

Heinz Grunze<sup>1</sup>, Siegfried Kasper<sup>2</sup>, Guy Goodwin<sup>3</sup>,  
Charles Bowden<sup>4</sup>, Hans-Jürgen Möller<sup>1</sup>,  
WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders<sup>5</sup>

## Wytyczne Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) do Leczenia Biologicznego Zaburzeń Afektywnych Dwubiegunowych Część III: Leczenie podtrzymujące

*The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)  
Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders,  
Part III: Maintenance Treatment*

World J. Biol Psychiatry, 2004, 5 120-135

**Tłumaczenie: Andrzej Bidziński**

<sup>1</sup> Ludwig-Maximilians-University, Department of Psychiatry, Munich, Germany

<sup>2</sup> University of Vienna, Department of General Psychiatry, Vienna, Austria

<sup>3</sup> University of Oxford, Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford, United Kingdom

<sup>4</sup> University of Texas Health Science Center, Department of Psychiatry, San Antonio, USA

<sup>5</sup> WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders:

Siegfried Kasper (Chairman, Austria), Guy Goodwin (Co-Chairman, United Kingdom), Charles Bowden (Co-Chairman, USA), Heinz Grunze (Secretary, Germany), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Past-President, Germany) Hagop Akiskal (USA), Herve Allain (France), José Ayuso-Gutiérrez (Spain), David Baldwin (United Kingdom), Per Bech (Denmark), Otto Benkert (Germany), Michael Berk (South Africa), Istvan Bitter (Hungary), Marc Bourgeois (France), Graham Burrows (Australia), Joseph Calabrese (USA), Giovanni Cassano (Italy), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John C. Cookson (United Kingdom), Delcir da Costa (Brasil), Mihai George (Romania), Frank Goodwin (USA), Gerardo Heinze (Mexico), Teruhiko Higuchi (Japan), Robert M. Hirschfeld (USA), Cyril Hoeschl (Czech Republic), Edith Holsboer-Trachslar (Switzerland), Kay Jamison (USA), Cornelius Katona (United Kingdom), Martin B. Keller (USA), Paramanand Kulhara (India), David J. Kupfer (USA), Yves Lecrubier (France), Brian Leonard (Ireland), Rasmus W. Licht (Denmark), Odd Lingjaerde (Norway), Henrik Lublin (Denmark), Mario Maj (Italy), Julien Mendlewicz (Belgium), Philip Mitchell (Australia), Stuart Montgomery (United Kingdom), Charles Nemeroff (USA), Willem Nolen (The Netherlands), David Nutt (United Kingdom), Eugene S. Paykel (United Kingdom), Michael Philipp (Germany), Robert Post (USA), Stanisław Pużyński (Poland), Zoltan Rihmer (Hungary), Janusz K. Rybakowski (Poland), Per Vestergaard (Denmark), Eduard Vieta (Spain), Jürg Walden (Germany), Peter C. Whybrow (USA), Kazuo Yamada (Japan)

### Podziękowania

Pragniemy złożyć specjalne podziękowania za cenną pomoc ogólną i edytorską w przygotowaniu tych wytycznych następującym osobom: Jacqueline Klesing i Dorothea Bode, Monachium.

### Streszczenie

Dokładnie tak, jak w przypadku dwóch poprzednich pozycji z tej serii, przedstawione tu wytyczne do praktyki farmakologicznego leczenia podtrzymującego zaburzeń afektywnych dwubiegunowych opracowane zostały przez międzynarodowy zespół zadaniowy Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP). Celem tych wytycznych jest dostarczenie systematycznego przeglądu wszystkich danych naukowych dotyczących leczenia podtrzymującego. Wykorzystane w tych wytycznych dane zaczerpnięte zostały z przeglądu baz MEDLINE i EMBASE, z doniesień przedstawianych ostatnio na kluczowych konferencjach, oraz z rozmaitych wytycznych terapeutycznych krajowych i międzynarodowych. Rygoryzm ich naukowego uzasadnienia sklasyfikowano w czterech kategoriach (od A do D), a ponieważ wytyczne te z założenia powinny znaleźć zastosowanie kliniczne, dowody naukowe, które posłużyły do ich sformułowania, zostały również skomentowane przez ekspertów z zespołu zadaniowego, aby zapewnić możliwość ich praktycznego zastosowania.

---

**Słowa kluczowe:** zaburzenie afektywne dwubiegunowe, leczenie podtrzymujące, profilaktyka, wytyczne wynikające z wyników badań, leki przeciwpsychotyczne, leki stabilizujące nastrój, terapia elektrowstrząsowa.

---

## 1. WPROWADZENIE

Części I i II wytycznych Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) do leczenia biologicznego zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Grunze i wsp. 2002a; Grunze i wsp. 2003) poświęcone były ostrej fazie leczenia manii jak również depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Wprawdzie możliwie szybkie i skuteczne opanowanie tych ostrych objawów choroby jest niezwykle ważne, to prawdziwym kluczem do skutecznego leczenia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest skuteczne leczenie podtrzymujące. Począwszy od obserwacji poczynionych przez Kraepelina (Kraepelin 1921), kilka późniejszych badań długoterminowych wykazało, że długość okresów wolnych od objawów ulega istotnemu skróceniu wraz z liczbą przebytych epizodów (Zis i wsp. 1980; Angst 1981; Roy-Byrne i wsp. 1985; Kessing 1988). Głównym celem leczenia musi więc być nie tylko zapobieganie nowym epizodom z nasilonymi objawami klinicznymi, lecz również utrzymywanie pacjenta w pełnej remisji, wolnej od subklinicznych objawów. Subkliniczne zespoły objawów i ich przewlekłość przyczyniają się również w sposób znaczący do długoterminowego upośledzenia funkcjonowania poszczególnych pacjentów (Coryell i wsp. 1993; Angst i Preising 1995b; Angst i Preising 1995a), mają więc także istotny wydźwięk społeczno-ekonomiczny (Begley i wsp. 2001). Ponieważ oczekiwanie, że pojedynczy lek stabilizujący nastrój będzie miał wystarczającą skuteczność wobec wszystkich objawów zaburzenia dwubiegunowego, wydaje się nadmiernie optymistyczne, leczeniem z wyboru może coraz częściej być umiejętnie dobrana, na podstawie dowodów klinicznych, terapia łączona (Post i wsp. 1996; Frye i wsp. 2000). Niestety, dobrze udokumentowane dane, dotyczące różnych strategii terapii łączonej, są wciąż jeszcze dosyć skąpe. Leki do terapii łączonych dobierane są na podstawie dostępnych informacji o ich właściwościach leczniczych,

które to informacje pochodzą wyłącznie z doświadczeń w monoterapii. Dlatego też w prezentowanej poniżej części tego opracowania skoncentrujemy się głównie na opublikowanych dowodach skuteczności różnych monoterapii, potwierdzonych w badaniach kontrolowanych lub szeroko zakrojonych badaniach „naturalistycznych”<sup>1</sup>. Nieco uwagi poświęcimy również strategiom terapii łączonych, w przypadkach, w których takie dane są dostępne.

## 2. METODY

Metodologia opisana została szczegółowo w opublikowanych uprzednio wytycznych leczenia depresji w zaburzeniach dwubiegunowych (Grunze i wsp. 2002a). Ujmując rzecz w skrócie, WFSBP powołała zespół zadaniowy ds. leczenia biologicznego zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w skład którego weszło 55 członków oraz zarząd, z przewodniczącym, dwoma wice przewodniczącymi i sekretarzem. Pierwsza wersja robocza tych wytycznych opracowana została przez zarząd i rozesłana do wszystkich 55 członków celem zebrania ich komentarzy, uzupełnień i poprawek. Sporządzono drugą wersję, uwzględniającą komentarze członków zespołu. Celem zapewnienia największej aktualności tych wytycznych przeprowadzono kolejne przeszukanie bazy MEDLINE oraz abstraktów kluczowych konferencji międzynarodowych aż po styczeń 2004 roku. Dodatkowych odnośników szukano również w opublikowanych ostatnio wytycznych i oświadczeniach ekspertów np. wytycznych austriackich (Kasper i wsp. 2002a), niemieckich (Grunze i wsp. 2002b), amerykańskich (Zarin i wsp. 2002), brytyjskich (Goodwin 2003), duńskich (Licht i wsp. 2003), oraz australijskich i nowozelandzkich (*Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder* 2004). Ostateczna wersja tych wytycznych WFSBP jest próbą uwzględnienia wkładu wszystkich członków zespołu zadaniowego, chociaż wciąż pozostawać mogą pewne obszary niepewności i różnie rozłożonych akcentów.

Do oceny dowodów dla każdej konkretnej wytycznej leczenia zastosowano zmodyfikowaną wersję rekomendacji PORT (Lehman i Steiwachs 1998), podobnie jak w przypadku poprzednich części, dotyczących ostrej fazy leczenia. Zdefiniowano cztery różne poziomy oceny dowodów:

**Poziom A:** Dowody dobrze udokumentowane naukowo. Oznacza to, że dowody skuteczności leczenia potwierdzone zostały w przynajmniej trzech metodologicznie poprawnych badaniach, obejmujących przynajmniej jedną próbę z placebo i co najmniej dwa badania porównawcze z innym lekiem standardowym. W badaniach tych powinny być zachowane rygory dotyczące wielkości próby,

---

<sup>1</sup> Badaniem „naturalistycznym” określa się obserwację skuteczności działania leków u chorych, których zakwalifikowano do określonej terapii bez zachowania wszystkich kryteriów, towarzyszących zazwyczaj klinicznym ocenom leków (np. limitów wieku, wykluczenia innych stanów chorobowych, etc.).

czasu trwania badania, randomizacji i tajności przypisania do poszczególnych grup leczenia oraz podwójnie ślepej próby.

Poziom B: Dowody w miarę solidnie udokumentowane naukowo. Dotyczy to dowodów pochodzących z przynajmniej dwóch zrandomizowanych, podwójnie ślepych prób (RDB), niespełniających jednak wszystkich wymienionych wyżej kryteriów (np. mała liczebność próby lub brak kontroli z placebo), lub też z jednego badania RDB i przynajmniej jednego, szeroko zakrojonego, naturalistycznego badania prospektywnego.

Poziom C: Jedna zrandomizowana, ślepa próba (RDB) z lekiem porównawczym i jedno prospektywne badanie otwarte (POL), lub też dwa badania POL, każde obejmujące więcej niż 10 przypadków.

Poziom D: Rekomendacje bazujące na prospektywnym badaniu przynajmniej 10 przypadków, albo dużym badaniu retrospektywnym historii chorób, popartym opinią ekspertów.

Klasyczne zaburzenie dwubiegunowe typu I jest ciężką, zazwyczaj nawracającą chorobą, przebiegającą często z objawami psychiatrycznymi. Większość dostępnych danych dotyczy pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I. W ostatnich wszakże latach, lepsze rozpoznanie mniej nasilonych stanów podwyższonego nastroju poszerzyło naszą definicję zaburzenia dwubiegunowego, obejmując nią szeroki wachlarz łagodniejszych lecz wciąż klinicznie istotnych przypadków. To spektrum zaburzeń dwubiegunowych jest również wyzwaniem w leczeniu podtrzymującym. Rozpatrzmy tu następujące rodzaje długoterminowego przebiegu choroby:

- a) zaburzenie dwubiegunowe typ I, bez szybkich zmian fazy,
- b) zaburzenie dwubiegunowe typ I, z szybkimi zmianami fazy,
- c) zaburzenie dwubiegunowe typ II, bez szybkich zmian fazy,
- d) zaburzenie dwubiegunowe typ II, z szybkimi zmianami fazy,
- e) zaburzenie schizoafektywne typu dwubiegunowego.

Wymienione kategorie wciąż budzą pewne kontrowersje. Jednak, pomimo że zaburzenia dwubiegunowe typu I i II należą do tego samego spektrum, to długo-okresowy przebieg obu zaburzeń jest na tyle odmienny, że pozwala na wyodrębnienie ich jako niezależnych jednostek (Judd i wsp. 2003). Z drugiej strony, chociaż coraz bardziej oczywistym staje się, że określanie zaburzenia z szybkimi zmianami fazy jako odrębnej jednostki jest w jakimś stopniu sztuczne (Kupka i wsp. 2004, Kupka i wsp. 2003), to nadal jest ono konsekwentnie stosowane w klinicznych badaniach leczenia zapobiegawczego. Zaburzenie schizoafektywne zdecydowano się włączyć do tych wytycznych, ponieważ pod względem leczenia podtrzymującego wydaje się ono mieć więcej wspólnego z zaburzeniami dwubiegunowymi niż ze schizofrenią (Marneros 2001). Powyższe zaszeregowania są jednak nadmiernym uproszczeniem, nie oddającym całej złożoności klinicznej leczenia zaburzenia dwubiegunowego. Podejmując ostateczną decyzję o wyborze najstosowniejszego leku stabilizującego nastrój lub innego leku podtrzymującego należy również wziąć pod uwagę takie cechy charakterystyczne, jak wymienione poniżej:

- Przewagę epizodów maniakalnych lub hipomaniakalnych nad epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby
- Nasilenie epizodów
- Występowanie objawów psychotycznych i liczbę epizodów, w których takie objawy wystąpiły
- Ewentualny związek wystąpienia uprzednich epizodów z zastosowanym leczeniem przeciwdepresyjnym lub używaniem czy też nadużywaniem leków psychostymulujących
- Długookresową tolerancję wybieranego leku
- Wyrażane przez pacjenta preferencje

Termin „lek stabilizujący nastrój” wymaga pewnego objaśnienia. Żaden z dostępnych leków nie wykazuje równorzędnej skuteczności wobec wszystkich rodzajów zaburzeń nastroju, obserwowanych w całym spektrum zaburzeń dwubiegunowych. Zgodnie z sugestiami, jakie przedstawili Ketter i Calabrese (2002), wśród stabilizatorów nastroju uwzględniliśmy również te leki, które w sposób preferencyjny przeciwdziałają i zapobiegają nawrotom tylko jednego bieguna choroby (czyli manii lub depresji, bez wpływu na biegun przeciwny).

Potrzebna jest także pewna przestroga, związana z czasem trwania prób klinicznych. Badania trzymające się ściśle kryteriów naukowych z reguły nie trwają dłużej niż 12–18 miesięcy. Jest więc w jakimś sensie wątpliwe przypisywanie takim lekom jak olanzapina lub lamotrygina własności profilaktycznych, gdyż bardziej właściwe byłoby mówienie o nich jako o lekach skutecznych w podostrej terapii podtrzymującej.

Dodatkowym ograniczeniem tych wytycznych międzynarodowych jest fakt, że nie wszystkie leki są zarejestrowane i wprowadzone do obrotu we wszystkich krajach. Czytelnik musi to uwzględnić w swojej osobistej praktyce klinicznej.

### **3. ZABURZENIE AFEKTYWNE DWUBIEGUNOWE TYPU I BEZ SZYBKIEJ ZMIANY FAZY**

Rekomendacje dla zaburzenia afektywnego typu I bez szybkiej zmiany fazy są najlepiej podbudowane dowodami, ponieważ do niedawna tylko ten typ schorzenia był przedmiotem badań nad skutecznością leczenia podtrzymującego.

#### ***Lit***

Profilaktyczna skuteczność litu w zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju stała się oczywista już w latach sześćdziesiątych i wczesnych siedemdziesiątych (Baastrup i Schou 1967; Prien i wsp. 1973a). Nowsze prace przeglądowe to: Goodwin (2002), Müller-Oerlinghausen i wsp. (2002). Niestety, profilaktyczne działanie litu było prawdopodobnie przeceniane, szczególnie w badaniach, w których pacjentów reagujących na lit, po odstawieniu go z powodu działań niepożądanych, przenoszono do grupy otrzymującej placebo. Przeprowadzona meta-analiza bazy danych Cochrane, uwzględniająca ten problem, wyodrębniła w sumie dziewięć

badan wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi jedno i dwubiegunowymi (Burgess i wsp. 2001): Analiza zgrupowanych danych wykazała mimo wszystko, że lit jest skuteczny w zapobieganiu nowym epizodom zaburzeń nastroju.

Pomimo że metodologia większości tych wczesnych badań może być kwestionowana, to ich pozytywne wyniki uzyskały niedawno wsparcie ze strony dwóch zakrojonych na szeroką skalę badań z zachowaniem kryteriów randomizacji i podwójnie ślepej próby, w których lit stosowano jako lek referencyjny dla lamotryginy i placebo (Bowden i wsp. 2003; Calabrese i wsp. 2003a). Inne, niedawno przeprowadzone, duże badanie kontrolowane (Bowden i wsp. 2003a), w którym lit stosowano również jako lek odniesienia dla walproinianu i placebo nie wykazało skuteczności działania litu według pierwotnego kryterium wyniku leczenia (czas do kolejnego epizodu zaburzenia nastroju), a to na skutek kombinacji niedostatków metodologicznych i zbyt niskiej siły testu porównawczego. Wtórna analiza wykazała, że lit był skuteczny w zapobieganiu manii. Kolejna meta-analiza badań dotyczących wyłącznie zaburzeń dwubiegunowych, obejmująca pięć prób liczących łącznie 770 pacjentów, wykazała, że lit jest skuteczny w zapobieganiu nowym epizodom zaburzenia dwubiegunowego, działając wybiórczo skuteczniej wobec nowych epizodów manii (Geddes i wsp. 2004). Co do optymalnego poziomu leku we krwi w terapii podtrzymującej, to Gelenberg i wsp. (1989) stwierdzili, iż częstość nawrotów była wyższa u chorych, u których utrzymywano poziom litu w osoczu między 0,4 a 0,6 mE/L, niż wśród tych, u których poziom mieścił się między 0,8 a 1,0 mE/L. Wszelako ograniczeniem stosowania wyższych dawek litu w terapii podtrzymującej może być problem tolerancji na lek. Biorąc pod uwagę również inne, w miarę przyzwoicie zaprojektowane badania z lekami porównawczymi (np. karbamazepiną (Greil i wsp. 1997b; Greil i wsp. 1998; Hartong i wsp. 2003) lub imipraminą (Priem i wsp. 1973b)) **dowody profilaktycznej skuteczności litu w klasycznym zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I można w sposób oczywisty zakwalifikować do Poziomu A. Lit jest przypuszczalnie skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotom manii niż depresji, preferowany więc być może w przypadkach, w których przebieg choroby zdominowany jest przez epizody maniakalne (szczególnie, gdy epizody te mają charakter klasycznej, niepowikłanej euforii).**

Profilaktyczna skuteczność litu w praktyce klinicznej wydaje się jednak niższa niż sugerują to wyniki cytowanych tu badań kontrolowanych (Dickson i Kendell 1986; Harrow i wsp. 1990; Goldberg i wsp. 1996; Keck i McElroy 1996; Maj i wsp. 1991; Maj i wsp. 1998). Ten rozdział między skutecznością w badaniach klinicznych a skutecznością w klinicznej praktyce może dotyczyć nie tylko litu, ale wszystkich leków stosowanych w terapii podtrzymującej. Grupy rekrutowane do badań klinicznych mogą nie być w pełni reprezentatywne dla klinicznej populacji chorych z CHAD (Licht i wsp. 1997), ponieważ jednoczesne występowanie innych schorzeń (Suppes i wsp. 2001) lub słabe podporządkowanie reżymowi terapeutycznemu (Johnson i McFarland 1996; Scott 2002) komplikują proces leczenia. Co więcej, warunki prowadzenia badań klinicznych przypuszczalnie poprawiają jakość opieki nad pacjentem i ogólnie rzecz biorąc wyniki leczenia.

Zalecając więc leczenie litem uwzględniać należy także domniemane czynniki predykcyjne korzystnej reakcji na lit (rodzinne obciążenie CHAD, przebieg okresów remisji, brak szybkich zmian fazy, nienadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych i, w szczególności, dobre podporządkowanie reżymowi terapeutycznemu) (Abou-Seleh i Coppen 1986; Maj 1992). W przypadkach częściowej wrażliwości na terapeutyczne działanie litu, wynik leczenia poprawić mogą małe (400 µg) dawki kwasu foliowego (Coppen i wsp. 1986). Jednakże ta sugestia jest przedmiotem kontrowersji wśród członków zespołu zadaniowego, a jej naukowe podstawy są dość wątpliwe.

Zwiększone ryzyko nawrotu przy nagłym zaniechaniu leczenia podtrzymującego opisywano szczególnie w odniesieniu do litu (Mander i Loudon 1988), a ponowne podjęcie terapii litowej może nie zawsze być skuteczne (Post i wsp. 1992; Goodwin 1994). W razie konieczności, usilnie zaleca się powolne schodzenie z podtrzymującej terapii litowej na przestrzeni kilku tygodni lub nawet miesięcy (Suppes i wsp. 1993). U chorych z zburzeniem dwubiegunowym w sposób oczywisty konieczne jest świadome podporządkowanie schematowi leczenia i formalna psychoedukacja może poprawić wyniki (Colom i wsp. 2003). Poświęcenie uwagi informowaniu pacjenta i przestrzeganiu przez niego zaleceń jest rzeczą konieczną przy doborze chorych do długoterminowego leczenia profilaktycznego.

## **Leki przeciwpadaczkowe**

Jak już wspominaliśmy, kilka leków przeciwpadaczkowych również przebadano pod kątem ich skuteczności w leczeniu podtrzymującym klasycznego zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I.

### ***Lamotrygina***

Ostatnie wytyczne zalecały stosowanie lamotryginy do leczenia depresji w ostrej fazie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (Zarin i wsp. 2002; Calabrese i wsp. 2004) pomimo braku jednoznacznych, potwierdzonych w badaniach kontrolowanych, dowodów jej skuteczności (Calabrese i wsp. 1999b). Natomiast w dwóch niedawno przeprowadzonych badaniach kontrolowanych wykazano jej skuteczność profilaktyczną (Bowden i wsp. 2003; Calabrese i wsp. 2003a). Obydwa badania przeprowadzono w dużych grupach (chorych zdrowiejących odpowiednio z epizodów manii i depresji) z użyciem podwójnie ślepej próby w układzie trójdzielnym, z użyciem placebo, oraz litu, jako leku porównawczego. Badane grupy pacjentów były do pewnego stopnia wzbogacone pod względem reaktywności i tolerancji na lek. W toku otwartej fazy wprowadzającej do badań wszyscy zostali ustabilizowani na lamotryginie w połączeniu z tymi lekami psychotropowymi, jakie ewentualnie były u nich stosowane. Wymogiem kwalifikacji do badań było utrzymanie stabilizacji nastroju przy zażywaniu wyłącznie lamotryginy, po odstawieniu innych leków, stosowanych podczas ostrej fazy leczenia. Zatem, pacjenci, którzy doświadczali efektów niepożądanych, lub nie reagowali na lamotryginę, mogli nie podlegać randomizacji.

Główny wniosek z obu badań był taki, że lamotrygina (podobnie jak i lit) była pod względem pierwotnego kryterium wyniku leczenia (czas do pierwszej interwencji z powodu epizodu zaburzenia nastroju) znamienne bardziej skuteczna niż placebo. Analiza wtórna wykazała, że ten wynik ogólny był głównie skutkiem zapobiegawczego działania lamotryginy wobec nawrotów epizodów depresji, niezależnie od tego czy pacjenci przypisani zostali do badania po przebyciu epizodu maniakałnego czy depresyjnego. Lamotrygina była mniej skuteczna w zapobieganiu nowym epizodom maniakałnym, ale łączna analiza wyników obu badań (Goodwin i wsp. 2004) wykazała, że i pod tym względem była skuteczniejsza niż placebo. Lit natomiast był bardziej skuteczny w zapobieganiu nowym epizodom maniakałnym, a mniej skuteczny w przeciwdziałaniu nawrotom depresji w CHAD. Te, najwyraźniej komplementarne, właściwości obu leków mogą sugerować korzystny efekt zastosowania w praktyce klinicznej kombinacji litu z lamotryginą, chociaż brak na razie kontrolowanych badań potwierdzających trafność takiej strategii terapeutycznej.

Oprócz wymienionych wyżej wyników badań kontrolowanych, istnieje całkiem sporo danych z długoterminowych badań otwartych, potwierdzających skuteczność lamotryginy (Walden i wsp. 1996; Calabrese i wsp. 1998; Suppes i wsp. 1999a; Bowden i wsp. 1999; Walden i wsp. 2000). Podsumowując, **profilaktyczną skuteczność lamotryginy można ocenić na Poziomie A, przy czym dotyczy ona głównie zapobiegania nowym epizodom depresyjnym** (Goodwin i wsp. 2004).

### *Walproinian*

Całkiem duże nadzieje wiązano z walproinianami, ponieważ wyniki kilku badań otwartych, ale częściowo zrandomizowanych (Lambert 1984; Denicoff i wsp. 1997a; Hirschfeld i wsp. 1999; Emrich i Wolf 1992; Hayes 1989; Vencovsky i wsp. 1984; Solomon i wsp. 1998) wydawały się pozytywne. Jednakże jedyne w pełni zrandomizowane badanie w podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo, dało wynik negatywny. W odniesieniu do pierwotnego kryterium wyniku leczenia (czas do pierwszego epizodu zaburzenia nastroju) nie udało się wykazać profilaktycznego działania ani walproinianu, ani litu zastosowanego jako lek porównawczy (Bowden i wsp. 2000a). Analiza pod względem wtórnego kryterium poprawy (czas do epizodu zaburzenia nastroju określonego typu) sugerowała skuteczność walproinianu, szczególnie w zapobieganiu nowym epizodom depresyjnym. To stwierdzenie również omówione zostało w niedawno przeprowadzonej analizie danych wg metody Cochrane (Macritchie i wsp. 2001). Rozszerzenie badania ostrych epizodów manii (Tohen i wsp. 2003) na czas 47 tygodni pozwoliło na porównanie małych grup równoległych, które osiągnęły stan remisji na walproinianie lub olanzapinie (Tohen i wsp. 2002a). W momencie zakończenia badań nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w liczbie nawrotów manii (olanzapina 41%, walproinian 50%) ani czasu (mediana) do wystąpienia nawrotu. Wystąpiły natomiast różnice we wtórnych kryteriach wyników leczenia, takich jak stabilność afektywna i funkcjonowanie poznawcze, na korzyść olanzapiny.

Tak więc, **uwzględniając również wyniki pochodzące z długoterminowych badań otwartych, dowody na profilaktyczną skuteczność walproinianów można ocenić na Poziom B.** Lek ten może być szczególnie pomocny w zapobieganiu nowym epizodom depresyjnym, choć potwierdzenie tej tezy wymaga dalszych badań.

### ***Karbamazepina***

Karbamazepina była i jest szeroko stosowana, szczególnie w Europie i w Japonii, jako alternatywa podtrzymującej terapii litem u pacjentów niedostatecznie reagujących lub źle tolerujących tę terapię. Są pewne dowody, że karbamazepina w badaniach kontrolowanych jest skuteczniejsza niż placebo (Okuma i wsp. 1981), a stwierdzono też, że jej użyteczność może być porównywalna z użytecznością litu (Placidi i wsp. 1986; Luszna i wsp. 1988; Denicoff i wsp. 1977b). Wszelako w badaniach tych stosowano metodologię, która nie znalazłaby dziś uznania, a liczba zbadanych pacjentów była niewielka, tak że trudno jest zinterpretować te wyniki (Dardennes i wsp. 1995). Niedawno przeprowadzono kolejne dwa imponujące porównania bezpośrednie karbamazepiny z litem. Głównym rezultatem badania MAP było stwierdzenie, że u pacjentów z występującymi w przeszłości epizodami klasycznej manii euforycznej lit był bardziej skuteczny od karbamazepiny (Greil i wsp. 1997b). Znalazło to potwierdzenie w ostatnio opublikowanych wynikach badania przeprowadzonego u chorych, u których leczenie podtrzymujące wdrożono po raz pierwszy. Hartong i wsp. (2003) porównywali lit z karbamazepiną w podwójnie ślepej, zrandomizowanej próbie trwającej dwa lata. W chwili zakończenia badań lit okazał się lepszy od karbamazepiny pod względem częstości występowania nawrotów. W rzeczy samej, skuteczność karbamazepiny malała w sposób liniowy z upływem czasu, podczas gdy pacjenci otrzymujący lit wykazywali tendencję albo do wczesnego wystąpienia nawrotu (karbamazepina wykazywała większą od litu skuteczność przez pierwsze sześć miesięcy), albo do utrzymywania się na stabilnym poziomie przez cały okres badania. Niższej skuteczności karbamazepiny w drugim roku badania nie da się wytłumaczyć autoindukcją metabolicznych szlaków karbamazepiny, ponieważ przez cały czas dawki zarówno litu jak i karbamazepiny ustalano na podstawie bieżących pomiarów ich stężenia we krwi.

Istotna liczba chorych niereagujących na lit mogła mieć cechy atypowe – na przykład dysfориę zamiast euforii, rozpoznanie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu II bądź „o charakterze nieokreślonym”, urojenia niespójne z nastrojem, lub choroby współwystępujące. Wtórna analiza wyników badania MAP wykazała, że w tej atypowej grupie karbamazepina była skuteczniejsza od litu (Greil i wsp. 1998).

Zatem, **z formalnego punktu widzenia, na podstawie przyjętych dla badań kryteriów, dowody skuteczności profilaktycznego działania karbamazepiny spełniają wymagania do oceny na Poziomie B.** Karbamazepina może być bardziej użyteczna w przypadkach o atypowym obrazie choroby, jednakże jej skuteczność długoterminowa jest zazwyczaj gorsza niż litu. Istotnym jej mankamentem jest fakt, że może również wywoływać indukcję metabolizmu leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych, a także innych środków przeciwpadaczkowych,

stosowanych jako leki stabilizujące nastrój, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia skuteczności terapii łączonych (Spina i wsp. 1996; Hesslinger i wsp. 1999). Jej stosowanie w niektórych schematach terapii łączonych jest więc niepraktyczne.

### **Atypowe leki przeciwpsychotyczne**

Pochodzące z badań kontrolowanych dowody na długofalową skuteczność profilaktyczną leków przeciwpsychotycznych dostępne są obecnie tylko dla olanzapiny (Kasper i wsp. 2002). Profilaktyczne działanie olanzapiny w porównaniu do placebo wykazano w dwunastomiesięcznym badaniu, przeprowadzonym u pacjentów, którzy wyleczeni zostali z epizodu maniakalnego olanzapiną. Chociaż olanzapina skuteczniej niż placebo zapobiegała zarówno epizodom depresyjnym jak i maniakalnym, to różnica ta była wyraźniejsza dla zapobiegania nawrotom manii (Tohen i wsp. 2004). W dużym, trwającym rok, zrandomizowanym badaniu porównawczym olanzapiny i litu z podwójnie ślełą próbą, olanzapina wykazała skuteczność co najmniej porównywalną do litu – a w zapobieganiu nawrotom manii może nawet nieco lepszą (Tohen i wsp. 2002c). Mając w pamięci badanie skuteczności walproinianów w leczeniu podtrzymującym (Bowden i wsp. 2000a), trzeba zaznaczyć, że brak placebo we wspomnianym wyżej badaniu porównawczym ogranicza możliwości jego interpretacji. Jako dodatek do litu lub walproinianów, olanzapina okazała się istotnie lepsza niż placebo w zapobieganiu nawrotom – w badaniu z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym jako osiemnastomiesięczne przedłużenie badania nad ostrymi epizodami manii (Tohen i wsp. 2002b). Zatem, **dowody na profilaktyczną skuteczność olanzapiny ocenić można na Poziomie A z zaznaczeniem, że prawdopodobnie skuteczniejsza jest w odniesieniu do maniakalnego biegu choroby**. Profil działania olanzapiny zbliżony jest więc do profilu działania litu. Jedno tylko należy mieć na uwadze, a mianowicie to, że główne badania skuteczności leczenia podtrzymującego przeprowadzono na populacji pacjentów, którzy bardzo dobrze zareagowali na olanzapinę stosowaną w leczeniu ostrych epizodów choroby. To jest większe jeszcze uchybienie wobec losowości doboru grupy niż w przypadku badań nad lamotryginą. Nie jest więc jasne, jaka może być skuteczność profilaktyczna olanzapiny w próbie u leczonych dobranych losowo.

Klozapina od ponad trzydziestu lat stosowana jest poza swoimi wskazaniami terapeutycznymi w przypadkach zaburzeń dwubiegunowych opornych na leczenie. O jej skuteczności w tym zastosowaniu, zarówno w ostrych epizodach jak i w leczeniu podtrzymującym, świadczą głównie małe, inicjowane lokalnie badania (Suppes i wsp. 1999b). O długoterminowej skuteczności klozapiny zaświadcza również kilka studiów przypadku (Puri i wsp. 1995; Hummel i wsp. 2002; Kurz i wsp. 1998; Zarate i wsp. 1995b; Banov i wsp. 1994). Pomimo powszechności klinicznego stosowania klozapiny, **opublikowane dowody jej profilaktycznego działania w klasycznym zaburzeniu dwubiegunowym typu I są ograniczone (Poziom C)**.

**Risperidon może być użyteczny w długoterminowym stosowaniu, przynajmniej jako lek dodatkowy, w zaburzeniach dwubiegunowych, pomimo braku kontrolowanych badań w próbach dobranych losowo (Poziom D)**. Dołączano

go do leków stabilizujących nastrój pacjentom z objawami tych zaburzeń w warunkach otwartej próby (Vieta i wsp. 2001). Ten tryb leczenia nie tylko łagodził objawy depresyjne i maniakalne, lecz również wydawał się zapobiegać nawrotom w ciągu następnych sześciu miesięcy.

### Leki przeciwdepresyjne

U pacjentów dwubiegunowych, których przebieg choroby zdominowany jest przez nawracające epizody depresyjne, rozważyć można długoterminowe stosowanie leku przeciwdepresyjnego w połączeniu z lekiem stabilizującym nastrój. Natomiast nie zaleca się monoterapii, szczególnie przy użyciu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Z badań porównujących skuteczność litu i imipraminy (Prien i wsp. 1973b, 1984) wynika, że imipramina skutecznie zapobiega nowym epizodom depresji, ale jej stosowanie związane jest z dużym ryzykiem przejścia w manię. Sytuacja może wyglądać inaczej przy zastosowaniu nowszych leków przeciwdepresyjnych, takich jak SSRI, lub połączenia inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny, np. wenlafaksyny i milnacipamu oraz bupropionu. Dane z „naturalistycznych” badań, prowadzonych przez *Stanley Foundation Bipolar Network* (SFBN), wspierają ideę długoterminowej kontynuacji podawania tego leku przeciwdepresyjnego, który uprzednio doprowadził do stabilizacji nastroju. Pacjenci w tych badaniach rekrutowali się częściowo z uprzednio prowadzonego zrandomizowanego badania kontrolowanego, porównującego w podwójnie ślepej próbie skuteczność sertraliny, wenlafaksyny i bupropionu w leczeniu ostrej fazy depresji dwubiegunowej, a częściowo spośród pacjentów, którzy korzystnie zareagowali na lek przeciwdepresyjny, podany w toku rutynowej terapii.

Po uzyskaniu remisji, zaproponowano chorym kontynuowanie leczenia w otwartej próbie i wszystkim podawano równolegle lek stabilizujący nastrój. Zauważyć trzeba, że tylko 15% pacjentów, otrzymujących początkowo lek przeciwdepresyjny, utrzymało się w remisji przez dwa miesiące, zatem próba, na której dokonano kontynuacji badania, była próbą wysoce wybiórczą, zarówno pod względem reaktywności na lek przeciwdepresyjny, jak i pod względem stosunkowo niskiego zagrożenia zmianą fazy w maniakalną. W czasie rocznej kontynuacji badań, pacjenci otrzymujący nadal lek przeciwdepresyjny znacząco rzadziej doświadczali nawrotów depresji jak i manii (Altshuler i wsp. 2003). Wyniki te potwierdzały rezultat wcześniej prowadzonych na mniejszą skalę badań (Altshuler i wsp. 2001). Natomiast retrospektywny przegląd historii choroby, jakiego dokonali Ghaemi i wsp. (2001) zawiera tylko częściowe ich potwierdzenie. W tym przypadku pacjenci również rzadziej doświadczali nawrotów depresji, jednakże kontynuacja leczenia przeciwdepresyjnego wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodu maniakalnego. Zatem, w tym stadium, **opcję kontynuacji leczenia przeciwdepresyjnym lekiem spoza grupy trójpierścieniowych rozważać należy głównie dla chorych, którzy dobrze zareagowali na ten lek w ostrej fazie choroby i którzy na dłuższą metę zagrożeni są głównie nawrotami ostrych epizodów depresyjnych (Poziom D).**

## Dalsze opcje terapeutyczne

Inne opcje terapeutyczne, np. zastosowanie antagonistów wapnia, rozważane są zazwyczaj dla chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym o szybkiej zmianie fazy (Post i wsp. 1990). Mimo wysokiego ryzyka wystąpienia uporczywej późnej dyskinezy (Mukherjee i wsp. 1986), u niepodporządkowujących się reżymowi terapeutycznemu chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I stosuje się czasami długotrwale klasyczne neuroleptyki, szczególnie w formie depot, ale zazwyczaj ten tryb leczenia zarezerwowany jest dla pacjentów z silnymi objawami psychiatrycznymi lub zaburzeniami schizofrenicznymi. Littlejohn i wsp. (1994) porównywali czas trwania epizodów afektywnych w okresach przyjmowania i nieprzyjmowania przeciwpsychotycznych preparatów depot u 18 pacjentów dwubiegunowych, leczonych średnio przez 8,2 lat. Objęci tym „naturalistycznym” badaniem pacjenci w czasie przyjmowania przeciwpsychotycznych leków depot doświadczyli mniejszej liczby nawrotów i spędzili znacząco mniej czasu w szpitalu ( $p < 0,001$ ) z powodu maniakalnych, depresyjnych i mieszanych faz choroby afektywnej. Jednakże, z przeprowadzonego ostatnio badania w ślepej próbie z zastosowaniem placebo wynika, że kontynuacji leczenia typowym neuroleptykiem po wyjściu z epizodu manii towarzyszy zwiększona częstość występowania epizodów depresji (Zarate i Tohen 2004).

Dowody na skuteczność leczenia podtrzymującego elektrowstrząsami ograniczają się do doniesień kazuistycznych i badań na małych grupach chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (Kramer 1999; Gupta i wsp. 1998; Rabheru i Persad 1997; Vanelle i wsp. 1994; Shapiro i wsp. 1989), leczeniu takiemu towarzyszy jednak nieco podwyższone ryzyko zmiany fazy, jeżeli prowadzone jest bez jednoczesnego stosowania leku stabilizującego nastrój (Angst 1985).

Psychoedukacja pacjentów poprzez terapię indywidualną, grupową lub rodzinną może mieć zasadnicze znaczenie dla długofalowego sukcesu terapii podtrzymującej lekami. Zwiększone podporządkowanie reżymowi terapeutycznemu, lepsza świadomość objawów poprzedzających wystąpienie nawrotu i skuteczne planowanie działań stanowią oś tego typu interwencji. Szczegółowy przegląd interwencji psychologicznych wykracza poza ramy tego opracowania, kluczowym zagadnieniem jest jednak to, w jaki sposób nauki, płynące z tych bardzo specjalistycznych interwencji, mogą zostać przełożone na dobrą opiekę kliniczną.

## 4. KLASYCZNE ZABURZENIE AFEKTYWNE DWUBIEGUNOWE TYPU I Z SZYBKIMI ZMIANAMI FAZY

### Lit

Dunner i Fieve (1974) stwierdzili, że chorzy, u których w ciągu roku dochodziło do czterech lub więcej epizodów choroby, z reguły słabiej reagowali na lit niż ci, u których epizodów takich było mniej i ukuli dla tej grupy termin *rapid cyclers* – czyli pacjenci z szybkimi zmianami fazy. W ogólnej populacji chorych, pacjenci

z szybką zmianą fazy stanowić mogą od 15 do 20% wszystkich chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym; jednakże w wyspecjalizowanych klinikach stanowić mogą nawet więcej niż 50% (Suppes i wsp. 2001). Zjawisko szybkiej zmiany fazy stanowi więc szczególne wyzwanie raczej dla środowiska specjalistów niż dla lekarzy ogólnych.

Wynikami swego badania Dunner i Fieve utrwalili przekonanie, że lit nie jest użyteczny w przypadkach zaburzeń dwubiegunowych z szybką zmianą fazy. Ta opinia mogła być jednak przedwczesna, a chorzy tacy mogą być mniej podatni na większość rodzajów terapii. Ściśle rzecz biorąc, badanie to wykazało, że lit miał działanie zapobiegawcze wobec nowych epizodów maniakałnych, nie zapobiegał natomiast nowym epizodom depresji. W innych, skromnie zakrojonych, badaniach w otwartej próbie (np. Walden i wsp. 2000) znów zaobserwowano niewielkie działanie profilaktyczne litu (choć słabsze niż leku porównawczego – lamotryginy). Zatem, skuteczność litu w zapobieganiu nowym epizodom manii u chorych z szybkimi zmianami fazy w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego ocenić możemy na Poziomie C, ale może on nie być skuteczny w zapobieganiu nawrotom depresji.

### *Walproinianiny*

Dowody skuteczności walproinianów w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym z szybką zmianą fazy pochodzą wyłącznie z badań otwartych. Największe z nich (Calabrese i wsp. 1993) wykazało profilaktyczną skuteczność walproinianów wobec nowych epizodów typowej manii, stanów mieszanych oraz, do pewnego stopnia, również wobec depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej z szybkimi zmianami fazy. Pogląd ten znajduje potwierdzenie również w innych, mniejszych badaniach otwartych (Jacobsen 1993; Sharma i wsp. 1993; Walden i Grunze 2002). Jedyne do tej pory badanie zrandomizowane w podwójnie ślepej próbie, porównujące skuteczność walproinianów i litu w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I i II z szybkimi zmianami fazy, nie powiodło się ze względu na zbyt niską siłę statystycznych porównań (Calabrese i wsp. 2003b): tylko jednego na czterech pacjentów udało się ustabilizować na tyle, by mógł przejść do zrandomizowanej fazy badań. W liczbach bezwzględnych walproinianiny miały przewagę nad litem. **W konkluzji więc możemy stwierdzić, że dowody profilaktycznej skuteczności walproinianów w podtrzymującej terapii zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I z szybkimi zmianami fazy są, w najlepszym przypadku, na Poziomie C.**

### *Lamotrygina*

Najsolidniejszymi danymi odnośnie profilaktycznej skuteczności w zaburzeniach z szybkimi zmianami fazy dysponujemy dla lamotryginy. W dużym, trwającym sześć miesięcy badaniu zrandomizowanym z użyciem placebo, lamotrygina była w sposób znamieny skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu wypadnięciu chorego z badania. Jednakże pod względem pierwotnego kryterium skuteczności (czas do pierwszej interwencji) nie wypadła znamiennej. Wtórna

analiza wykazała również, że efekt ten ograniczony był do pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu II a nie dotyczył chorych z zaburzeniem typu I (patrz sekcja omawiająca zaburzenie afektywne dwubiegunowe typ II). W innym, dotychczas jeszcze niepublikowanym badaniu kontrolowanym, nie wykazano istotnej poprawy po lamotryginie w porównaniu do placebo. Dane z badań otwartych wydają się potwierdzać korzystny wpływ lamotryginy w zapobieganiu szybkim zmianom fazy w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I (Kusumakar i Yatham 1997; Fatemi i wsp. 1997; Bowden i wsp. 1999; Walden i wsp. 2000). W konkluzji stwierdzić więc możemy, że **dowody na skuteczność monoterapii lamotryginą w leczeniu szybkich zmian fazy w zaburzeniu dwubiegunowym typu I ocenić należy na Poziomie D.**

### *Karbamazepina*

Dane o profilaktycznej skuteczności karbamazepiny w zaburzeniach z szybkimi zmianami fazy są sprzeczne. Jedno kontrolowane badanie, porównujące lit z karbamazepiną, nie wykazało wyższej skuteczności karbamazepiny (Okuma 1993). Niektóre z badań otwartych sugerowały taką możliwość (Di Costanzo i Schifano 1991; Strömgen i Boller 1985), podczas gdy inne nie potwierdzały tych wyników lub potwierdzały je tylko częściowo (Joyce 1988; Post i wsp. 1990). Żadnego z tych badań nie przeprowadzono w warunkach kontrolowanych, a zatem **stosowanie karbamazepiny w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I z szybką zmianą fazy znajduje uzasadnienie tylko w pracach klinicznych i w opiniach ekspertów (Poziom D).**

### *Antagoniści wapnia*

Dwa badania (Pazzaglia i wsp. 1993, 1998) przeprowadzone w podwójnie ślepej próbie z dwukrotną zamianą podawanej substancji dostarczyły dowodów profilaktycznej skuteczności antagonisty wapnia – nimodypiny – nawet u chorych z zaburzeniem dwubiegunowym typu I i szybką zmianą fazy, którzy uprzednio byli oporni na leczenie (**Poziom B**). Użyteczność kliniczną ograniczać może krótki półokres trwania leku. Zazwyczaj konieczna jest dawka powyżej 240 mg, co odpowiada ośmiu tabletkom podawanym w trzech porcjach. Tym niemniej jest to opcja godna rozważenia u chorych, którzy nie zareagowali pozytywnie na uprzednie leczenie.

### *Atypowe leki przeciwpsychotyczne*

Jak już wspomniano, istnieją pewne dowody na profilaktyczną skuteczność kłozapiny u pacjentów z szybkimi zmianami fazy (Hummel i wsp. 2002; Frye i wsp. 1996; Suppes i wsp. 1994; Calabrese i wsp. 1991). Znów jednak są to badania raczej niewielkie i wątpliwe metodologicznie.

### *Leczenie łączone*

Szczególnie w odniesieniu do szybkich zmian fazy, łączne stosowanie różnych leków stabilizujących nastrój jest raczej kliniczną regułą niż wyjątkiem. Przyczy-

na tego leży w ogólnie rzecz biorąc słabej reakcji na monoterapię. Większość danych odnośnie leczenia łączonego w profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych pochodzi z badań otwartych, przeprowadzono jednak też prospektywne badania w ślepych próbach (Denicoff i wsp. 1997b; Solomon i wsp. 1997). W szstandarowym, choć statystycznie niedostatecznie silnym, badaniu, Denicoff i współpracownicy porównywali profilaktyczną skuteczność litu, karbamazepiny, oraz obu leków podawanych łącznie. Pięćdziesięciu dwóch pacjentów ambulatoryjnych, spełniających kryteria DSM-III-R dla choroby afektywnej dwubiegunowej, przypisano losowo w podwójnie ślepej próbie do kuracji litem albo karbamazepiną, z następującą później zmianą kuracji, lub też do kuracji oboma lekami łącznie, przy czym każda kuracja trwała przez rok. Procent chorych, którzy w skali Klinicznej Oceny Globalnej (CGI) wykazali znaczną bądź umiarkowaną poprawę, wynosił 33,3% dla litu, 31,4% dla karbamazepiny i 55,2% dla kuracji łączonej (różnica statystycznie nieznamienne). Pacjenci, u których w przeszłości stwierdzano szybkie zmiany fazy, słabo reagowali na monoterapię (28,0% zareagowało na lit; 19,0% na karbamazepinę), natomiast znamienne lepiej reagowali na terapię łączoną (56,3%,  $p < 0,05$ ). Solomon i wsp. (1997) przeprowadzili niewielkie badanie u 12 chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I, bez szybkiej zmiany fazy, porównując profilaktyczną skuteczność połączenia walproinianów z litem ze skutecznością monoterapii litem w kontynuacji leczenia i leczeniu podtrzymującym przez okres roku. Pacjenci leczeni kombinacją litu z walproinianem znamienne rzadziej doznawali nawrotów ( $p = 0,014$ ), ale też znamienne częściej występowały u nich co najmniej umiarkowane lub też poważne działania niepożądane ( $p = 0,041$ ). Podejmując więc decyzję o wdrożeniu terapii łączonej, klinicyści powinni rozważyć bilans oczekiwanych korzyści i tych potencjalnych kosztów.

Na podstawie dostępnych badań, dowody skuteczności terapii łączonej można ocenić na Poziomie C. Wybór kombinacji leków zależeć będzie często od klinicznej oceny tego, któremu z biegunów choroby należy zapobiegać przede wszystkim.

## **5. ZABURZENIE AFEKTYWNE DWUBIEGUNOWE TYPU II BEZ CZĘSTEJ ZMIANY FAZY**

Zaburzenie dwubiegunowe typu II znalazło się ostatnio w centrum zainteresowań badawczych, zwłaszcza od momentu pojawienia się nowych leków, takich jak lamotrygina. Zainteresowanie to związane jest również z rosnącą świadomością częstości występowania zaburzenia dwubiegunowego typu II, a w szczególności zaburzeń z szeroko pojętego spektrum tej choroby (Akiskal i wsp. 2000; Angst i Gamma 2002). Niestety, zainteresowaniu temu nie towarzyszą jak dotąd szeroko zakrojone, zrandomizowane badania z użyciem placebo (Suppes i wsp. 2002). Obecne wytyczne do leczenia zaburzenia dwubiegunowego typu II, włącznie z wytycznymi *American Psychiatric Association* (American Psychiatric

Association 2002) oraz *Texas Implementation of Medication Algorithms* (we wcześniejszym etapie znanym jako Texas Medication Algorithm Project; Rush i wsp. 1999) nie zawierają wskazań specyficznych dla leczenia zaburzenia dwubiegunowego typu II.

Z braku eksperymentalnych dowodów profilaktycznej skuteczności litu w tej chorobie przyjęło się domniemanie, że nie jest on w tym przypadku tak skuteczny jak w zaburzeniu dwubiegunowym typu I. Tezy tej nie wydają się jednak potwierdzać duże badania naturalistyczne (Tondo i wsp. 1998; Peselow i wsp. 1982; Dunner i wsp. 1976; Fieve i wsp. 1976). Jedno badanie porównawcze z imipraminą (z użyciem placebo) wykazało wyższą skuteczność profilaktyczną litu (Kane i wsp. 1982), a inne, zrandomizowane badanie porównujące lit i karbamazepinę (Greil i Kleindienst 1999) wykazało jednakową skuteczność obu leków.

Długoterminowe badania z użyciem innych leków przeciwdrgawkowych lub nietypowych leków przeciwpsychotycznych prowadzono jedynie na pacjentach z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu II bez szybkiej zmiany fazy (patrz odpowiedni ustęp).

Dopóki brak wyraźnych dowodów, że któryś z leków stabilizujących nastrój ma wyższą niż inne skuteczność profilaktyczną w zaburzeniu dwubiegunowym typu II bez szybkiej zmiany fazy, ogólną wytyczną może być kontynuowanie terapii lekiem, który okazał się skuteczny w ostrej fazie choroby. U chorych, którzy otrzymują lek stabilizujący nastrój po raz pierwszy, wskazówką dla wyboru leczenia może być również ogólny obraz choroby. Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu II charakteryzuje się nie tylko wysoką zachorowalnością międzyepizodyczną i epizodyczną (Benazzi 2001) oraz przeważnie ciężkimi epizodami depresji (Vieta i wsp. 1997b; Tondo i wsp. 1998), lecz także dużym nasileniem tendencji samobójczych (Vieta i wsp. 1997a; Richmer i Pestalitiy 1999). Zatem preparatami z wyboru mogą być tu te leki stabilizujące nastrój, których działanie prewencyjne w zaburzeniu dwubiegunowym typu I dotyczy przede wszystkim depresji, takie jak lamotrygina, albo tendencji samobójczych, takie jak lit (Tondo i Baldessarini 2000). Ponadto, w niepowikłanych postaciach zaburzenia dwubiegunowego typu II lit wydaje się być równie skuteczny jak w zaburzeniu dwubiegunowym typu I.

Nie zaleca się stosowania leków trójpierścieniowych w terapii podtrzymującej, ze względu na ich domniemaną właściwość prowokowania przebiegu z szybkimi zmianami faz (Altshuler i wsp. 1995). Nie należy jednak wykluczać możliwości długoterminowego leczenia nowoczesnymi lekami przeciwdepresyjnymi, chociaż dowody na ich skuteczność wciąż mają charakter wstępny (Altshuler i wsp. 2003). Częstość zmiany fazy w maniakalną u chorych z zaburzeniem dwubiegunowym typu II podczas leczenia nowoczesnymi lekami przeciwdepresyjnymi wciąż jest przedmiotem kontrowersji (Ghaemi i wsp. 2001), kiedy jednak zmiana fazy następuje, nasilenie manii bywa na ogół umiarkowane (Benazzi 1997).

**W chwili obecnej, jedynie lit można ocenić na Poziomie C, a dowody na profilaktyczną skuteczność karbamazepiny wypełniają co najwyżej kryteria Poziomu D.**

## 6. ZABURZENIE AFEKTYWNE DWUBIEGUNOWE TYPU II Z SZYBKĄ ZMIANĄ FAZY

Wtórna analiza zrandomizowanego badania skuteczności działania lamotryginy u chorych z szybkimi zmianami fazy w podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo wykazała, że lek ten może być szczególnie użyteczny dla chorych z zaburzeniem dwubiegunowym typu II (Calabrese i wsp. 2002). Mediana czasu do pierwszej interwencji u chorych z zaburzeniem dwubiegunowym typu II była znacznie wyższa dla pacjentów otrzymujących lamotryginę (17 tygodni wobec 7 tygodni). Jednakże pozytywne działanie lamotryginy w zaburzeniu dwubiegunowym typu II było stwierdzeniem *post hoc* i odnosiło się tylko do redukcji nasilenia depresji. Łącznie ze wspierającymi dowodami z badań otwartych (Calabrese i wsp. 1999; Suppes i wsp. 1999a; Fatemi i wsp. 1997) **dowodom profilaktycznej skuteczności lamotryginy należałoby przyznać Poziom C.**

Dla walproinianu, pewne dowody skuteczności pochodzą z cytowanego już badania, jakie przeprowadzili Calabrese i Delucchi (1990). Z 55 badanych osób 30 miało zaburzenie dwubiegunowe typu II. Interesujące jest, że **korzystne działanie walproinianu wydawało się nieco wyraźniejsze u tych chorych w porównaniu z pacjentami z zaburzeniem dwubiegunowym typu I (Poziom D).**

## 7. ZABURZENIE SCHIZOAFEKTYWNE

Umiejscowienie zaburzenia schizoafektywnego o typie dwubiegunowym na osi pomiędzy schizofrenią i zaburzeniami afektywnym zawsze budziło kontrowersje i jest obawa, że jego pozycja na tej osi ulegać będzie przesunięciu wraz z pojawieniem się każdego nowego podręcznika diagnostyki. Co więcej, samo rozpoznanie zaburzenia schizoafektywnego nie jest nigdy całkowicie pewne, nawet w dobrej jakości badaniach. Na przykład, w badaniu przeprowadzonym przez Maja (2000) współczynnik zgodności ocen kappa dla rozpoznania zaburzenia schizoafektywnego przez różnych oceniających wynosił 0,22. Pewien niepokój budzi też fakt, że dane dotyczące leczenia zaburzenia schizoafektywnego pochodzą niemal wyłącznie z analiz podgrupowych w badaniach nad leczeniem schizofrenii. By jednak nie przeoczyć tej grupy chorych, podsumujemy krótko istniejące dowody.

Z badań dotyczących głównie nawrotów w schizofrenii wynika, że atypowe leki przeciwpsychotyczne, czyli risperidon, olanzapina, zyprazydon i aripiprazol, wykazywały u chorych z zaburzeniem schizoafektywnym profilaktyczną skuteczność na zbliżonym poziomie. Jednakże pierwotna ocena skuteczności dotyczyła prawie wyłącznie nawrotu objawów psychotycznych, a nie objawów zaburzenia nastroju, co utrudnia pełną interpretację tych danych. Zważywszy jednak na skuteczność wszystkich atypowych leków przeciwpsychotycznych w zwalczaniu ostrych objawów manii wydaje się prawdopodobne, że pozytywne działanie tych leków na objawy zaburzeń nastroju obserwować można również u chorych z zaburzeniem schizoafektywnym.

W próbach otwartych badano skuteczność zarówno litu (Tress i Haag 1979) jak i karbamazepiny (Vovin i wsp. 1984) wykazując, że oba leki są skuteczne. W otwartym, zrandomizowanym badaniu wielośrodkowym (badanie MAP) przeprowadzono też porównawcze badanie profilaktycznej skuteczności litu i karbamazepiny (Greil i wsp. 1997a). W fazie leczenia podtrzymującego (2,5 roku) badaniu poddano łącznie 90 chorych z rozpoznaniem zaburzenia schizoafektywnego wg ICD-9. Diagnozowano ich też zarówno według Badawczych Kryteriów Diagnostycznych (*Research Diagnostic Criteria* – RCD) jak i DSM-III-R i podzielono na podgrupy. Kryteriami oceny końcowego wyniku leczenia były: hospitalizacja, nawrót, jednocześnie przyjmowanie leków psychotropowych, oraz działania niepożądane, prowadzące do przerwania leczenia. Kuracji częściej nie kończyli ci chorzy, którzy dostawali karbamazepinę, niż ci, którym podawano lit ( $p = 0,02$ ). Analiza skuteczności leczenia u tych chorych, którzy kurację ukończyli, nie wykazała znamiennych różnic w skuteczności litu i karbamazepiny. Karbamazepina wypadła lepiej w dokonanej przez pacjentów ocenie działań niepożądanych ( $p = 0,003$ ) i zadowolenia z leczenia ( $p = 0,02$ ). Według kryteriów RCD pacjenci z zaburzeniem schizodepresyjnym i nie dającym się określić lepiej reagowali na karbamazepinę niż na lit ( $p = 0,055$  pod względem nawrotu choroby), podczas gdy wśród chorych z zaburzeniem schizomaniakalnym oba leki wykazały podobną skuteczność. Przy zastosowaniu kryteriów DSM-III-R, karbamazepina okazała się skuteczniejsza ( $p = 0,040$  pod względem nawrotu) w grupie chorych z zaburzeniami schizofrenopodobnymi lub depresyjnymi, ale nie w grupie chorych spełniających kryteria DSM-III-R dla zaburzenia schizoafektywnego typu dwubiegunowego. To są obecnie najlepsze dowody, jakimi dysponujemy, na profilaktyczną skuteczność leków stabilizujących nastrój w zaburzeniach schizoafektywnych. Lit i karbamazepina wydają się stanowić równorzędną alternatywę w leczeniu podtrzymującym szeroko pojętych zaburzeń schizoafektywnych. Jednakże w podgrupach z cechami depresyjnymi lub schizofrenopodobnymi, oraz pod względem długoterminowej dobrej tolerancji na lek, karbamazepina wydaje się być lepsza. Te stwierdzenia są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, że lit może być bardziej skuteczny w zaburzeniu schizoafektywnym z dominacją zaburzeń nastroju (Müller-Oerlinghausen i wsp. 1989), niż u chorych z dominującymi cechami schizofrenii (Lenz i wsp. 1989).

U chorych, którzy nie reagują wystarczająco dobrze na profilaktyczną kurację litem, skuteczne może być uzupełnienie terapii karbamazepiną (Bocchetta i wsp. 1997).

**Dowody skuteczności zarówno litu jak i karbamazepiny możemy w tym przypadku ocenić na Poziomie C.**

Profilaktyczną użyteczność walproinianów w zaburzeniach schizoafektywnych wykazano tylko w doniesieniach kazuistycznych i badaniach otwartych (Pużyński i Kłosiewicz 1984; McElroy i Keck 1993; Keck i wsp. 1996) (Poziom D).

Niezależnie od zaobserwowanych pozytywnych skutków działania leków stabilizujących nastrój w zaburzeniach schizoafektywnych, jednocześnie podawanie również leków przeciwpsychotycznych wydaje się posunięciem rozsądnym. Większość doświadczeń czerpanych jest z badań otwartych, w których atypowe leki przeciwpsychotyczne wydają się być bardziej obiecującą metodą leczenia niż klasyczne

neuroleptyki (Ghaemi i Goodwin 1999). Kłozapina tradycyjnie była stosowana w profilaktyce zaburzeń schizoafektywnych (Suppes i wsp. 1999b; Ciaparelli i wsp. 2000; Hummel i wsp. 2002) (przegląd wcześniejszego piśmiennictwa na ten temat znaleźć można również w pracy Zarate i wsp. 1995a). Analiza podgrup w dużym, kontrolowanym badaniu Fazy III wykazała, że olanzapina jest skuteczniejsza niż haloperidol w zapobieganiu nawrotom zaburzenia schizoafektywnego (Tran i wsp. 1999). Podobnie risperidon wydaje się być skuteczniejszy i lepiej tolerowany niż haloperidol, jak wykazało szeroko zakrojone, przeprowadzone w podwójnie ślepej próbie prospektywne badanie terapii podtrzymującej w schizofrenii i zaburzeniu schizoafektywnym (Csernansky i wsp. 2002). Jednakże te dwa kontrolowane badania trwały tylko jeden rok, a do wydania definitywnej oceny potrzeba więcej długoterminowych doświadczeń klinicznych. Na przykład, niedawno przeprowadzone badanie leczenia kwetiapiną podniosło problem utraty skuteczności leku i nawrotu psychozy w okresie trzech lat (Margolese i wsp. 2002).

Przy podejmowaniu decyzji o łącznym podawaniu leku stabilizującego nastrój z lekiem przeciwpsychotycznym, lekami stabilizującymi z pierwszego wyboru mogą być lit lub walproinian. Powodowana przez karbamazepinę indukcja metabolizmu na szlaku cytochromu P-450 często powoduje niedostateczny poziom leków przeciwpsychotycznych w surowicy (Spina i wsp. 1996; Hesslinger i wsp. 1999; Yatham 2000).

Oprócz wachlarza omówionych powyżej środków farmakologicznych, skutecznym sposobem może być również podtrzymujące leczenie elektrowstrząsami (Swoboda i wsp. 2002)

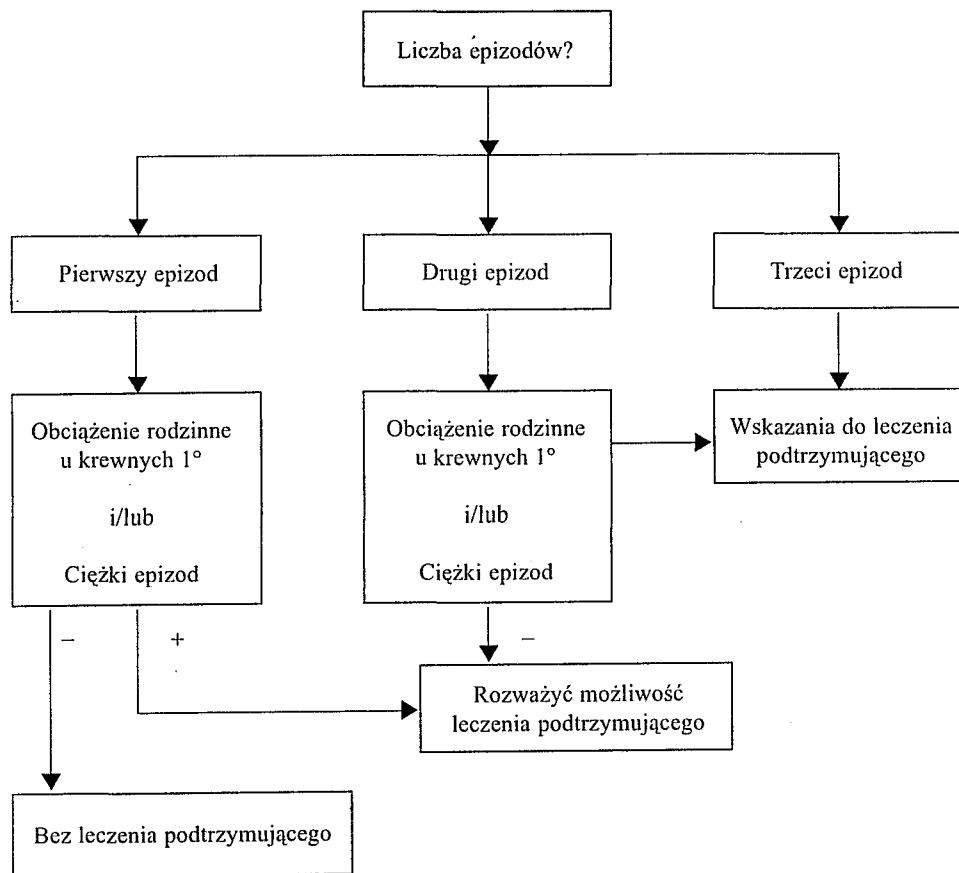
## **8. DODATKOWE OPCJE LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO**

Poza cytowanymi opcjami leczenia farmakologicznego, cały szereg dodatkowych terapii eksperymentalnych lub dodatków żywieniowych poddawanych jest obecnie badaniom pod kątem właściwości stabilizowania nastroju. Obejmują one na przykład wspomaganie tarczycy u chorych z zaburzeniem dwubiegunowym z szybką zmianą fazy (Bauer i Whybrow 1990), nowe leki przeciwdrgawkowe, takie jak okskarbazepina (Grunze i Walden 2002), lub suplementy dietetyczne, takie jak kwasy tłuszczowe omega-3 (Severus i wsp. 1999). Z braku miejsca oraz z powodu ograniczonej wartości dostępnych obecnie danych, nie będziemy tych opcji omawiali bardziej szczegółowo. Tym niemniej pragniemy zauważyć, że mogą one okazać się ważne w przyszłości.

## **9. KIEDY WYSTĘPUJĄ WSKAZANIA DO PODJĘCIA LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO?**

Nie ma żadnego kontrolowanego badania prospektywnego, które wskazywałoby w którym momencie należy podjąć leczenie podtrzymujące. Wyniki kilku retrospektywnych badań historii chorób sugerują, że z każdym epizodem choroby

następujący po nim okres wolny od objawów staje się coraz krótszy (Kessing 1998; Roy-Byrne i wsp. 1985; Angst 1981; Zis i wsp. 1980). Od niedawna dysponujemy też dowodami, że profilaktyczna skuteczność litu może się zmniejszać wraz z wydłużeniem okresu między początkiem choroby a rozpoczęciem leczenia (Franchini i wsp. 1999; Garcia-Lopez i wsp. 2001). Są również jednak dane temu zaprzeczające (Baldessarini i wsp. 1999b) i niejasnym pozostaje czy zjawisko to dotyczy tylko litu czy również innych rodzajów terapii. Taki stan wiedzy usprawiedliwia rozpoczynanie leczenia podtrzymującego jak tylko ustali się rozpoznanie. Jednakże nie wszyscy pacjenci muszą przejść ponowny epizod choroby (Goodwin 2002), a akceptacja długoterminowego leczenia w tak wczesnym stadium jest u wielu pacjentów niska, zatem w ogóle przepisywanie litu grozi przedwczesnym zarzuceniem terapii. Gwałtowne przerwanie terapii, szczególnie litowej, może wyrządzić choremu więcej szkód niż zupełny brak leczenia profilaktycznego (Baldessarini i wsp. 1999c; Goodwin 1999a) i wzmaga też zagrożenie samobójstwem (Baldessarini i wsp. 1999a).



Ryc. 1. Algorytm ustalania wskazań do leczenia podtrzymującego  
(Wytyczne duńskie, za Nolen i wsp. 2001)

Podczas gdy wiele wytycznych europejskich zaleca zazwyczaj odroczenie przynajmniej do drugiego epizodu choroby i zaleca wdrożenie leczenia podtrzymującego tylko w przypadku wystąpienia drugiego epizodu w stosunkowo krótkim czasie (np. w ciągu trzech lat), to wytyczne amerykańskie zalecają podjęcie leczenia podtrzymującego już po pierwszym epizodzie maniakalnym (Sachs i wsp. 2000; Bowden i wsp. 2000b). Kompromisem między tymi rozwiązaniami są wytyczne duńskie, biorące pod uwagę liczbę epizodów oraz takie zmienne jak nasilenie epizodu i rodzinne obciążenie zaburzeniem dwubiegunowym, sugerujące zwiększone ryzyko obciążenia genetycznego (Nolen i wsp. 2001).

I tak, jeżeli pierwszy epizod jest silnie zaburającym epizodem maniakalnym i występuje również obciążenie rodzinne, to zaleca się poważne rozważenie wdrożenia terapii podtrzymującej. W innych przypadkach, leczenie podtrzymujące należy rozpocząć po dwóch epizodach choroby (w tym jednym maniakalnym), jeżeli przynajmniej jeden z nich był bardzo nasilony lub też u chorego stwierdzono obciążenie rodzinne. Po trzecim epizodzie zawsze należy rozważyć leczenie profilaktyczne (ryc. 1). Niezależnie od opinii lekarza, decydującym na tym etapie czynnikiem jest często postawa pacjenta i jego rodziny.

Odnosnie czasu trwania leczenia profilaktycznego eksperci są zgodni, że powinno być, o ile to możliwe, kontynuowane przez całe życie, chociaż brak odnoszących się do tej kwestii badań nad odstawianiem leczenia podtrzymującego.

## 10. WNIOSKI

Zarówno poszerzenie spektrum zaburzeń dwubiegunowych, jak i rosnąca świadomość ograniczeń skuteczności działania litu (Maj i wsp. 1998) oraz całej reszty naszego obecnego arsenału terapeutycznego (Frye i wsp. 2000), szczególnie w odniesieniu do depresji dwubiegunowej (Akiskal i wsp. 2000), dały impuls rozwojowi nowych strategii terapeutycznych. Niektóre leki przeciwpadaczkowe i atypowe leki przeciwpsychotyczne okazać się mogą pomocnymi alternatywami, albo w monoterapii albo w leczeniu łączonym. W niektórych przypadkach o nietypowym przebiegu choroby mogą być one nawet lekami z pierwszego wyboru. Potrzeba jednak więcej danych z badań kontrolowanych, szczególnie takich, które trwałyby dłużej niż dwa lata (podobnych tym, jakimi dysponujemy dla litu i karbamazepiny), jak również długoterminowych obserwacji klinicznych oraz wyjaśnienia kilku innych ważnych kwestii, jak na przykład ich zdolności zapobiegania tendencjom samobójczym (Goodwin i wsp. 2003). W tabeli 1 znajduje się podsumowanie bieżących, choć niestety częściowo tylko opartych o naukowe dowody, rekomendacji dla leczenia podtrzymującego różnych form zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Przedstawiona jest w niej sugerowana sekwencja stosowania leków. W ciężkim i opornym na leczenie przebiegu zaburzenia dwubiegunowego terapię łączoną należy rozpoczynać wcześniej, a w niektórych przypadkach, np. zaburzeń schizoafektywnych i zaburzeń z szybką zmianą fazy, od samego początku.

Tabela 1. Wybór leków do terapii podtrzymującej i profilaktycznej w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

| Zaburzenie dwubiegunowe<br>typu I<br>bez szybkiej zmiany fazy                                                                                                                                                                                                                                                | Zaburzenie dwubiegunowe<br>typu I<br>z szybką zmianą fazy                                                             | Zaburzenie dwubiegunowe<br>typu II<br>bez szybkiej zmiany fazy                                               | Zaburzenie dwubiegunowe<br>typu II<br>z szybką zmianą fazy | Zaburzenie schizoafektywne<br>(typu dwubiegunowego)                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lit (A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Połączenie litu<br>z karbamazepiną (C) lub<br>walproinianami (C)                                                      | Lit (C)                                                                                                      | Lamotrygina (C)                                            | Lit (C)<br>W przebiegu z dominacją<br>objawów schizofrenii:<br>atypowe leki przeciwpsycho-<br>tyczne (A) |
| W przebiegu z dominacją<br>manii: Atypowe leki przeciw-<br>psychotyczne (w szczególności<br>olanzapina (A)).<br>W przebiegu z dominacją<br>depresji: lamotrygina (A).                                                                                                                                        | W przebiegu z dominacją<br>manii: lit (C),<br>olanzapina (D)<br>W przebiegu z dominacją<br>depresji: lamotrygina (D). | Karbamazepina (D)                                                                                            | Walproinian (D)                                            | Karbamazepina (C)                                                                                        |
| Walproinian (B)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Karbamazepina (D);<br>Klozapina (D)                                                                                   | Lamotrygina (-),<br>walproinian (-)<br>z przewagą depresji: leki<br>przeciwdepresyjne nowej<br>generacji (-) | Karbamazepina (-),<br>lit (-)                              | Walproinian (D),<br>atypowe leki<br>przeciwpsychotyczne (-)                                              |
| Karbamazepina (B), z ciężkimi<br>stanami maniakalnymi: klasycz-<br>ne leki przeciwpsychotyczne,<br>klozapina, risperidon (D) z prze-<br>wagą depresji: lek i przeciwde-<br>presyjne nowej generacji w po-<br>łączeniu z lekiem stabilizującym<br>nastroj (D), podtrzymująca<br>terapia elektrowstrząsowa (D) | Nimodypina (B)                                                                                                        | atypowe leki<br>przeciwpsychotyczne (-),<br>podtrzymująca terapia<br>elektrowstrząsowa (-)                   | Nimodypina (-),<br>atypowe leki<br>przeciwpsychotyczne (-) | Klasyczne neuroleptyki (-),<br>podtrzymująca terapia<br>elektrowstrząsowa (-)                            |

W przypadkach ciężkiego przebiegu i/lub oporności na leczenie zaleca się wdrażanie terapii łączonych już na wczesnym etapie leczenia. Po nazwie każdego leku podana jest w nawiasie ocena poziomu dowodów skuteczności terapeutycznej. W praktyce klinicznej należy jednak przynajmniej równie skrupulatnie rozważyć inne aspekty, takie jak tolerancja na lek oraz interakcje lekowe. Symbol (-) oznacza, że dowody skuteczności leku pochodzą wyłącznie z doniesień kazuistycznych i opinii ekspertów, przy braku danych pozwalających przypisać im Poziom D.

Możemy rozsądnie założyć, że zidentyfikowaliśmy tu racjonalne podejścia do długoterminowego leczenia chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi, podejścia częściowo zweryfikowane obserwacjami naukowymi, o różnej wszelako wartości dowodowej. Przyszły rozwój terapii łączonych przebiegać będzie optymalnie tylko wtedy, kiedy ze sfery spekulacji przeniesiemy się w obszar wysokiej jakości dowodów pochodzących z szeroko zakrojonych badań na reprezentatywnych próbach chorych.

## Piśmiennictwo

1. Abou-Saleh M.T., Coppen A.: Who responds to prophylactic lithium? *J Affect Disord* 1986, 10: 115–125.
2. Akiskal H., Bourgeois M.L., Angst J., Post R., Möller H-J., Hirschfeld R.M.: Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000, 59 Suppl 1: 5–30.
3. Altshuler L., Kiriakos L., Calcagno J., Goodman R., Gitlin M., Frye M., Mintz J.: The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2001, 62: 612–616.
4. Altshuler L., Suppes T., Black D., Nolen WA, Keck PE, Jr., Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 1252–1262.
5. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995, 152: 1130–1138.
6. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. 2 ed. Washington, DC. 2002
7. Angst J.: Course of affective disorders. In: van Praag HM, Lader HM, Rafaelson OJ, Sachar EJ (red.) *Handbook of Biological Psychiatry*. Marcel Dekker, New York: 1981, pp 225–242.
8. Angst J.: Switch from depression to mania-a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 1985, 18: 140–154.
9. Angst J, Gamma A.: A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar disorders* 2002, 4 Suppl 1: 11–14.
10. Angst J, Preisig M.: Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995a, 146: 5–16.
11. Angst J, Preisig M.: Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995b, 146: 17–23.
12. Baastrup PC, Schou M.: Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967, 16: 162–172.
13. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J.: Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999a, 60: 77–84.
14. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Floris G.: Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 1999b, 1: 91–97.
15. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC.: Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999c, 1: 17–24.
16. Banov MD, Zarate CA, Jr., Tohen M, Scialabba D, Wines JD, Jr., Kolbrener M, Kim JW, Cole JO.: Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 295–300.

17. Bauer MS, Whybrow PC.: Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47: 435–440.
18. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, Bryant-Comstock L.: The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 2001, 19: 483–495.
19. Benazzi F.: Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997, 46: 73–77.
20. Benazzi F.: Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom* 2001, 70: 232–238.
21. Bocchetta A, Chillotti C, Severino G, Ardaur R, Del Zompo M.: Carbamazepine augmentation in lithium-refractory bipolar patients: a prospective study on long-term prophylactic effectiveness. *J Clin Psychopharmacol* 1997, 17: 92–96.
22. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG, Chou JC, Keck PE, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ.: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000a, 57: 481–489.
23. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Cookson J, Anderson J, Bolden-Watson C, Ascher J, Monaghan E, Zhou J.: The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 45: 953–958.
24. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVaugh-Geiss J.: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60: 392–400.
25. Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, von Knorring L.: Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000b, 59 Suppl 1: 57–67.
26. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G.: Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* CD003013, 2001.
27. Calabrese J, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O-P, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl NL, DeVaugh-Geiss J, for the Lamictal 605 Study group: A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 2003a, 64: 1024.
28. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE, Rhodes L, Bolden-Watson C, Zhou J, Ascher JA.: Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999, 56: 1019–1023.
29. Calabrese JR, Delucchi GA.: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990, 147: 431–434.
30. Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ.: Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991, 11: 396–397.
31. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ.: Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993, 38: 57–61.
32. Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD, Kimmel SE.: Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998, 38: 185–191.
33. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE.: Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2002, 63 Suppl. 3: 5–9.
34. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Shirley E, Elhaj O, Packer K, Bilali S, Findling RL.: A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium versus divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003b, 23 Suppl. 4: 227.
35. Ciapparelli A, Dell'Oso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Cassano GB.: Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000, 61: 329–334.

36. Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J.: A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60: 402–407.
37. Coppen A, Chaundry S, Swade C.: Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1986, 10: 9–13.
38. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL.: The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993, 150: 720–727.
39. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R.: A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002, 346: 16–22.
40. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A.: Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995, 166: 378–381.
41. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM.: Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997a, 154: 1456–1458.
42. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM.: Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997b, 58: 470–478.
43. Di Costanzo E, Schifano F.: Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991, 83: 456–459.
44. Dickson WE, Kendell RE.: Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions? *Psychol Med* 1986, 16: 521–530.
45. Dunner DL, Fieve RR.: Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974, 30: 229–233.
46. Dunner DL, Stallone F, Fieve RR.: Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1976, 33: 117–120.
47. Emrich HM, Wolf R.: Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992, 16: 691–701.
48. Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P.: Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997, 58: 522–527.
49. Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL.: Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. *Am J Psychiatry* 1976, 133: 925–929.
50. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M.: Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999, 249: 227–230.
51. Frye MA, Altshuler LL, Bitran JA.: Clozapine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16: 87–90.
52. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, Post RM.: The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000, 61: 9–15.
53. Garcia-Lopez A, Ezquiaga E, Nieves P, Rodriguez-Salvanes F.: Factores predictores de respuesta al litio en pacientes bipolares en seguimiento a largo plazo. *Actas Esp Psiquiatr* 2001, 29: 327–332.
54. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK.: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000, 61: 804–808.
55. Ghaemi SN, Goodwin FK.: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19: 354–361.
56. Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ.: Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001, 62: 565–569.
57. Goldberg JF, Harrow M, Leon AC.: Lithium treatment of bipolar affective disorders under naturalistic followup conditions. *Psychopharmacol Bull* 1996, 32: 47–54.
58. Goodwin FK.: Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002, 63 Suppl 10: 5–12.

59. Goodwin GM.: Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1994, 164: 149–152.
60. Goodwin GM.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003, 17: 149–173.
61. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R.: A meta-analysis of two placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in Bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004 (w druku)
62. Greil W, Kleindienst N.: Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, 14: 283–285.
63. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B.: Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998, 18: 455–460.
64. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Muller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T.: Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997a, 247: 42–50.
65. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Muller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T.: Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomised study. *J Affect Disord* 1997b, 43: 151–161.
66. Grunze H.: Other agents for bipolar disorder. In: Akiskal H, Tohen M (red.) *Innovative bipolar pharmacotherapy*. Lippincott. 2004
67. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I: Treatment of Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry* 2002a, 3: 115–124.
68. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003, 4: 5–13.
69. Grunze H, Walden J.: Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2002, 72 Suppl 1: 15–21.
70. Grunze H, Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Braunig P, Dose M, Emrich HM, Gastpar M, Greil W, Möller H-J, Uebelhack R.: *Psychopharmakotherapie Bipolarer Affektiver Erkrankungen*. Nervenarzt 2002b, 73: 4–17.
71. Gupta S, Austin R, Devanand DP.: Lithium and maintenance electroconvulsive therapy. *J ECT* 1998, 14: 241–244.
72. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY.: Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47: 665–671.
73. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA.: Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003, 64: 144–151.
74. Hayes SG.: Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 1989, 50 Suppl: 35–39.
75. Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J.: Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19: 310–315.
76. Hirschfeld R, Weisler RH, Keck PE.: Cost-effectiveness evaluation of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder. 152nd APA Annual meeting abstracts NR 686. 1999
77. Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, Matzner N, Amann B, Grunze H.: Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: a case series. *Neuropsychobiology* 2002, 45 Suppl 1: 37–42.

78. Jacobsen FM.: Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993, 54: 229–234.
79. Johnson RE, McFarland BH.: Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 1996, 153: 993–1000.
80. Joyce PR.: Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1988, 3: 123–129.
81. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB.: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003a, 60: 261–269.
82. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB.: The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003b, 73: 19–32.
83. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB.: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59: 530–537.
84. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A.: Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982, 39: 1065–1069.
85. Kasper S, Haushofer M, Zapotoczky HG, Aschauer H, Wolf R, Bonelli M, Wuschitz A.: Konsensus-Statement: Diagnostik und Therapie der bipolaren Störung. *Neuropsychiatrie* 2002a, 13: 100–108.
86. Kasper S, Stamenkovic M, Letmaier M, Schreinzer D.: Atypical antipsychotics in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002b, 17 Suppl 3: 1–10.
87. Keck PE, McElroy SL.: Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16: 15S–23S.
88. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM.: New developments in the pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 1996, 57 Suppl 9: 41–48.
89. Kessing: Recurrence in affective disorders. *British J Psychiatry* 1998, 172: 23–28.
90. Ketter TA, Calabrese JR.: Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry* 2002, 63: 146–151.
91. Kraepelin E.: Manisch-depressives Irresein und Paranoia. 1921
92. Kramer BA.: A naturalistic review of maintenance ECT at a university setting. *J ECT* 1999, 15: 262–269.
93. Kupka R, Luckenbaugh D, Post R, Altshuler L, Denicoff K, Frye M, Grunze H, Keck PE, Leverich G, McElroy SL, Suppes T, Walden J, Nolen W.: A Comparative Study of Rapid and Non-Rapid Cycling Bipolar Disorder using Daily Prospective Mood Ratings in 539 Outpatients. *Am. J Psychiatry*, 2004 w druku
94. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA.: Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003, 64: 1483–1494.
95. Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW.: Long-term pharmacokinetics of clozapine. *Br J Psychiatry* 1998, 173: 341–344.
96. Kusumakar V, Yatham LN.: Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997, 154: 1171–1172.
97. Lambert PA.: Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). w: Emrich HM, Okuma T, Muller AA (red.) *Anticonvulsants in affective disorders*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Oxford, Princeton: 1984, pp 33–44.
98. Lehman AF, Steinwachs DM.: Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998, 24: 1–10.
99. Lenz G, Wolf R, Simhandl C, Topitze A, Berner P.: Langzeitprognose und Rückfallprophylaxe der schizoaffektiven Psychosen. w: Marneros A (red.) *Schizoaffektive Psychosen: Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. Springer, Berlin. 1989

100. Licht RW, Gouliaev G, Vestergaard P, Frydenberg M.: Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry* 1997, 170: 264–267.
101. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH.: Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2003, Suppl11-22.
102. Littlejohn R, Leslie F, Cookson J.: Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1994, 165: 827–829.
103. Luszcz RM, Murphy DP, Nunn CM.: Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988, 153: 198–204.
104. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM.: Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD003196. 2001
105. Maj M.: Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: a critical update. *Lithium* 1992, 3: 15–21.
106. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Bartoli L, Bucci P.: Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord* 2000, 57: 95–98.
107. Maj M, Pirozzi R, Kemali D.: Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48: 772.
108. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L.: Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998, 155: 30–35.
109. Mander AJ, Loudon JB (1988) Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 2: 15–17.
110. Margoless HC, Chouinard G, Beaclair L, Belanger MC (2002) Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 347–352.
111. Marneros A (2001) Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 62: 39–44.
112. McElroy SL, Keck PE (1993) Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry* 38: 62–66.
113. Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S (1986) Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 43: 342–346.
114. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M (2002) Bipolar disorder. *Lancet* 359: 241–247.
115. Muller-Oerlinghausen B, Thies K, Volk J (1989) Lithium in der Prophylaxe schizoaffektiver Psychosen. Erste Ergebnisse der Berliner Lithium-Katamnese. In: Marneros A (ed) *Schizoaffektive Psychosen: Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. Springer, Berlin.
116. Nolen W, Knoppert-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, Klompenhouwer J-L, Ravelli DP. 1999. Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornis. Boom, Amsterdam.
117. Okuma T.: Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993, 27: 138–145.
118. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe S.: A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology Berl* 1981, 73: 95–96.
119. Pazzaglia P, Post RM, Ketter TA, Callahan AM, Marangell LB, Frye MA, George MS, Kimbrell TA, Leverich GS, Cora-Locatelli G, Luckenbaugh DA.: Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 1998, 18: 404–413.
120. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB.: Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Res* 1993, 49: 257–272.

121. Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Lautin A.: Lithium prophylaxis of depression in unipolar, bipolar II, and cyclothymic patients. *Am J Psychiatry* 1982, 139: 747–752.
122. Placidi GF, Lenzi A, Lazzzerini F, Cassano GB, Akiskal HS.: The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986, 47: 490–494.
123. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A, Leverich G, Frye M.: Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. *Epilepsy Res* 1996, 11 Suppl: 153–180.
124. Post RM, Kramlinger KG, Altshuler LL, Ketter T, Denicoff K.: Treatment of rapid cycling bipolar illness. *Psychopharmacol Bul* 1990, 26: 37–47.
125. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikalaukas K.: Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992, 149: 1727–1729.
126. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ.: Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1973a, 28: 337–341.
127. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM.: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973b, 29: 420–425.
128. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Smali JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE.: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41: 1096–1104.
129. Puri BK, Taylor DG, Alcock ME.: Low-dose maintenance clozapine treatment in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Clin Pract* 1995, 49: 333–334.
130. Pużyński S, Kłosiewicz L.: Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 1984, 6: 115–121.
131. Rabheru K, Persad E.: A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1997, 42: 476–484.
132. Rihmer Z, Pestaloty P.: Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999, 22: 667–673.
133. Roy-Byrne PP, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D.: The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 1985, Suppl 317: 1–34.
134. Rush AJ, Rago VW, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP, Suppes T, Miller AL, Trivedi MH, Swann AC, Biggs MM, Shores-Wilson K, Kashner TM, Pigott T, Chiles JA, Gilbert DA, Altshuler KZ.: Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: the Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 1999, 60: 284–291.
135. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP.: The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med Spec Report* 2000, 1–104.
136. Scott J: Using health belief models to understand the efficacy-effectiveness gap for mood stabilizer treatments. *Neuropsychobiology*, 2002, in press
137. Severus WE, Ahrens B, Stoll AL.: Omega-3 fatty acids-the missing link? *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56: 380–381.
138. Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL.: Response to maintenance therapy in bipolar illness. Effect of index episode. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46: 401–405.
139. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K.: Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 1993, 38: 137–139.
140. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW.: Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1998, 18: 38–49.
141. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, Keller MB.: A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997, 58: 95–99.

142. Spina E, Pisani F, Perucca E.: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996, 31: 198–214.
143. Strömgen LS, Boller S.: Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder. *Psychiatr Dev* 1985, 3: 349–367.
144. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tondo L, Tohen M.: Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry* 1993, 1: 131–144.
145. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, Keck PE, Nolen W, Kupka R, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler L, Leverich G, Post RM.: Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J Affect Disord* 1999a, 53: 95–98.
146. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Sachs GS, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP.: Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002, 63: 288–299.
147. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM.: The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001, 67: 45–59.
148. Suppes T, Phillips KA, Judd CR.: Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994, 36: 338–340.
149. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ.: Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999b, 156: 1164–1169.
150. Swoboda E, Conca A, König P, Waanders R, Hansen M.: Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 2001, 43: 23–28.
151. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA.: Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002a, 159: 1011–1017.
152. Tohen M, Bowden C, Calabrese J, Chou JC, Baker RW, Williamson D, Evans AR.: Olanzapine's efficacy for relapse prevention in bipolar disorder: A randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *World J Biol Psychiatry* 2004, 5 suppl 1: 51.
153. Tohen M, Chengappa K, Suppes T.: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium for relapse prevention of bipolar disorder: an 18-month study. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, 18–23 May 2002 Philadelphia PA. 2002b
154. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW.: Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 1263–1271.
155. Tohen M, Marneros A, Bowden C, Calabrese J, Greil W, Koukopoulos A, Belmaker R, Jacobs TG, Robert MAS, Baker RW, Williamson D, Evans AR, Cassano GB.: Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Bipolar Disord* 2002c, 4 Suppl 1: 135.
156. Tondo L, Baldessarini RJ.: Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000, 61 Suppl 9: 97–104.
157. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G.: Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998, 155: 638–645.
158. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Berg PH, Beasley CM.: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *Br J Psychiatry* 1999, 174: 15–22.
159. Tress W, Haag H.: Vergleichende Erfahrungen mit der rezidivprophylaktischen Lithium-Langzeitmedikation bei schizoaffectiven Psychosen. *Nervenarzt* 1979, 50: 524–526.
160. Vanelle JM, Loo H, Galinowski A, de Carvalho W, Bourdel MC, Brochier P, Bouvet O, Brochier T, Olie JP.: Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Ther* 1994, 10: 195–205.

161. Vencovsky E, Soucek K, Kabes J.: Prophylactic effect of dipropylacetamide in patients with bipolar affective disorder. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA (red.) *Anticonvulsants in affective disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam 1984, pp 66–67.
162. Vieta E, Benabarre A, Colom F, Gasto C, Nieto E, Otero A, Vallejo J.: Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997a, 185: 407–409.
163. Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J.: Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997b, 38: 98–101.
164. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, Fernandez A, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C.: Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001, 62: 818–825.
165. Vovin RI, Digilov AG, Skorik AL.: [Preventive treatment of affective psychoses with finlepsin]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova* 1984, 84: 1226–1230.
166. Walden J, Grunze H.: Prospective, randomised study on valproate, lithium, valproate + lithium and lamotrigine in Bipolar I rapid cycling patients. *Proceedings SMRI research Center conference*, Bethesda, MD, November 8, 2002.
167. Walden J, Hesslinger B, van Calker D., Berger M.: Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1996, 29: 193–195.
168. Walden J, Schaerer LO, Schlösser S, Grunze H.: An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar disorders* 2000, 2: 336–339.
169. Yatham LN.: Efficacy and tolerability of risperidone as combination therapy in bipolar mania: Results from a randomised, double-blind study (RIS-INT-46). *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10 Suppl 3: 250.
170. Zarate CA, Tohen M.: Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry* 2004, 161: 169–171.
171. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ.: Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995a, 56: 411–417.
172. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO.: Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995b, 56: 108–112.
173. Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS.: *APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder*. 2002, Electronic Citation <http://www.psych.org/clin res/pg bipolar.cfm>
174. Zis AP, Grof P, Webster M.: The cyclicity of affective disorders and its modification by drugs. *Psychopharmacol* 1980, 16: 47–49.