyko to należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu leku przeciwdepresyjnego.⁴³

Wyniki krótkoterminowego badania z kontrolą placebo wskazują, że w terapii depresji w przebiegu ChAD skuteczny może być modafinil, lek stosowany w terapii pewnych szczególnych zaburzeń snu (w celu zwiększenia czujności).⁴⁴ Pramipeksol, częściowy agonista podtypu 2 i 3 receptorów dopaminowych zarejestrowany w terapii choroby Parkinsona,^{45,46} okazał się skutecznie zmniejszać nasilenie objawów depresji, na co wskazują wyniki dwóch małych badań (w jednym wzięli udział pacjenci z ChAD I, w drugim z ChAD II), choć zwrócono uwagę, że u jednego z leczonych z rozpoznaniem ChAD I wystąpiła psychotyczna mania. Określenie pozycji tych leków w terapii depresji w przebiegu ChAD wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Zalecenia

American Psychiatric Association opracowuje obecnie zalecenia dotyczące leczenia depresji w przebiegu ChAD. International Society for Bipolar Disorders w terapii pierwszego rzutu w depresji w przebiegu ChAD zaleca stosowanie kwetiapiny, lamotryginy lub soli litu w monoterapii; olanzapiny w terapii skojarzonej z lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI (np. fluoksetyną); oraz soli litu lub walproinianu z lekiem z grupy SSRI lub bupropionem.⁴⁷ Zalecenia te opublikowano, zanim ukazały się wyniki badań wskazujących na większą skuteczność kwetiapiny niż litu lub paroksetyny.

Wnioski i wytyczne

U opisanej pacjentki występują nawracające epizody depresji z takimi objawami, jak nadmierna senność i zwiększony apetyt, a w przeszłości wystąpił przynajmniej jeden epizod manii (roz-

poznanie – ChAD I). Pacjentkę należy poinformować o niekorzystnym wpływie alkoholu na przebieg depresji i zachęcić, aby powstrzymała się od picia alkoholu, a w razie trudności rozważyła podjęcie leczenia uzależnienia. W leczeniu depresji w przebiegu ChAD FDA dopuszcza zarówno leczenie skojarzone olanzapiną i fluoksetyną, jak i monoterapię kwetiapiną, jednak zalecałbym rozpoczęcie kuracji kwetiapiną (w dawce 300 mg/24 h) ze względu na liczbę dowodów wskazujących na skuteczność takiego postępowania. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia powikłań takich jak: nadmierna senność, zwiększenie stężenia glukozy, przyrost masy ciała i późne dyskinezy (choć ryzyko wystąpienia dyskinez uważa się za niewielkie). W przypadku złej tolerancji kwetiapiny lub małej skuteczności leku należy wziąć pod uwagę zastosowanie lamotryginy (stopniowe zwiększanie dawki do 200 mg) jako leczenia drugiego rzutu. Nie zalecałbym monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym. W przypadku użycia leku przeciwdepresyjnego jako składnika terapii skojarzonej konieczne jest uważne monitorowanie ryzyka samobójstwa i zmiany fazy na hipomaniakalną lub maniakalną.

Oświadczenie

Dr Frye zgłosił, że otrzymywał wynagrodzenie za konsultacje i wykłady od firm Sepracor, Merck, GlaxoSmithKline, Medical Communications Media i Bristol-Myers Squibb, a zatrudniająca go instytucja otrzymywała wynagrodzenia od firm Abbott, Merck, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Cephalon, Johnson & Johnson, AstraZeneca, a także GlaxoSmithKline, jak również granty od Cephalon, Rules-Based Medicine oraz American Psychiatric Association oraz zwroty kosztów podróży od Sanofi-Aventis. Nie zgłoszono innych konfliktów interesów, które mogłyby mieć wpływ na artykuł.

Wypełnione przez autora formularze dotyczące potencjalnego konfliktu interesów są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie internetowej NEJM.org

Adres do korespondencji: Dr. Mark A. Frye, Department of Psychiatry, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55901, USA. E-mail: mrfrye@mayo.edu

From The New England Journal of Medicine 2011;364:51-9. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. rev.: DSM-IV-R. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
3. Merikangas KE, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
5. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and preventions. *CNS Drugs* 2003;17:491-511.
6. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172:35-7.
7. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:883-9.
8. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004;161:2222-9.
9. Simon NM, Zalta AK, Otto MW, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2007;41:255-64.
10. Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2010;167:289-97.
11. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006;163:1561-8.
12. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
13. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, et al. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:807-11.
14. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163:217-24.
15. Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1721-8.
16. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;111:1873-5.
17. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, et al. Validity of the Mood Disorder Questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003;160:178-80.

18. Zimmerman M, Galione JN, Chelminski I, et al. Psychiatric diagnoses in patients who screen positive on the Mood Disorder Questionnaire: implications for using the scale as a casefinding instrument for bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2010 July 24 (Epub ahead of print).
19. Zimmerman M, Galione JN, Ruggero CJ, et al. Screening for bipolar disorder and finding borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1212-7.
20. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60.
21. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-9. [Erratum, *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:51.]
22. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71:150-62.
23. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163-74.
24. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88. [Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:176.]
25. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006;163:1316-8.
26. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:13-20. [Erratum, *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:38.]
27. ClinicalTrials.gov home page. (<http://www.clinicaltrials.gov/>.)
28. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-41.
29. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
30. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
31. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:223-31.
32. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-14.
33. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;124:228-34.
34. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, et al. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007;58:85-91.
35. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:906-12.
36. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-22.
37. Sidor MM, MacQueen GM. Antidepressants for acute treatment of bipolar depression: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Psychiatry* 2010 October 5 (Epub ahead of print).
38. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, et al. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: metaanalyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:347-56.
39. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167:792-800.
40. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:419-26.
41. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, et al. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2007;68:1472-9.
42. Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63:508-12.
43. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009;166:164-72.
44. Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive mofenil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242-9.
45. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:564-6.
46. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004;56:54-60.
47. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225-55.



Komentarz:
dr n. med. Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna,
Instytut Psychiatrii
i Neurologii, Warszawa

Sukces leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) należy oceniać nie tylko krótkoterminowo, ale również po kilku latach podawania leków. Taka obserwacja często nie daje wielu powodów do zadowolenia. W trwającym 13 lat badaniu pacjenci z ChAD typu I tylko przez 52,7% czasu obserwacji pozostawali w stanie wyrównanego nastroju (eutymii),

natomiast przez 31,9% czasu obserwowano u nich depresję, 8,9% czasu obserwacji przypadło na epizody hipomaniakalne lub maniakalne, a 5,9% na okresy zmiany fazy lub objawów mieszanych.¹ U pacjentów z ChAD typu II objawy choroby występowały jeszcze częściej, bo aż przez 53,9% czasu obserwacji. Oznacza to, że typ II ChAD nie powinien być postrzegany jako łagodniejszy, ale jako postać choroby o innym przebiegu. Fazy depresyjne w ChAD typu II obecne były aż przez 50,3% czasu obserwacji.² Dane te wskazują, że w leczeniu ChAD najważniejszym zadaniem jest skuteczne zapobieganie nawrotom. Warto zauważyć, że znacznie częściej pojawia się konieczność leczenia depresji niż manii.

Jedną z najpoważniejszych przeszkód w skutecznym leczeniu ChAD są trudności diagnostyczne, które często opóźniają właściwe rozpoznanie choroby. Aż 2/3 przypadków ChAD jest początkowo błędnie rozpoznawanych, najczęściej jako zaburzenia depresyjne nawracające, zaburzenia lękowe, schizofrenia lub zaburzenia psychiczne spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych.³ O pomyłkę diagnostyczną

nie jest trudno, ponieważ aż u 35-60% pacjentów pierwszym epizodem ChAD jest depresja, a przed pierwszym epizodem maniakalnym lub hipomaniakalnym może wystąpić nawet kilka epizodów depresji. Wielu pacjentów zgłaszających się do lekarza z objawami depresji nie zgłasza przebiegu epizodów manii, jeśli nie zostaną o to wprost zapytani. Warto pamiętać, że w przebiegu ChAD mogą występować objawy psychotyczne, bardzo często dochodzi również do nadużywania substancji psychoaktywnych. Skutkiem błędnego rozpoznania jest długi, często nawet 10-letni, okres od wystąpienia objawów afektywnych do rozpoczęcia skutecznego leczenia, jakim jest podawanie leków normotymicznych.³

Aby zmniejszyć ryzyko błędnych rozpoznań, szczególnie mylnego zdiagnozowania ChAD jako nawracającego zaburzenia depresyjnego, wskazane jest, aby w przypadku każdego pacjenta z depresją, oprócz zebrania wywiadu w kierunku ChAD, wypełnić kwestionariusz przesiewowy służący do stwierdzenia występowania cech hipomaniakalnych. Oprócz wymienionego w artykule kwestionariusza zaburzeń nastroju (Mood Disorder Questionnaire) można wykorzystać kwestionariusz objawów hipomanii HCL-32 (Hypomania Check List). Oba te kwestionariusze przetłumaczono w ramach badań nad ChAD prowadzonych w Klinikach Psychiatrii w Poznaniu, Wrocławiu i Krakowie.^{4,5}

Leczenie ChAD polega na stosowaniu leków, które powinny wykazywać działanie lecznicze i profilaktyczne w obu fazach choroby. Działanie takie wykazano dla litu. Kwetiapina jest lekiem, który w monoterapii jest skuteczny zarówno w manii, jak i w depresji. W zapobieganiu nawrotom ChAD korzystne działanie kwetiapiny potwierdzono dotychczas tylko w leczeniu skojarzonym z litem lub kwasem walproinowym. Pozostałe leki stabilizujące nastrój mają węższy zakres działania. Wpływają one korzystnie na jeden główny aspekt choroby, nie powodując pogorszenia żadnego z pozostałych. Grupę leków, które są bardziej skuteczne w leczeniu i zapobieganiu manii, określa się jako klasę A (stabilizujące z góry – *from above*). Zaliczamy do nich lit, kwas walproinowy, karbamazepinę i wymienione w tabeli 3. komentowanego artykułu leki przeciwpyschotyczne drugiej generacji (nazywane również atypowymi). Grupę leków skuteczniejszych w leczeniu i zapobieganiu depresji określa się jako klasę B (stabilizujące od dołu – *from below*). Zaliczamy do nich lamotryginę, lit, olanzapinę w skojarzeniu z fluoksetyną i kwetiapinę. W omawianym przypadku 26-letniej pacjentki autor rekomendował użycie kwetiapiny, a w drugiej kolejności lamotryginę. Powodem jest zapewne lepsza tolerancja obu tych leków w porównaniu z litem oraz mniejsze zagrożenie zaburzeniami metabolicznymi niż podczas leczenia olanzapiną. W przypadku kwetiapiny najczęstsze działania niepożądane w pierwszym okresie leczenia związane są z wpływem leku na układ

krążenia. Należy się liczyć z możliwością wystąpienia hipotonii, bólów i zawrotów głowy, tachykardii. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia tych objawów, należy przestrzegać zaleconego schematu zwiększania dawek. W manii, podobnie jak w schizofrenii, należy następnie dążyć do dawek z górnego zakresu przedziału dawkowania, czyli 600-800 mg/24 h. W depresji dawka skuteczna to 300 mg/24 h. W długim okresie głównym problemem związanym z leczeniem kwetiapiną jest powodowanie przez nią senności w ciągu dnia. Nawet podczas leczenia kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu senność była zgłaszana przez znaczny odsetek pacjentów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W manii i schizofrenii wskaźnik NNH (*number needed to harm*) dla powodowania przez kwetiapinę senności wynosi 8-11, w depresji i lęku uogólnionym 4-5.⁶ Podczas stosowania klasycznej formy kwetiapiny senność występuje jeszcze częściej, ponieważ lek w takiej postaci ze względu na krótki okres półtrwania (7 h) należy podawać w dwóch dawkach w ciągu doby. W przypadku pojawienia się nadmiernej sedacji wskazane jest: unikanie leczenia skojarzonego, stopniowe odstawienie innych leków o działaniu sedatywnym, podawanie głównej dawki leku wieczorem (np. 100 mg rano i 200 mg wieczorem, przy czym dawkę poranną można dodatkowo podzielić na dwie dawki po 50 mg), omówienie problemu z pacjentem, wskazanie na zjawisko zmniejszania się działania sedatywnego po kilkutygodniowym okresie regularnego przyjmowania leku, wykazanie gotowości do modyfikacji leczenia po kilku miesiącach w razie braku poprawy, rozważenie zmniejszenia dawki leku, rozważenie zmiany kwetiapiny na lek o mniejszym działaniu sedatywnym, np. lamotryginę.

Głównym problemem związanym ze stosowaniem lamotryginę jest ryzyko wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórki (zespół Stevensa-Johnsona). Jest to rzadkie powikłanie leczenia lamotryginą, którego ryzyko można zminimalizować, stosując się do zalecanych schematów dawkowania. W ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia należy stopniowo zwiększać dawkę aż do uzyskania dawki docelowej 200 mg/24 h, ponieważ ryzyko wystąpienia wysypki jest największe właśnie w tym okresie. Ryzyko wystąpienia nasilonych wysypek w trakcie leczenia lamotryginą szacuje się na 0,3%. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek wysypki jest jednak znacznie większe i wynosi 8,3-11,6%, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo wysypki obserwowano u 6,4-10% pacjentów. Oznacza to, że w trakcie leczenia lamotryginą znacznie częściej niż do poważnych powikłań dochodzi do konieczności oceny, czy wysypka ma charakter łagodny. Objawy ostrzegawcze, które powinny skłaniać do pilnego skierowania pacjenta na konsultację dermatologiczną i odstawienia lamotryginę, to: wysypka zlewająca się, obejmująca znaczną powierzchnię ciała, w tym głowę, szyję i górną część tułowia, o charakterze krwotocznym lub

purpurowym kolorze, który nie blednie przy ucisku skóry, pojawienie się gorączki, osłabienia, rozbicia (objawów sugerujących objęcie reakcją alergiczną całego organizmu), wystąpienie powiększenia węzłów chłonnych, bolesnych owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej lub spojówek oczu, obrzęku warg lub języka.⁷

Piśmiennictwo:

1. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.
3. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-74.
4. Łojko D, Rybakowski J, Dudek D, et al. Hypomania Check List (HCL-32) – kwestionariusz objawów hipomanii: charakterystyka i zastosowanie. *Psychiatr Pol* 2010;44:39-46.
5. Siwek M, Dudek D, Rybakowski J i wsp. Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju – charakterystyka i zastosowanie. *Psychiatr Pol* 2009;43:287-99.
6. Wang Z, Kemp DE, Chan PK, et al. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:131-42.
7. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1012-9.