

Część B:

PODSTAWOWE INFORMACJE I PRZEGLĄD DANYCH EMPIRYCZNYCH

IV. DEFINICJA CHOROBY, PRZEBIEG I EPIDEMIOLOGIA

A. Definicja zaburzeń dwubiegunowych

Według DSM-IV-TR (1), rozpoznanie zaburzeń dwubiegunowych typu I jest możliwe u chorych, którzy przeszli przynajmniej jedną manię (kryteria diagnostyczne epizodu manii są zamieszczone w tab. 2). Część z tych chorych przeżyła wcześniej depresję (tab. 3), u większości wystąpią kolejne epizody manii lub depresji. Mogą występować też hipomanie i stany mieszane (odpowiednio: tab. 4, 5), a także istotne są podprogowe wahania nastroju w okresie pomiędzy fazami choroby. Rozpoznanie zaburzeń dwubiegunowych typu II obejmuje chorych, u których występują wyłącznie epizody depresyjne i hipomaniakalne. Mogą u nich występować także inne stany zaburzeń nastroju, zarówno hipomaniakalne, jak i depresyjne, nie spełniające kryterium czasu trwania zaburzeń dwubiegunowych typu II. W tej sytuacji rozpoznaje się zaburzenia dwubiegunowe nieokreślone. U pacjentów, u których nigdy nie wystąpiła mania, ani epizod mieszany, ani nasilona depresja, ale występowały liczne okresy zaburzeń depresyjnych i hipomaniakalnych przez okres przynajmniej dwóch lat (lub przez rok u dzieci), bez okresów bezobjawowych przekraczających dwa miesiące, można rozpoznać zaburzenia cyklotymiczne. W tabeli 6 zestawiono cechy zaburzeń dwubiegunowych. W klasyfikacji DSM IV-TR wyróżnia się także przebieg, zaburzenia sezonowe, stopień poprawy w okresach pomiędzy fazami oraz przebieg z częstą zmianą faz (*rapid cycling*).

Niektórzy badacze opowiadają się za uwzględnieniem diagnostyki wielowymiarowej w zaburzeniach dwubiegunowych. W takim ujęciu pojawia się pojęcie dwubiegunowości szersze aniżeli uwzględnia to obecna klasyfikacja (149). Na przykład chorych z hipomanią indukowaną lekami przeciwdepresyjnymi traktowano by jako chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi.

B. Przebieg choroby

Zaburzenia dwubiegunowe na ogół przebiegają pod postacią epizodów pojawiających się zmiennie w ciągu całego życia. Pierwsza faza może być manią, hipomanią, epizodem mieszanym lub depresyjnym. Częściej u mężczyzn wystę-

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne epizodu manii^{a)}

-
- A. Utrzymywanie się nieprzerwanie co najmniej przez tydzień (lub dowolnie długo, jeśli konieczna jest hospitalizacja) nieprawidłowego, podwyższonego, ekspansywnego lub drażliwego nastroju.
- B. W okresie zaburzenia nastroju stale obecne muszą być co najmniej trzy z następujących objawów (lub co najmniej cztery, gdy nastrój jest tylko drażliwy):
1. wzmożona samoocena lub postawa wielkościowa
 2. zmniejszona potrzeba snu (np. poczucie wypoczęcia tylko po 3 godzinach snu)
 3. większa niż zwykle rozmowność lub potrzeba ciągłego mówienia
 4. gonitwa myśli lub subiektywne odczuwanie przyśpieszenia toku myślenia
 5. odwracalność uwagi (m.in. przerzutność uwagi pod wpływem nieważnych lub niezwiązanych z tematem bodźców zewnętrznych)
 6. wzmożona aktywność (społeczna, w pracy lub szkole, seksualna) lub pobudzenie psychoruchowe
 7. nadmierne zaangażowanie się w przyjemne lekkomyślne działanie, potencjalnie grożące przykrymi konsekwencjami (np. nie powstrzymywane hulawcze zakupy, nierozważne kontakty seksualne, nierozsądne inwestycje).
- C. Objawy nie spełniają kryteriów epizodu mieszanego.
- D. Zaburzenie nastroju
1. jest tak nasilone, że powoduje zaburzenie w funkcjonowaniu zawodowym, w codziennej aktywności społecznej lub w relacjach z innymi ludźmi
 2. powoduje konieczność hospitalizacji aby zapobiec zagrożeniu dla pacjenta lub innych osób
 3. obejmuje objawy psychotyczne.
- E. Objawy nie są następstwem fizjologicznym stosowania substancji psychoaktywnych (m.in. odurzających leków, innych metod leczenia) ani choroby somatycznej (np. nadczynności tarczycy).
-

^{a)} kryteria za DSM-IV-TR, epizody maniakalne, których przyczyną jest leczenie (stosowanie leków, EW lub leczenie światłem) nie mogą być podstawą do rozpoznania choroby afektywnej dwubiegunowej I typu (CHAD I)

pują jako pierwsze stany manii, ale u obu płci częściej pierwszym epizodem są depresje. U pacjentów nieleczonych w ciągu życia występuje ponad 10 epizodów zaburzeń nastroju, przy czym od 4–5 epizodu stabilizacji ulega czas trwania faz i długość okresu pomiędzy fazami (150). Często okres pomiędzy pierwszym a drugim epizodem jest długi, trwa ponad 4 lata, ale kolejne przerwy pomiędzy epizodami zwykle skracają się. Charakterystyczną cechą tej choroby jest jej zmienność. Dlatego też u każdego pacjenta należy dokładnie ocenić przebieg dotychczasowy choroby, uwzględniając liczbę przebytych epizodów, średnią ich długość, nasilenie objawów, przeciętne okresy przerw pomiędzy fazami, oraz okres, jaki upłynął od ostatniego epizodu. Często pierwsza mania pojawia się po kilkunastu epizodach depresji (34, 151). Dlatego też w rozpoznawaniu zaburzeń afektywnych należy zawsze wziąć pod uwagę możliwość ich dwubiegunowego charakteru. Często jest tak, że pacjenci nie informują o przebytych stanach manii i hipomanii co wiąże się z odroczeniem poprawnego rozpoznania (5, 152–157). Pacjenci, którzy nie wiedzą wiele o zaburzeniach dwubiegunowych, często nie łączą z nimi

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania epizodu dużej depresji^{a)}

-
- A. Co najmniej 5 z wymienionych objawów musi utrzymywać się niemal codziennie przez 2 tygodnie i wpływać na uprzednie funkcjonowanie, jednym z objawów musi być nastrój depresyjny albo utrata zainteresowań lub zadowolenia:
1. obniżony nastrój^{b)} utrzymujący się przez większość dnia relacjonowany przez pacjenta (np. czuje się smutny, przygnębiony, pusty) lub osoby z jego otoczenia (płaczliwy)
 2. obniżenie zainteresowań lub zadowolenia w wielu lub prawie wszystkich aktywnościach w ciągu dnia (albo odczuwane subiektywnie, a także obserwowane przez osoby drugie)
 3. istotna utrata masy ciała nie spowodowana dietą^{c)}, lub przybór masy ciała (np. zmiana o ponad 5% masy ciała w ciągu miesiąca), lub spadek albo wzrost łaknienia
 4. bezsenność lub nadmierna senność
 5. pobudzenie psychoruchowe lub spowolnienie (obserwowane przez innych, a nie tylko subiektywne poczucie niepokoju lub spowolnienia)
 6. zmęczenie lub utrata energii
 7. poczucie mniejszej wartości czy nadmiernej lub nieuzasadnionej winy (może być urojeniowe)^{d)}
 8. obniżenie sprawności myślenia lub koncentracji lub niezdecydowania (wypowiadane subiektywnie lub zauważane przez otoczenie)
 9. nawracające myśli o śmierci (ale nie lęk przed śmiercią), nawracające myśli samobójcze, także bez tendencji lub dokonana próba albo plan dokonania samobójstwa.
- B. Objawy nie spełniają kryteriów epizodu mieszanego.
- C. Objawy powodują istotne upośledzenie lub zaburzenie funkcjonowania społecznego, zawodowego lub w innych ważnych dziedzinach.
- D. Objawy nie są skutkiem fizjologicznym zażycia substancji (np. odurzających, leków) ani choroby somatycznej (np. niedoczynności tarczycy).
- E. Objawy nie są spowodowane utratą (np. ukochanego) i utrzymują się dłużej niż 2 miesiące lub znacznie upośledzają funkcjonowanie, istnieje chorobowe zaabsorbowanie poczuciem mniejszej wartości, myślami samobójczymi, objawy psychotyczne lub spowolnienie psychoruchowe.
-

^{a)} za DSM-IV-TR, obecność urojeń niezgodnych z nastrojem, omamów i objawów, które mogą wynikać z chorób somatycznych, nie pozwala na rozpoznanie dużej depresji

^{b)} u dzieci i młodzieży nastrój może być drażliwy

^{c)} u dzieci wystarcza brak oczekiwanego przyrostu masy ciała

^{d)} objawy wykraczające poza zwykle stawiane sobie zarzuty lub poczucie winy z powodu choroby

objawów dysforii i hipomanii. Dlatego należy wprost pytać o wcześniej przebyte epizody, ponieważ może mieć to istotne znaczenie co do wyboru sposobu leczenia. Należy także pytać o występowanie u krewnych pacjentów zaburzeń afektywnych (łącznie z maniami i hipomaniami). Przy przeprowadzeniu wywiadu rodzinnego przydatna jest konsultacja z bliskimi pacjenta w celu określenia przebytych przez niego wcześniej epizodów zaburzeń afektywnych.

Do innych cech ważnych przy rozpoznawaniu oraz planowaniu leczenia należy nadużywanie przez pacjentów substancji psychoaktywnych, ryzykownych zachowań, obecność objawów psychotycznych, ryzyko samobójstwa oraz nadużywanie siły wobec innych osób lub agresja w stosunku do przedmiotów (41).

W grupie pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi odsetek samobójstw jest duży. Około 10–15% chorych dwubiegunowych typu I ginie śmiercią samobójczą.

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne epizodu hipomanii^{a)}

-
- A. Wyraźnie odgraniczony w czasie okres trwającego co najmniej 4 dni stale podwyższonego nastroju, wyraźnie nieprawidłowego dla danej osoby.
- B. W okresie zaburzeń nastroju co najmniej 3 z wymienionych cech (lub co najmniej 4 u osób z nastrojem drażliwym) i muszą być stale obecne i wyraźnie nasilone:
1. wzmożona samoocena lub postawa wielkościowa
 2. zmniejszona potrzeba snu (np. poczucie wypoczęcia po 3 godzinach snu)
 3. większa niż zwykle rozmowność lub potrzeba ciągłego mówienia
 4. gonitwa myśli lub subiektywne odczuwane przyśpieszenie toku myślenia
 5. odwracalność uwagi (m.in. przerzutność uwagi pod wpływem nieważnych i niezwiązanych z tematem bodźców zewnętrznych)
 6. zwiększenie działalności celowej (społecznej, zawodowej, szkolnej lub seksualnej) lub pobudzenie psychoruchowe
 7. nadmierne angażowanie się w przyjemne lekkomyślne działania potencjalnie grożące przykrymi konsekwencjami (np. niepowstrzymane hulawcze zakupy, nierozważne kontakty seksualne, nierozsądne inwestycje).
- C. Epizod wiąże się z jednoznaczną zmianą funkcjonowania, odmiennego od zachowań w okresie bezobjawowym.
- D. Zaburzenie nastroju i zmiana funkcjonowania są dostrzegane przez otoczenie.
- E. Epizod 1. nie jest nasilony w takim stopniu, aby powodować znaczne zaburzenia funkcjonowania społecznego lub zawodowego,
2. nie powoduje konieczności hospitalizacji i 3. nie zawiera objawów psychiatrycznych.
- F. Objawy nie są następstwem fizjologicznym stosowania substancji psychoaktywnych (np. odurzających leków lub innych metod leczenia), ani choroby somatycznej (np. nadczynności tarczycy).
-

^{a)} za DSM-IV-TR, epizody hipomanii, których przyczyną jest leczenie przeciwdepresyjne (np. leki, EW, leczenie światłem) nie mogą być podstawą do rozpoznania zaburzeń dwubiegunowych typu II (CHAD II)

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne epizodu mieszanego^{a)}

-
- A. Spełnione są kryteria zarówno epizodu manii, jak i dużej depresji (za wyjątkiem kryterium czasu trwania zaburzeń) niemal codziennie przez tydzień.
- B. Zaburzenie nastroju
1. jest tak nasilone, że powoduje znaczne upośledzenie funkcjonowania zawodowego, codziennej aktywności lub relacji z innymi ludźmi
 2. powodują konieczność hospitalizacji aby zapobiec spowodowaniu szkód u osoby chorej lub u innych osób
 3. występują objawy psychiatryczne.
- C. Objawy nie są następstwem fizjologicznym stosowania substancji psychoaktywnych (np. odurzających, leków lub innych metod leczenia) ani choroby somatycznej (np. nadczynności tarczycy).
-

^{a)} kryteria za DSM-IV-TR; epizod mieszany spowodowany leczeniem przeciwdepresyjnym (m.in. lekami, elektrowstrząsami, leczeniem światłem) nie jest podstawą do rozpoznania zaburzenia dwubiegunowego typu I

Tabela 6. Podsumowanie kryteriów diagnostycznych zespołów afektywnych w zaburzeniach dwubiegunowych według DSM-IV-TR

Choroba	Kryteria zaburzeń maniakalnych	Kryteria zaburzeń depresyjnych
Duża depresja	Brak w wywiadzie manii lub hipomanii	W wywiadzie epizody dużej depresji (jeden lub kilka)
Dystymia (przewlekła subdepresja)	Brak w wywiadzie manii lub hipomanii	Obniżenie nastroju przez większą część czasu w ciągu co najmniej dwóch lat (nie spełniające kryteriów dużej depresji).
Zaburzenia dwubiegunowe typu I	W wywiadzie epizody maniakalne lub mieszane	Typowe epizody depresji dużej (niekonieczne do postawienia rozpoznania)
Zaburzenia dwubiegunowe typu II	Brak epizodów nasilonej manii i mieszanych – jeden lub więcej epizodów hipomanii	W wywiadzie epizody dużej depresji
Cyklotymia	Obecność w ciągu co najmniej dwóch lat licznych okresów hipomanii	Liczne okresy depresji nie spełniające kryteriów dużej depresji
Zaburzenia dwubiegunowe inaczej nieokreślone	Obecne objawy manii, ale nie spełniające kryteriów bipolar I, bipolar II ani zaburzeń cyklotymicznych	Nie są niezbędne do rozpoznania.

Większe prawdopodobieństwo samobójstwa wiąże się ze stanami depresyjnymi i mieszanymi (8–13). Ryzyko samobójstwa zmniejsza farmakoterapia (56, 60, 153). Wykazano w katamniezie 11-letniej u 103 pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi leczonych litem, że wskaźnik umieralności był niższy niż oczekiwany w tej grupie wieku i płci (154).

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe w istotny sposób wpływają na stosunki chorych z małżonkami, partnerami, dziećmi i innymi członkami rodziny, a także na ich pracę zawodową i inne aspekty życia. Nawet w okresie wyrównanego nastroju chorzy ci mogą mieć znaczne trudności w funkcjonowaniu społecznym, a często też utrzymują się szczątkowe objawy depresyjne lub hipomaniakalne. Ocenia się, że około 60% osób z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych typu I cierpi z powodu przewlekłe utrzymujących się problemów interpersonalnych, trudności zawodowych i objawów w nasileniu subklinicznym pomiędzy okresami nawrotów (13, 33, 34, 158–164). Istotnie wyższy jest także wskaźnik rozwodów wśród pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, przekraczający dwa do trzech razy wskaźniki (152). Także i status zawodowy chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi jest dwa razy częściej gorszy niż u ludzi z grupy kontrolnej (152). Dla planu leczenia znaczenie ma także szereg innych czynników, takich jak, zdolność pacjentów do samoobsługi, stopień wyczerpania lub niesprawności, posiadanie lub planowanie posiadania dzieci, wsparcie ze strony rodziny i przyjaciół, warunki mieszkaniowe i finansowe.

C. Epidemiologia

Zaburzenia dwubiegunowe typu I dotyczą około 0,8% ludzi dorosłych (dane wahają się od 0,4% do 1,6%). Częstość występowania tych zaburzeń nie wiąże się z różnicami kulturowymi ani etnicznymi (165). Zaburzenia dwubiegunowe typu II występują u około 0,5% populacji (156).

Chociaż choroba dwubiegunowa typu II częściej występuje u kobiet (81), to zaburzenia typu I jednakowo często występują u kobiet i mężczyzn. Prawdopodobnie te odsetki występowania są zaniżone. Wynika to stąd, że przyjmowane są różne kryteria rozpoznawania zaburzeń afektywnych, często szersze niż wymagane przez DSM-IV-TR (166).

Badanie epidemiologiczne (ECA Epidemiologic Catchment Area) wykazało, że średni wiek pojawienia się zaburzeń dwubiegunowych wynosi 21 lat (6). W przedziałach pięcioletnich największa częstość występowania zachorowania przypada pomiędzy 15 a 19 rokiem życia, a następnie pomiędzy 20 a 24 rokiem życia.

Często pomiędzy początkiem choroby a podjęciem pierwszego leczenia lub pierwszą hospitalizacją mija 5 do 10 lat (34, 151). Niedostatecznie udokumentowano pojawianie się manii w wieku przed 15 rokiem życia (167). W tej grupie wiekowej trudno jest rozpoznać zaburzenia dwubiegunowe ze względu na atypowy obraz zaburzeń i obecność zespołu nadpobudliwości (ADHD) (13, 157–163). Dlatego też nadal rzeczywisty wiek początku zaburzeń dwubiegunowych nie jest dokładnie poznany i być może jest niższy, ponieważ niejasny jest pogląd na temat obrazu tych objawów u dzieci. W poznaniu prawdziwego wieku zachorowania we wczesnym okresie pomocne mogą być badania potomstwa chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi.

Rzadziej wystąpienie manii po 60 roku życia wiąże się z występowaniem w rodzinie chorego zaburzeń dwubiegunowych, częściej zaś z zaburzeniami somatycznymi, łącznie z udarem i innymi organicznymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego (34, 155, 168).

Dane epidemiologiczne oraz z badań nad bliźniętami wskazują na istotny czynnik dziedziczenia w zaburzeniach dwubiegunowych (164, 169). U krewnych pierwszego stopnia z zaburzeniami dwubiegunowymi znacznie częściej występują zaburzenia nastroju, niż u krewnych osób zdrowych.

Sposób dziedziczenia nie jest dokładnie poznany. W praktyce klinicznej istotny jest wywiad, co do występowania zaburzeń nastroju w rodzinie, szczególnie dwubiegunowych, wskazujący na możliwość istnienia choroby afektywnej u pacjentów, u których występują objawy psychotyczne. Znaczenie czynników stresowych, zwłaszcza we wczesnej fazie choroby, także nie jest dostatecznie poznane. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że mogą one mieć wpływ na nasilenie i przebieg choroby (170–172). Podobnie, jak i wydarzenia stresujące także zmiany modelu sen–czuwanie oraz nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych mogą wpływać na przebieg choroby i wydłużać okresy zaburzeń (26, 71, 73, 173–175).

V. PRZEGLĄD I PODSUMOWANIE DOSTĘPNYCH DANYCH EMPIRYCZNYCH

A. Leczenie biologiczne w okresie manii i stanów mieszanych

Głównym celem leczenia w stanach manii i mieszanych jest opanowanie objawów niezbędne do normalnego funkcjonowania społecznego. Szybkie opanowywanie zaburzeń, takich, jak pobudzenie i agresja, może mieć szczególne znaczenie dla bezpieczeństwa pacjenta i innych ludzi.

1. *Sole litu*

Sole litu są stosowane w leczeniu manii w chorobie dwubiegunowej od ponad 50 lat. W pięciu badaniach wykazano przewagę działania litu nad placebo (176–180). Dane uzyskane z tych badań wskazują na przynajmniej częściową redukcję objawów maniakałnych u 87 (70%) ze 124 osób leczonych litem. Jednak za wiarygodne można uznać tylko wyniki jednego z tych badań (180), ponieważ w trzech badaniach (176–179) stosowano próbę krzyżową, a w dwóch badaniach (177–178) nie dobierano pacjentów w sposób losowy, oraz kryteria diagnostyczne włączania do badania były zróżnicowane. W jedynej próbie równoległej z grupą kontrolną z placebo, w której porównywano lit do kwasu walproinowego, wykazano podobną skuteczność obu leków (180). W badaniach porównujących lit do innych leków wykazano porównywalną skuteczność z karbamazepiną (181, 182), risperidonem (183), olanzapiną (184), chlorpromazyną i innymi klasycznymi lekami neuroleptycznymi (185–190). Wśród tych badań jedynie trzy (185, 186, 189) objęły dostatecznie dużą liczbę badanych. W badaniach otwartych (191–194) oraz w badaniach z losowym doбором chorych, porównujących wyniki leczenia litu z lekami referencyjnymi (195–197) wykazano, że lit jest skuteczny w „czystych” maniach z podwyższonym nastrojem, ale gorsze wyniki przynosi w stanach mieszanych.

a) Objawy niepożądane

Działania niepożądane występują u 75% leczonych litem (41, 198). Większość z nich jest nieznacznie nasiloną i może ustąpić po zmniejszeniu dawki lub zmianie sposobu podawania litu. Na przykład Schou (199) wykazał redukcję objawów niepożądanych o 30% podczas stosowania litu przy stężeniu we krwi 0,68 mEq/l w porównaniu z pacjentami, u których stężenie wynosiło 0,85 mEq/l. Jeśli działania niepożądane występują w okresie maksymalnego stężenia leku we krwi (jak np. drżenia pojawiające się w ciągu 1–2 godzin po zażyciu leku) można je zredukować lub wyeliminować stosując preparat litu wolno uwalniający się lub pojedynczą dawkę przed snem.

Działania niepożądane litu, które zależą od dawki, to: poliuria, nadmierne pragnienie, przyrost masy ciała, zaburzenia poznawcze (np. ospałość, zaburzenia pamięci, koncentracji, dezorientacja, spowolnienie myślenia), drżenia, sedacja lub letarg, zaburzenia koordynacji, zaburzenia koordynacji, zaburzenia żołądkowo-

-jelitowe (np. nudności, wymioty, dyspepsja, biegunka), wypadanie włosów, nieznaczna leukocytoza, wysypki i obrzęk (200). Utrzymujące się objawy niepożądane pomimo zmiany dawki leku można opanować po dołączeniu leków objawowych (np. w przypadku drżeń antagonistów receptorów beta-adrenergicznych, w przypadku poliurii, nadmiernego pragnienia lub obrzęków diuretyków, w trądziku przez miejscowe stosowanie preparatów z antybiotykami lub maści retynowej – z witaminą A). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe można opanować zalecając przyjmowanie litu wraz z posiłkami lub zmieniając rodzaj preparatu (np. na cytrynian litu).

Lit może spowodować nienasilone zmiany w EKG związane z zaburzeniami repolaryzacji. Rzadziej podczas leczenia litem dochodzi do zaburzeń przewodnictwa. Kazuistyki opisywały inne zmiany w EKG łącznie z nasileniem istniejących już arytmii, oraz pojawianiem się arytmii (201).

Najczęstszym działaniem litu na nerki jest upośledzanie zagęszczania związane z obniżeniem reakcji na ADH, co przejawia się poliurią, nadmiernym pragnieniem (202, 203). Poliuria występująca we wczesnym okresie leczenia litem może się cofnąć, ale może także utrzymywać się przewlekłe (w nasileniu od łagodnego do poważnej moczówki nerkopochodnej). Nienasiloną poliurię można opanować stosując jednorazową dawkę litu wieczorem. Jeśli utrzymuje się poliuria, niezbędne jest przyjmowanie dostatecznej ilości płynów oraz stosowanie najmniejszej skutecznej dawki litu. Jeśli to nie przyniesie poprawy, można stosować tiazydy np. (hydrochlorotiazyd w dawce 50 mg/dobę). W tej sytuacji niezbędna jest redukcja (zwykle o połowę) dawki litu w związku z wpływem tiazydów na zwiększenie wchłaniania leku (198). Niezbędne jest także kontrolowanie stężenia potasu i jego komplementacja. Istnieją prace wskazujące na to, że skuteczny w leczeniu poliurii i polidypsji jest amilorid, lek odwadniający oszczędzający potas (203). Lek ten nie zmienia poziomu litu, stosuje się go początkowo 2 × dziennie 5 mg, ewentualnie później do 2 × dziennie po 10 mg (204).

U 5–35% leczonych litem pojawia się niedoczynność tarczycy. Częściej zdarza się u kobiet, zazwyczaj pojawia się po 6–18 miesiącach leczenia, częściej w przebiegu *rapid cycling* (41, 80, 198, 205). Niedoczynność tarczycy po licie nie zawsze jest wskazaniem do przerwania stosowania leku i można ją wyrównać podawaniem lewotyroksyny (198, 205). U pacjentów z niedoczynnością tarczycy często istnieją zaburzenia afektywne z szybką zmianą faz i ryzyko wystąpienia nasilonej depresji po odstawieniu leku. Jeżeli stwierdza się objawy niedoczynności tarczycy należy rozważyć, w zależności od sytuacji, stosowanie hormonów tarczycy lub przerwanie stosowania litu, ewentualnie oba te działania łącznie (206–208). Może zdarzyć się także podczas leczenia litem niedoczynność przynależności (209–211).

Opisano także wystąpienie lub nasilenie łuszczycy podczas stosowania litu (212). Niekiedy wdrożenie odpowiedniego leczenia dermatologicznego lub redukcja dawek przynosi poprawę. Czasem jednak łuszczycza ustępuje dopiero po odstawieniu litu. U tych chorych okresowo występowały nasilone zmiany trądzikowe, nie ustępujące po lekach dermatologicznych i wymagające odstawienia litu (212). Bardziej powszechne są zmiany trądzikowe nienasilone występujące w czasie leczenia litem, i dobrze reagujące na leki dermatologiczne (198).

U 10–20% pacjentów bardzo długo leczonych litem (ponad 10 lat) występują morfologiczne zmiany w nerkach, zwykle zwłóknienie śródmiąższowe, niekiedy stwardnienie kłębuszków. Mogą one mieć związek z upośledzeniem wchłaniania zwrotnego wody, ale nie wiążą się z obniżeniem przesączania kłębuszkowego ani z wystąpieniem niewydolności nerek (41, 198, 213–216). Chociaż nie potwierdzono, aby lit powodował niewydolność nerek, w licznych kazuistykach donoszono o przypadkach niewydolności nerek prawdopodobnie związanych z leczeniem litem (215, 217, 218). Ponadto u niewielkiej części leczonych litem przez ponad 10 lat występuje zwiększenie stężenie kreatyniny (215, 218).

b) Zatrucie/przedawkowanie

Objawy toksyczne występują szczególnie przy dużym stężeniu litu we krwi (219), przekraczającym 1,5 mEq/l. Stężenie przekraczające 2,0 mEq/l jest uważane za zagrażające życiu. U wielu pacjentów zakres dawek, u których pożądane działanie przeważa nad objawami ubocznymi jest wąski, toteż nieznaczna zmiana stężenia litu może prowadzić do wystąpienia objawów zatrucia. U pacjentów w starszym wieku objawy niepożądane mogą wystąpić przy niższym stężeniu litu, a okno terapeutyczne jest węższe (138).

Do objawów wczesnych intoksykacji (przy stężeniu powyżej 1,5 mEq/l) należy nasilone drżenie, senność, biegunka, zamazanie widzenia, zawroty głowy, dezorientacja i podwyższenie odruchów ścięgnistych. Przy stężeniu litu powyżej 2,5 mEq/l mogą wystąpić poważne powikłania neurologiczne, napady drgawkowe, śpiączka, zaburzenia rytmu serca i trwałe uszkodzenie neurologiczne. Z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych koreluje stężenie litu we krwi oraz czas jego utrzymywania się (219). Toteż konieczne jest szybkie działanie. W czasie leczenia zatrucia może u pacjenta dochodzić do wtórnego wzrostu stężenia litu, toteż niezbędne jest ponawianie kontroli stężenia litu u chorych z objawami zatrucia. Niezbędne jest wyrównanie elektrolitów, nawodnienie, powinno się podjąć działania zabezpieczające przed dalszym wchłanianiem leku (np. płukanie żołądka, prowokacja wymiotów). Niezawodną metodą szybkiego usunięcia litu z organizmu jest hemodializa, jest ona bardziej skuteczna niż dializa otrzewnowa (220). Nie ma dokładnie sprecyzowanych kryteriów do stosowania hemodializy, toteż decyzję należy podjąć biorąc pod uwagę zarówno stężenie litu we krwi, jak i stan kliniczny pacjenta (219, 221). Jeżeli stężenie litu we krwi wynosi poniżej 2,5 mEq/l zwykle hemodializa nie jest niezbędna. Inaczej ocenia się potrzebę hemodializy u pacjentów po ostrym przedawkowaniu, a inaczej, jeśli chorzy, którzy przedawkowali lit byli nim uprzednio długotrwale leczeni. W jednorazowym przedawkowaniu zwykle stosuje się hemodializę jeśli stężenie litu wynosi powyżej 6–8 mEq/l, natomiast u chorych uprzednio długotrwale leczonych przy stężeniu przekraczającym 4 mEq/l. Stosuje się także hemodializę przy niższych stężeniach litu we krwi u pacjentów z chorobami somatycznymi (np. serca, nerek). Bez względu na stężenie litu w surowicy hemodializa jest na ogół wskazana u pacjentów w pogarszającym się stanie klinicznym, albo z poważnymi objawami zatrucia, takimi, jak śpiączka, drgawki, zaburzenia krążenia lub oddechu (219–221). Ponieważ po

wstępnej hemodializie może ponownie dojść do zwiększenia stężenia litu we krwi, może zająć potrzeba powtórnej hemodializy (219, 221). W przypadku przedawkowania preparatów litu z opóźnionym uwalnianiem, możliwe jest wystąpienie zatrucia długotrwałego (223, 224). Powinno się to wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu hemodializy (219).

c) Prowadzenie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia litem należy ocenić stan somatyczny pacjenta (zwłaszcza funkcje nerek, tarczycę, ekg). Należy się upewnić, czy pacjentka nie jest w ciąży, zebrać wywiad dotyczący chorób skóry. Pacjentowi należy udzielić informacji na temat objawów niepożądanych litu, potrzeby unikania ograniczenia soli w diecie, a także leków wchodzących w interakcje i zwiększających stężenie litu we krwi (np. diuretyków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, inhibitorów cyklicznej oksygenazy-2, niesterydowych leków przeciwzapalnych). Pacjentów należy ostrzec, zwłaszcza jeśli cierpią na moczówkę prostą, że z powodu odwodnienia wywołanego przegrzaniem, dysfunkcją żołądkowo-jelitową albo niedostatecznym spożyciem płynów może dojść do zatrucia litem.

Zalecane badania laboratoryjne są przydatne zarówno do określenia dawki litu, jak też i ewentualnego dodatkowego leczenia. Należy wykonać podstawowe badania (ekg, liczba krwinek), testy związane z przeciwwskazaniami do leczenia (np. ciąża, stężenie hormonu stymulującego tarczycę), oraz badania wskazujące na konieczność ewentualnego szczególnego dawkowania (np. poziom kreatyniny). W związku z czym przed rozpoczęciem leczenia należy zebrać dokładny wywiad chorobowy, przeprowadzić badanie stanu somatycznego, wykonać badanie stężenia kreatyniny, BUN, test ciążowy, ocenę funkcji tarczycy oraz u pacjentów po 40 roku życia badanie ekg. Niektórzy eksperci sugerują potrzebę badania całkowitej liczby ciałek krwi. Lit przeważnie podaje się początkowo w małych dawkach, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych (np. 300 mg dwukrotnie lub jeszcze mniejsza dawka w zależności od wieku i masy ciała), następnie dawkę się stopniowo zwiększa (na ogół do stężenia w surowicy krwi 0,5–1,2 mEq/l) w zależności od reakcji terapeutycznej i objawów ubocznych (225). Stężenie litu należy sprawdzać po każdym zwiększeniu dawki. Stałe stężenie we krwi jest osiągane po około 5 dniach od ustalenia dawki, może jednak zachodzić potrzeba wcześniejszego badania jeśli niezbędne jest szybsze zwiększanie dawek (np. w aktywnym leczeniu nasilonej manii) lub gdy istnieje podejrzenie zatrucia. W okresie gdy poziomy są bliskie górnej granicy poziomu terapeutycznego (tj. $\geq 1,0$ mEq/l), należy je sprawdzać częściej po każdym zwiększeniu dawki w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia objawów toksycznych.

Niekiedy w profilaktyce stosuje się duże dawki, podobne do tych, które stosuje się w aktywnej fazie terapii. W badaniu kontrolowanym Gelenberg i in. (225) wykazali, że losowo dobrani pacjenci, którzy przyjmowali „małą” dawkę litu (powodującą stężenie 0,4–0,6 mEq/l) mieli mniej objawów niepożądanych ale więcej epizodów choroby aniżeli leczeni dawką „standardową” (powodującą stężenie litu 0,8–1,0 mEq/l). Poziom litu u pacjentów, u których stosuje się małe

dawki, niekiedy dramatycznie spada w porównaniu z początkowym stężeniem, co może wiązać się z większym ryzykiem nawrotów. Uważa się, że w leczeniu profilaktycznym skuteczna dawka litu to taka, która powoduje stężenie 0,6–0,8 mEq/l, chociaż nie zostało to eksperymentalnie potwierdzone (226). Być może stosowanie większych dawek, chociaż wiąże się z bardziej nasilonymi objawami niepożądanymi, lepiej działa profilaktycznie. Optymalna dawka u poszczególnych pacjentów jest różna. Podobnie indywidualna jest reakcja na stosowanie jednej dawki w ciągu doby (albo wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia objawów niepożądanych albo na nie nie wpływa).

Stan kliniczny pacjentów leczonych litem wymaga ciągłego monitorowania. Częstość kontroli zależy od stanu klinicznego, ale z reguły nie powinna być rzadsza niż co pół roku u pacjentów w stanie ustabilizowanym. Optymalna częstość kontrolowania stężenia litu zależy od stabilności poziomów w ciągu leczenia oraz od oceny, czy można pacjentowi ufać, że będzie postrzegał objawy i informował o nich.

Funkcje nerek powinny być kontrolowane co 2–3 miesiące w ciągu pół roku leczenia, a tarczycy raz lub 2 razy w tym okresie. W późniejszym czasie funkcje nerek i tarczycy należy kontrolować co pół roku (do roku) u pacjentów w stanie ustabilizowanym, oraz gdy dojdzie do zmiany stanu pacjenta, wystąpią nowe objawy somatyczne lub psychopatologiczne (198, 214).

2. Kwas walproinowy i jego pochodne

Kwas walproinowy i jego sól sodową badano w czterech grupach chorych losowo dobranych w porównaniu z placebo: przeprowadzono dwie małe próby krzyżowe (227, 228) i dwie próby z leczeniem równoległym (180, 229). Wszystkie badania potwierdziły przewagę skuteczności kwasu walproinowego nad placebo przy reakcji terapeutycznej u 48% do 53% pacjentów. Wtórne analizy danych (150, 197) w największej badanej próbie (180) sugerują, że u pacjentów z mieszanymi epizodami (z istotną komponentą depresyjną) oraz z wielokrotnymi przebytymi epizodami zmian nastroju korzystniejsze jest stosowanie kwasu walproinowego, niż litu. W badaniu dodatkowym przeprowadzonym w grupach chorych losowo dobranych wykazano większą skuteczność kwasu walproinowego niż litu u pacjentów w zespołach mieszanych (195). W badaniach porównujących skuteczność neuroleptyków i kwasu walproinowego w ostrej manii wykazano podobną skuteczność do haloperidolu (w próbie otwartej – 230) oraz do olanzapiny w grupie losowo dobranych chorych, zarówno w redukcji objawów maniakałnych, jak i psychotycznych (231). W kolejnym badaniu (232) wykazano przewagę olanzapiny nad kwasem walproinowym pod względem redukcji objawów maniakałnych oraz odsetka remisji.

a) Objawy niepożądane

Na początku leczenia powszechnie występuje nienasilona sedacja, i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, związane z podwyższaniem dawek. Kwas walproinowy charakteryzuje szerokie okno terapeutyczne. Rzadko zdarzają się przypadkowe przedawkowania, przy znacznym przedawkowaniu kwas walproinowy jest bezpiecz-

niejszy niż lit. Niekiedy może jednak wywołać objawy zagrażające życiu, toteż pacjentowi powinni niezwłocznie informować nawet o nienasilonych objawach niepożądanych. Do częstych objawów niepożądanych związanych z dawką zalicza się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, (np. brak łaknienia, nudności, dyspepsja, wymioty, biegunka), nieznaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, osteoporozę (233, 234), drżenia, sedację. U pacjentów z przebyłą lub aktualną chorobą wątroby istnieje większe ryzyko hepatotoksyczności (235). Niekiedy może wystąpić bez objawów klinicznych leukopenia i małopłytkowość, które ustępują po odstawieniu leku. Do uciążliwych objawów niepożądanych należy wypadanie włosów (236, 237), zwiększone łaknienie oraz przyrost masy ciała. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe można złagodzić zmniejszając dawkę leku, zmieniając preparat (np. z kwasu walproinowego na walproinian sodu), albo podawaniem antagonisty receptorów H₂ (np. famotydyny lub cymetydyny) (238–242). Drżenia można opanować przez zmniejszenie dawki leku lub równoczesne stosowanie antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. W przypadku łagodnej leukopenii (liczba krwinek białych >3000 w mm³ i granulocytów wielojądrzastych <1500 w mm³) zaburzenia zwykle ustępują po zmniejszaniu dawki lub po zaprzestaniu leczenia. Także w przypadku małopłytkowości, w większości przypadków ustępuje ona po zredukowaniu dawki kwasu walproinowego. Jednak opisano także cięższe przypadki trombocytopenii (243).

Niezupełnie wyjaśniony jest związek stosowania kwasu walproinowego i występowania wielorakich cyst jajników (244–246). Mnogie torbiele jajników lub hyperandrogenizm opisano u 80% kobiet w wieku poniżej 20 roku życia długotrwale leczonych kwasem walproinowym z powodu padaczki (247). Także w innych badaniach stwierdzono częstsze torbiele u kobiet leczonych z powodu padaczki (244–246). W opisanych przypadkach nie badano jednak kobiet przed, ani po wystąpieniu padaczki, ani przed rozpoczęciem leczenia kwasem walproinowym (246). Niezależnie od stosowanego leczenia zespół ten występuje częściej u kobiet chorych na padaczkę, niż u pacjentek z zaburzeniami dwubiegunowymi. Konieczna jest ocena występowania tych zaburzeń u kobiet dotychczas nieleczonych i po rozpoczęciu stosowania kwasu walproinowego (246). Ponieważ jednak ryzyko wystąpienia tych powikłań nie jest znane, należy pamiętać, że istnieje możliwość tego powikłania w okresie leczenia kwasem walproinowym, toteż pacjentki wymagają kontroli w tym kierunku (244).

Potencjalnie zagrażają śmiercią reakcje nadwrażliwości do których wlicza się ostrą niewydolność wątroby, krwotoczne zapalenie trzustki, oraz agranulocytozę. Toteż pacjentów leczonych kwasem walproinowym należy poinformować aby skontaktowali się z lekarzem jeśli tylko pojawią się objawy, które mogą sugerować wystąpienie tych powikłań.

b) Zatrucie/przedawkowanie

Dzięki szerokiemu oknu terapeutycznemu, przypadkowe przedawkowanie kwasu walproinowego zdarza się rzadko (248). Po przyjęciu zwiększonej dawki występuje senność, może pojawić się blok serca i śpiączka. Donoszono o zgonach. W leczeniu przedawkowania można stosować hemodializę (249, 250).

c) Prowadzenie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem walproinowym należy zebrać dokładny wywiad, zwracając szczególną uwagę na przebyte zaburzenia hematologiczne, krwawienia i choroby wątroby. Należy wykonać przed leczeniem testy wątrobowe oraz badanie hematologiczne. Liczne otwarte badania (230, 251–253) i jedna próba kontrolowana z doborem losowym badanych wykazały, że początkowa dawka kwasu walproinowego wynosi 20–30 mg/kg wagi w ciągu doby u chorych hospitalizowanych. Takie dawkowanie jest dobrze tolerowane i być może skuteczniejsze, niż stopniowe, powolne zwiększanie dawki (254). Po osiągnięciu zamierzonego stężenia kwasu walproinowego we krwi dawkę dostosowuje się tak, aby uzyskać poziom mieszczący się w granicach od 50–125 µg/ml.

U pacjentów ambulatoryjnych, w podeszłym wieku, a także u chorych hipomaniakalnych albo w wyrównanym nastroju, można kwas walproinowy wprowadzać stopniowo od niskich dawek, co zapobiega wystąpieniu objawów z przewodu pokarmowego i neurologicznych. Generalnie rozpoczyna się leczenie od stosowania 250 mg dwa razy dziennie i dawkę podnosi się co kilka dni, w zależności od tolerancji (204).

W zależności od reakcji terapeutycznej i objawów niepożądanych dawkę można zwiększać o 250–500 mg w ciągu dnia, co kilka dni, do osiągnięcia stężenia kwasu walproinowego w granicach 50–125 µg/ml, przy czym maksymalną dawką dzienną u chorych dorosłych jest 60 mg/kg dziennie (250). W stanie ustabilizowanym, lek stosuje się raz, lub dwa razy dziennie. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu pozwalają na stosowanie leku raz dziennie. Biodostępność ich jest około 15% niższa niż preparatów klasycznych (co wiąże się z potrzebą stosowania nieco wyższych dawek), natomiast objawy uboczne są z reguły słabiej nasilone (255). Oceny skuteczności tych preparatów u chorych afektywnych dokonano dotychczas tylko w badaniach otwartych (255–257).

Wystąpienie leukopenii, małopłytkowości i podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, którym nie towarzyszą objawy kliniczne nie wiąże się z zagrożeniem życia. Pacjenci powinni być dokładnie poinformowani o objawach zaburzeń funkcji wątroby oraz hematologicznych, a także o konieczności informowania lekarza o ich pojawieniu się.

Niektórzy autorzy na podstawie danych dotyczących chorych na padaczkę, leczonych długotrwale kwasem walproinowym wnioskuja, że rutynowa ocena funkcji wątroby i obrazu krwi nie jest niezbędna (258). Niemniej jednak większość psychiatrów wykonuje badania funkcji wątroby i hematologiczne co najmniej co pół roku u pacjentów w ustabilizowanym stanie psychicznym (252, 259, 260). Częściej należy wykonywać badania u pacjentów, którzy nie są w stanie rzetelnie informować o objawach niepożądanych lub zatruciach.

Należy pamiętać o potencjalnym ryzyku interakcji kwasu walproinowego z innymi lekami (261). Kwas walproinowy wypiera leki z ich miejsc wiązania z białkiem. Poza tym hamuje metabolizm lamotryginy i ponad dwukrotnie zwiększa jej okres półtrwania, co wiąże się z metabolizmem przy udziale glukuronidazy (262, 263). Toteż u pacjentów przyjmujących kwas walproinowy dołączając lamotryginę należy zaczynać od dawki o połowę niższej niż w monoterapii lamotryginą.

3. Karbamazepina

Aczkolwiek przeprowadzono wiele badań skuteczności karbamazepiny w leczeniu ostrej manii w chorobie dwubiegunowej, interpretacja wyników wielu z tych badań jest trudna, ze względu na rozbieżne wyniki lub stosowanie w części badań także innych leków (264). W jedynym badaniu z losowym doбором pacjentów, w próbie naprzemiennej (265) wykazano przewagę działania karbamazepiny nad placebo. W grupie 30 chorych hospitalizowanych w manii (266), karbamazepina działała słabiej i wymagała częściej stosowania dodatkowych leków, niż kwas walproinowy (próba z doбором losowym, ślepa, równoległa). W dwóch badaniach z doбором losowym wykazano porównywalne działanie karbamazepiny i litu (181, 182), oraz w dwóch innych randomizowanych badaniach (267, 268) wykazano podobne działanie karbamazepiny i chlorpromazyny.

a) Objawy niepożądane

Stosowanie karbamazepiny wiąże się potencjalnie z poważnymi działaniami niepożądanymi (258, 269, 270).

Objawy niepożądane występują u około połowy pacjentów przyjmujących karbamazepinę. Najczęstszymi objawami związanymi z wysokością dawki są objawy neurologiczne takie jak: podwójne, nieostre widzenie, znużenie, nudności i ataksja. Objawy te są z reguły przemijające i często znikają po zmniejszeniu dawki leku. Częściej występować mogą u pacjentów w podeszłym wieku. Do rzadziej występujących objawów niepożądanych należą wysypki skórne (271), łagodna leukopenia, małopłytkowość, hiponatremia, i (rzadziej) hiposmolalność. Nieznaczne podwyższenie wartości enzymów wątrobowych stwierdza się u 5–15% pacjentów leczonych karbamazepiną. Łagodna leukopenia najczęściej nie jest związana z poważnym zaburzeniem funkcji krwiotwórczych, i zwykle znika spontanicznie po zmniejszeniu dawki karbamazepiny, nawet przy kontynuacji leczenia. W przypadku leukopenii bez objawów klinicznych, małopłytkowości lub podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych należy zmniejszyć dawkę karbamazepiny, jeśli zmiany są nasilone, przerwać jej stosowanie. Hiponatremia wiąże się z zatrzymywaniem wody spowodowanym działaniem antydiuretycznym (272). Hiponatremia występuje u 6–31% pacjentów, rzadko u dzieci, prawdopodobnie częściej u osób w starszym wieku, niekiedy występuje po wielu miesiącach leczenia karbamazepiną i może wymagać przerwania terapii. Ponadto karbamazepina może obniżyć stężenie tyroksyny i podwyższyć stężenie wolnego kortyzolu, ale rzadko skutki kliniczne tych zaburzeń są istotne. Kolejnym objawem niepożądanym jest zwiększenie masy ciała.

Rzadkimi, potencjalnie śmiertelnymi, objawami nadwrażliwości jest agranulocytoza, anemia aplastyczna, małopłytkowość, niewydolność wątroby, złuszczone zapalenie skóry (zespół Stevensa-Johnsona) i zapalenie trzustki (243, 258, 273–275). Najczęściej powikłania te pojawiają się w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy leczenia, ale mogą wystąpić także po dłuższym czasie. Nie można przewidzieć wystąpienia tych zaburzeń rutynowymi badaniami. Toteż poza monitorowaniem stanu klinicznego niezbędne jest udzielenie pacjentowi informacji o objawach zaburzeń

funkcji wątroby, hematologicznych, dermatologicznych oraz o konieczności informowania w przypadku ich wystąpienia.

Do innych rzadko występujących objawów nadwrażliwości należą zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, zaburzenia psychiczne (sporadycznie psychotyczne) i – bardzo rzadko – uszkodzenie nerek (niewydolność, oliguria, hematuria i proteinuria).

b) Zatrucie/przedawkowanie

Przedawkowanie karbamazepiny może prowadzić do śmierci, opisano zgony po spożyciu ponad 6 g leków. Do objawów zatrucia karbamazepiną należą zawroty głowy, ataksja, sedacja i podwójne widzenie. W ostrym zatruciu może dojść do nadmiernej drażliwości, stuporu, śpiączki. Do najbardziej powszechnych objawów przedawkowania karbamazepiny należy oczopląs, porażenie mięśni ocznych, objawy mózdkowe i pozapiramidowe, zaburzenia świadomości, drgawki, zaburzenia oddechu. Może wystąpić tachykardia i arytmia, zaburzenia przewodzenia w m. sercowym i niedociśnienie. Mogą także wystąpić objawy z przewodu pokarmowego i antycholinergiczne. Leczenie zatruc karbamazepiną jest objawowe, należy przeprowadzić płukanie żołądka i hemoperfuzję.

c) Prowadzenie leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania karbamazepiny należy dokładnie zebrać wywiad, przeprowadzić badanie stanu somatycznego, zwracając szczególną uwagę na przebyte choroby układu krwiotwórczego oraz wątroby. Większość autorzy uważa, że do niezbędnych badań laboratoryjnych należy badanie hematologiczne wraz z rozmazem i liczbą płytek, badania czynności wątroby (transaminazy, LDH, bilirubina, fosfataza zasadowa) oraz próby czynnościowe nerek (204). Szczególnie u osób starszych, z większym ryzykiem hiponatremii należy wykonać badanie stężenia elektrolitów we krwi. Dawki karbamazepiny wahają się od 200 do 1800 mg/dobę, ale zależność pomiędzy wysokością dawki, stężeniem karbamazepiny we krwi, reakcją terapeutyczną oraz objawami niepożądanymi jest zmienna. Dlatego też dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od reakcji terapeutycznej oraz objawów niepożądanych. U pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia z reguły rozpoczyna się karbamazepiną od dawki dobowej 200–600 mg, podawanej w trzech lub w czterech porcjach. U pacjentów z nasilonymi objawami manii, hospitalizowanych, można dawkę zwiększać o 200 mg na dobę do uzyskania 800–1000 mg/dobę, jeśli niezbędna jest większa dawka, należy ją później zwiększać wolniej. W stanach mniej nasilonych, u chorych ambulatoryjnych dawkę należy zwiększać wolniej, aby uniknąć u chorych nudności, wymiotów lub objawów neurologicznych, takich jak senność, zawroty głowy, ataksja, niezdolność lub podwójne widzenie. Wystąpienie tych objawów niepożądanych powinno spowodować okresowe obniżenie dawki i powolne zwiększanie po ich ustąpieniu.

Nie ustalono poziomu terapeutycznego stężenia karbamazepiny we krwi u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi, zwykle stosuje się dawki ustalone

w leczeniu padaczki (4–12 µg/ml). Aby ustalić stężenie należy pobrać krew przed pierwszą dawką poranną. Stężenie w surowicy powinno się określać po upływie pięciu dni od zmiany dawki, chyba że zachodzi podejrzenie działań toksycznych lub że pacjent nie przyjmuje zalecanej dawki. Dawki podtrzymujące karbamazepiny średnio wynoszą 1000 mg/dobę, ale mogą wahać się od 200–1600 mg/dobę (204); nie zaleca się dawek większych niż 1600 mg/dobę.

W ciągu dwóch pierwszych miesięcy stosowania karbamazepiny, należy badać co dwa tygodnie obraz krwi, liczbę płytek w mm³ oraz próby czynnościowe wątroby. W późniejszym okresie, jeśli wyniki badań były w normie należy przeprowadzać badanie hematologiczne i próby wątrobowe co trzy miesiące (204). U pacjentów z jakimikolwiek nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych z zakresu czynności szpiku i wątroby konieczna jest częstsza kontrola. Rutynowe badania krwi nie gwarantują wykrycia reakcji groźnych dla życia. Należy poinformować pacjenta o objawach dysfunkcji wątroby, zaburzeń hematologicznych i reakcji skórnych oraz poinstruować o konieczności poinformowania lekarza, jeśli wystąpią. Częściej należy wykonywać badania laboratoryjne u chorych, którzy nie są w stanie w wiarygodny sposób informować o objawach niepożądanych. Karbamazepina może indukować metabolizm leków, także i własny w procesach utleniania z udziałem cytochtomu P450 oraz koniugacji (261, 263, 276). Indukcja enzymatyczna może obniżać stężenie leków, które są przyjmowane przez pacjenta równocześnie, takich jak kwas walproinowy, lamotrygina, doustne środki antykoncepcyjne, inhibitory proteazy, benzodiazepiny, wiele leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych. Ponadto aktywny epoksydowy metabolit karbamazepiny ulega przemianie przy udziale jednego enzymu 3A3/4 cytochromu P450, co zwiększa ryzyko interakcji z innymi lekami. Stężenie karbamazepiny zwiększa się, jeśli równocześnie stosowane są inne leki hamujące ten izoenzym, takie jak: fluoksetyna, fluwoksamina, cymetydyna, niektóre antybiotyki oraz antagoniści kanału wapniowego. Toteż u pacjentów leczonych karbamazepiną oraz przyjmujących inne leki niezbędne jest częstsze badanie kliniczne i laboratoryjne.

4. Inne leki przeciwdrgawkowe

Okskarbazepina, analog karbamazepiny był porównany do litu i haloperidolu w dwóch małych badaniach (277, 278). Wyników tych badań nie można uznać za miarodajne. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania skuteczności okskarbazepiny z karbamazepiną w zaburzeniach afektywnych. Z doświadczenia w leczeniu padaczki wiadomo, że okskarbazepina rzadziej powoduje poważne objawy niepożądane (279), jest na ogół dobrze tolerowana (280), chociaż może powodować hiponatremię (281). W przeciwieństwie do karbamazepiny, okskarbazepina nie indukuje własnego metabolizmu (282). Może jednak obniżać stężenie doustnych leków antykoncepcyjnych, antagonistów kanału wapniowego (pochodnych dihydropyridyny), co może wiązać się z koniecznością dostosowania dawek leków (dokładniejsze informacje w publikacji Texas Medication Algorithm Project) (283).

W trzech badaniach z grupą kontrolną (wszystkie z usterkami metodologicznymi) oceniano skuteczność leczenia manii w chorobie dwubiegunowej lamotryginą.

W pierwszym badaniu u 28 chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi I i II w podwójnie ślepych, z doborem losowym, trzech sześciomiesięcznych próbach krzyżowych porównywano lamotryginę, gabapentynę, oraz placebo (284). Ocena stopnia poprawy objawów manii w CGI nie wykazała różnic wyników leczenia. Jednak małe nasilenie objawów w skali manii, naprzemienny (krzyżowy) charakter badania oraz mała liczba pacjentów ogranicza wiarygodność tych wyników. W badaniu ambulatoryjnym 16 pacjentów w manii, hipomanii albo z epizodami mieszanymi, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu litu, lub źle go tolerowali, zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia lamotryginą lub placebo, w monoterapii lub jako terapii dodatkowej (285). Nie stwierdzono istotnych różnic u leczonych lamotryginą i otrzymujących placebo w redukcji objawów w skali manii Younga, ani też w odsetku uzyskanych reakcji terapeutycznej. Dodatkowym ograniczeniem tego badania była niewielka liczebność grupy oraz wysoki wskaźnik reakcji na placebo (50%). W trzecim badaniu losowo przydzielono do grupy leczenia lamotryginą lub litem 30 pacjentów hospitalizowanych. Badanie trwało 4 tygodnie (286). Wykazano w obu grupach znaczną redukcję objawów manii. Ograniczeniem wpływającym na wiarygodność wyników tego badania jest brak porównania z grupą otrzymującą placebo, niewielka liczba badanych oraz stosowanie niewielkich dawek litu (średni poziom stężenia wyniósł 0,7 mEq/l w chwili ukończenia badania). Objawy niepożądane, prowadzenie leczenia i dawkowanie lamotryginy opisano w części V.B.2.C.

W dwóch badaniach z grupą kontrolną oceniano skuteczność gabapentyny w leczeniu manii. W pierwszym badaniu (284) nie stwierdzono różnic wniosków leczenia gabapentyną i stosowania placebo. W drugim badaniu kontrolowanym (287) porównywano dołączenie do litu kwasu walproinowego, lub obu leków do gabapentyny lub placebo u 114 pacjentów ambulatoryjnych w stanie manii, hipomanii lub w zespołach mieszanych. W obu grupach obserwowano spadek nasilenia objawów manii w skali Younga w porównaniu do początków leczenia, ale istotnie większą poprawę uzyskano w grupie z dołączonym placebo.

W jednym badaniu z placebo w niewielkiej grupie chorych uzyskano wyniki świadczące o przydatności dołączenia do haloperidolu fenytoiny (288).

5. Olanzapina

W dwóch wieloośrodkowych, z doborem losowym, kontrolowanych badaniach wykazano lepsze wyniki stosowania olanzapiny niż placebo w ostrej manii w chorobie dwubiegunowej. W pierwszym badaniu (289), do trzeciego tygodnia leczenia różnice skuteczności olanzapiny i placebo nie były statystycznie istotne. W drugim badaniu (290) uzyskano istotną redukcję objawów maniakałnych u leczonych olanzapiną chorych, którzy początkowo (przez tydzień) otrzymywali placebo. Różnice wyniku można interpretować jako związane z dawką początkową, która w pierwszym badaniu wynosiła 10 mg/dobę oraz 15 mg/dobę w drugim badaniu. Wtórna analiza danych drugiego badania, w której wydzielono pacjentów z mieszanymi epizodami oraz przebiegiem *rapid cycling* wykazała podobną skuteczność u chorych obu grup (291). W innym badaniu z losowym doborem

pacjentów, kontrolowanym, wykazano podobną skuteczność olanzapiny i litu (184), kwasu walproinowego (231) oraz haloperidolu (292) w redukowaniu objawów manii. W badaniu z doborem losowym pacjentów porównanie olanzapiny z kwasem walproinowym wykazało przewagę olanzapiny (232). Także wykazano lepszy efekt stosowania olanzapiny niż placebo, jako leków dołączonych do litu lub kwasu walproinowego w leczeniu ostrej fazy manii, w próbie kontrolowanej z losowym doborem chorych, (292).

a) Objawy niepożądane

W badaniach klinicznych krótkoterminowych, porównujących olanzapinę z placebo najczęstszym objawem niepożądanym olanzapiny była senność. Do innych objawów należały zaparcia, suchość w ustach, wzrost łaknienia, oraz przyrost masy ciała (291). Szczególnie na początku leczenia, podczas zwiększania dawek, olanzapina może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia krwi związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdleniami. Omdlenia zdarzały się u 0,6% pacjentów leczonych olanzapiną w II i III fazie badania leku.

W badaniach klinicznych u 0,9% leczonych olanzapiną obserwowano wystąpienie napadów drgawkowych. Aczkolwiek niekiedy przyczyną drgawek mogły być także inne czynniki, należy stosować olanzapinę ostrożnie u chorych z napadami w wywiadzie lub też ze schorzeniami, które obniżają próg drgawkowy. Przejściowe zwiększenie wydzielania prolaktyny obserwowano także w badaniach krótkoterminowych (293). Stężenie prolaktyny mieściło się jednak w granicach normy i spadało w dalszym okresie leczenia. U 2% pacjentów leczonych olanzapiną obserwowano istotne podwyższenie aktywności aminotransferaz ($\geq$ niż trzykrotna granica normy).

W badaniach długotrwałych u 56% chorych leczonych olanzapiną obserwowano przyrost masy ciała o ponad 7% wartości wyjściowej. Analizy retrospektywne leczonych przez średnio 2,5 roku wykazały średni i medianę przyrostu masy ciała w wysokości 6,26 kg i 5,9 kg (294). Wzrost masy ciała nie korelował z wysokością stosowanej dawki, był największy w ciągu pierwszych 39 tygodni leczenia, i częściej występował u chorych z niskim wyjściowym indeksem masy ciała, nie wiązał się też z podwyższeniem glikemii. W badaniu tym (294), stężenie cukru we krwi u leczonych olanzapiną i haloperidolem nie różniło się. Wzrost masy ciała i hiperglikemia u chorych leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi są przedmiotem szczegółowych analiz (295, 296).

W badaniach krótkotrwałych nie wykazano istotnych różnic występowania reakcji dystonicznych, parkinsonizmu polekowego, akatyzji, ani dyskinez u pacjentów przyjmujących olanzapinę lub placebo (291). Objawy pozapiramidowe podczas stosowania olanzapiny były znacznie mniej nasilone niż w przypadku leczenia haloperidolem (297). W rocznej próbie u chorych leczonych haloperidolem i olanzapiną dyskinezy obserwowano wśród leczonych olanzapiną u 0,6% chorych, podczas gdy wśród leczonych haloperidolem występowały u 7,5% (298). Odsetki te jednak mogą być mylące, z powodu wcześniejszego leczenia chorych neuroleptykami, a także ze względu na występowanie spontanicznych dyskinez

u chorych na schizofrenię. W grupie 98 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy otrzymywali olanzapinę przez rok (niektórzy w leczeniu kombinowanym z litem lub fluoksetyną) nie obserwowano dyskinez (291).

b) Prowadzenie leczenia

W dwóch badaniach kontrolowanych z placebo, w których olanzapinę stosowano u chorych w stanach manii, średnia końcowa dawka leczenia wynosiła 15 mg w ciągu dnia. W pierwszym badaniu rozpoczęto olanzapinę od dawki 10 mg w ciągu dnia, a następnie w zależności od reakcji terapeutycznej i objawów niepożądanych dawkę zwiększano. Nie obserwowano różnic działania placebo i olanzapiny do trzeciego tygodnia leczenia (289). W drugim badaniu, w którym stosowano od początku dobową dawkę olanzapiny w wysokości 15 mg obserwowano istotną różnicę skuteczności na korzyść olanzapiny po tygodniu leczenia (290). Podsumowując, wyniki badań wskazują na to, że u pacjentów hospitalizowanych w nasilonej manii, skuteczna może być dawka dobową 15 mg. U chorych ambulatoryjnych można stosować początkowo dawkę 5 do 10 mg w ciągu dnia (299).

6. Inne leki przeciwpsychotyczne

Przeprowadzono tylko jedno badanie neuroleptyków w warunkach próby z doborem losowym w porównaniu z placebo w ostrej manii w chorobie dwubiegunowej (300). W badaniu tym wykazano przewagę działania chlorpromazyny nad placebo w stosunku do objawów maniakalnych. Wykazano porównywalne działanie klasycznych neuroleptyków i litu w stosunku do objawów manii i psychozy w leczeniu ostrej fazy (185–190).

Spośród leków psychotycznych atypowych badano w leczeniu ostrej manii w chorobie dwubiegunowej skuteczność risperidonu i ziprazidonu w próbach przeprowadzonych z losowym doбором chorych, z kontrolą placebo. Risperidon jako dołączony do litu lub kwasu walproinowego, był równie skuteczny jak haloperidol oraz lepszy niż placebo (301). Wykazano także przewagę ziprazidonu nad placebo w dużym, wieloośrodkowym badaniu, w którym stosowano lek w monoterapii. Różnica na korzyść ziprazidonu była istotna już w pierwszej ocenie, w drugim dniu leczenia (302). Nie przeprowadzono badań kontrolowanych placebo skuteczności kłozapiny. W jednej rocznej próbie z doбором losowym chorych u pacjentów lekoopornych z zaburzeniami dwubiegunowymi i schizoafektywnymi, wykazano poprawę kliniczną po dołączeniu kłozapiny (303).

W dwóch badaniach otwartych wykazano skuteczność kłozapiny w opornej na leczenie manii (304, 305). Zakres dawek stosowanych w tych badaniach był zbliżony do tych, które zaleca się u chorych na schizofrenię, odestek objawów niepożądanych był także podobny.

7. Leczenie kombinowane

Wyniki badań kontrolowanych stosowania litu, łączonego z lekiem przeciwpsychotycznym lub kwasu walproinowego z neuroleptykiem sugerują większą skuteczność i szybszy początek poprawy podczas stosowania tych kombinacji leków w porównaniu do monoterapii. Do wszystkich tych badań włączano cho-

rych, którzy byli dotychczas leczeni i pomimo to wystąpił nawrót manii, lub monoterapia przyniosła niepełną poprawę. Porównywano: łączenie leku przeciwpsychotycznego z kwasem walproinowym lub placebo (306) – litu lub kwasu walproinowego łączonego z olanzapiną i placebo (290) – litu, kwasu walproinowego lub karbamazepiny łączonych z risperidonem lub placebo (307). W ostatnim badaniu nie uzyskano poprawy w terapii kombinowanej z karbamazepiną.

8. Elektrowstrząsy

W trzech badaniach oceniano prospektywnie wyniki stosowania elektrowstrząsów w ostrej fazie leczenia manii. Lepsze wyniki po 8 tygodniach leczenia notowano u pacjentów (308), u których stosowano po leczeniu podtrzymującym litem elektrowstrząsy, niż u tych, u których stosowano wyłącznie lit. Lepsze były także wyniki stosowania elektrowstrząsów niż litu i haloperidolu w terapii kombinowanej (309). W kolejnym badaniu (310), stosowano u 30 pacjentów w stanach manii chloropromazynę, a następnie wykonano serię 6 elektrowstrząsów lub 6 zabiegów symulujących EW. Wyraźnie gorszą reakcję uzyskano u chorych z symulowanymi wstrząsami. Aczkolwiek wszystkie te badania przeprowadzono w małej grupie pacjentów, wyniki ich są zbieżne z wcześniejszymi retrospektywnymi ocenami leczenia manii (311, 312) oraz z ustaleniami wcześniejszych badań naturalnego przebiegu choroby [patrz Mukherjee i in. (309) oraz APA Task Force Report dotyczący EW (110)].

Nie przeprowadzono badań prospektywnych, z losowym doбором chorych i z grupą kontrolną, skuteczności elektrowstrząsów w leczeniu epizodów mieszanych. Jednak wspomniane powyżej badanie (308) wykazało lepszą reakcję terapeutyczną u chorych z obecnymi przed leczeniem objawami depresji. Także kazuistyki sugerują skuteczność elektrowstrząsów w leczeniu stanów mieszanych (313–315). Dane na temat działań niepożądanych i wskazań do EW można znaleźć w cytowanym raporcie (110).

9. Nowe metody leczenia

Chociaż podejmuje się wiele prób oceny skuteczności różnych leków w manii, nie opublikowano wyników tych badań. Dotyczy to stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych: kwetiapiny i aripirazolu, przeciwpadaczkowych: zonisamidu, akamprozatu i levetiracetamu, oraz kwasów tłuszczowych omega-3 (316).

W badaniach z losowym doбором chorych oceniano w manii wyniki stosowania benzodiazepin i antagonistów kanału wapniowego. Badano klonazepam, lorazepam w monoterapii i w połączeniu z solami litu (317–322). Ocena wyników wielu z tych badań jest trudna ze względu na małe grupy leczonych, krótki okres oceny, równoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych oraz trudności w rozróżnianiu działania przeciwmaniakalnego i niespecyficznego uspokajającego. Podsumowanie tych badań sugeruje, że benzodiazepiny mogą być przydatne jako leki wspomagające w początkowym okresie aktywnego leczenia manii. Szczególnie przydatny jest lorazepam, który dobrze wchłania się po podaniu w zastrzyku domięśniowym. Jednak lepsze rezultaty, niż po stosowanym w zastrzykach lorazepamie, w zmniejszaniu pobudzenia u pacjentów w maniach wykazano po

domięśniowym stosowaniu olanzapiny (322). Dwa badania kontrolowane, w grupach chorych losowo dobranych, wskazują na skuteczność antagonisty kanału wapniowego – werapamilu w ostrej manii. W pierwszym z badań porównywano działanie werapamilu i litu u 40 pacjentów hospitalizowanych w ostrej manii (323). Średnia redukcja objawów maniakałnych była większa w grupie leczonych litem niż werapamilem. W drugim badaniu trwającym trzy tygodnie, w podwójnie ślepej próbie u 32 chorych w manii (324), nie wykazano różnicy skuteczności pomiędzy werapamilem a placebo. Badania te wskazują na to, że lit działa przeciwmaniakałnie lepiej niż werapamil, zaś werapamil nie działał skutecznie niż placebo. W przeciwieństwie do wyników tych badań, w próbie krzyżowej u 12 pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi *ultraprapid cycling* (325), nimo-dypina – także antagonistą kanału wapniowego, była skuteczniejsza niż placebo w stosunku do zaburzeń afektywnych.

B. Leczenie biologiczne epizodów depresyjnych w chorobie dwubiegunowej

Badano skuteczność leczenia depresji w chorobie dwubiegunowej przy użyciu litu, leków przeciwpadaczkowych, leków przeciwdepresyjnych oraz elektrowstrząsów. Większość badań poświęconych leczeniu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej stanowią próby otwarte i kazuistyki – najwięcej badań kontrolowanych dotyczy litu, lamotryginy oraz paroksetyny. Cele leczenia depresji w chorobie dwubiegunowej są identyczne, jak u pacjentów w innych depresjach. Zmierza się do remisji objawów dużej depresji i powrotu pacjenta do przedchorobowego funkcjonowania. W porównaniu z leczeniem depresji w chorobie jednobiegunowej, różnice leczenia depresji w chorobie dwubiegunowej wynikają z obaw o działanie leków precypitujące manię lub hipomanię. W rozdziale tym zostaną przedstawione dane o skuteczności litu, leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych, elektrowstrząsów i nowych metod. Dane o objawach niepożądanych oraz sposobie prowadzenia leczenia i dawkowania litu i leków przeciwdrgawkowych prezentowano w rozdziale o leczeniu stanów maniakałnych i mieszanych. Informacje dotyczące działań niepożądanych oraz prowadzenia terapii lekami przeciwdepresyjnymi przedstawiono we wskazówkach APA leczenia pacjentów z depresjami (2).

1. Sole litu

Przeprowadzono osiem badań kontrolowanych z placebo, w których oceniano działanie litu w depresjach w chorobie dwubiegunowej w grupach liczących co najmniej 5 chorych. Wszystkie przeprowadzono przed 1980 rokiem (przegląd, patrz Zornberg i Pope – (326) i każde z nich było badaniem krzyżowym (naprzemiennym). Wśród 160 chorych reakcję terapeutyczną uzyskano u 79% chorych (niezależnie od stopnia poprawy lub nawrotów w grupie placebo). Jednakże wskaźnik „jednoznacznej” reakcji na lit, definiowanej jako dobry wynik leczenia, po którym występował nawrót po zastosowaniu placebo, był o wiele niższy (36%). Ponadto działanie przeciwdepresyjne litu występuje po dłuższym okresie leczenia (6–8 tygodni), niż działanie przeciwmaniakałne (326).

2. *Leki przeciwdrgawkowe*

a) Kwas walproinowy i jego pochodne

Nie opublikowano wyników badań, w których oceniano skuteczność kwasu walproinowego w depresjach w chorobie dwubiegunowej. W nieopublikowanym badaniu przez osiem tygodni stosowano kwas walproinowy (divalproex) w podwójnie ślepej próbie z placebo u 43 pacjentów w depresji w chorobie dwubiegunowej typu I lub typu II. U 43% chorych przyjmujących kwas walproinowy i u 27% leczonych przy użyciu placebo obserwowano poprawę (definiowaną jako redukcję o połowę nasilenia objawów depresyjnych w skali HDRS oraz mniejszym niż 10 nasileniu objawów hipomanii w skali Younga). Różnice te nie były istotne statystycznie (Gary Sachs i Michelle Colins, doniesienie ustne). Chociaż wyniki te wskazują na to, że kwas walproinowy może być przydatny w leczeniu depresji w chorobie dwubiegunowej, niezbędne są dalsze oceny.

b) Karbamazepina

Przeprowadzono podwójnie ślepą, naprzemienną próbę z placebo (327), u 9 pacjentów z depresją w chorobie dwubiegunowej. U czterech z nich wykazano znaczną poprawę objawów depresyjnych po stosowaniu karbamazepiny. W otwartym badaniu karbamazepiny (328) wykazano redukcję objawów, ocenianych w 17-stopniowej skali HDRS, u 27 pacjentów z depresją w chorobie dwubiegunowej oraz u 9 pacjentów z epizodami mieszanymi. Znacznie mniejszy odsetek remisji uzyskano u pacjentów w depresjach niż w zespołach mieszanych.

c) Lamotrygina

Porównywano skuteczność lamotryginy, stosowanej w dawce 50 mg/24 h i 200 mg/24 h, z placebo w podwójnie ślepych siedmiotygodniowym badaniu u 195 chorych z dużą depresją w przebiegu dwubiegunowych zaburzeń afektywnych typu I (329). W obu grupach, w których stosowano lamotryginę uzyskano lepsze wyniki poprawy w skali Montgomery-Asberg, jednak nie w skali depresji Hamiltona. Istotna różnica wyników pomiędzy działaniem lamotryginy i placebo w skali Hamiltona wystąpiła po 5 tygodniach leczenia u chorych leczonych 200 mg/24 h lamotryginy. U pacjentów biorących 50 mg/24 h notowano różnicę po 7 tygodniach leczenia. Zmiana fazy w manię lub hipomanię wystąpiła z podobną częstością (3–8%) we wszystkich grupach.

W badaniu efektywności stosowania lamotryginy, w porównaniu do placebo, u 206 pacjentów z dużą depresją w chorobie dwubiegunowej typu I i II (330), uzyskano w obu grupach znaczną poprawę, ale różnica wyników stosowania obu środków nie była istotna (reakcję terapeutyczną na lamotryginę notowano u 50% chorych, na placebo u 49%). Lamotryginę stosowano w dawce 25 mg/24 h, stopniowo zwiększanej w ciągu 5–6 tygodni do dawki 400 mg/24 h. Analiza wyników w grupach wykazała, że lepszą reakcję na lamotryginę uzyskano u pacjentów z depresjami w dwubiegunowych zaburzeniach afektywnych typu I (w skali depresji Montgomery-Asberg średnia różnica wyniosła 13,3 i 10,1) w porównaniu do placebo.

Badania podwójnie ślepe naprzemienne u chorych depresyjnych w lekoopornych *rapid cycling* zaburzeniach dwubiegunowych typu I lub II, porównujące skuteczność lamotryginy, gabapentyny, albo placebo wykazało reakcję na lamotryginę u 45% chorych, u 26% leczonych gabapentyną oraz u 19% chorych w grupie placebo (284).

W otwartym badaniu chorych z depresjami lekoopornymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, u 48% spośród 40 pacjentów leczonych lamotryginą wykazano znaczną poprawę, średnią poprawę u dalszych 20% (331).

Do najczęstszych objawów niepożądanych stosowania lamotryginy należą bóle głowy, nudności, kserostomia, infekcje (39, 329). Jednakże żaden z tych objawów nie występował częściej po lamotryginie niż po placebo (332).

Ryzyko poważnego powikłania, jakim jest wysypka łącznie z zespołem Stevens-Johnsona i toksyczną martwicą, było większe u pacjentów leczonych na padaczkę w pierwszym roku po wprowadzeniu lamotryginy do lecznictwa w Europie (333). W badaniach klinicznych u chorych na padaczkę notowano zmiany te u 0,3% dorosłych i u około 1% u dzieci (334, 335). Jednak ryzyko wystąpienia tych objawów po wprowadzeniu schematu powolnego zwiększania dawek zmalało do 0,01% u dorosłych (329), co jest porównywalne z występowaniem powikłań po innych lekach przeciwpadaczkowych. Zmiany skórne mogą wystąpić w każdej fazie leczenia, ale najbardziej prawdopodobne jest pojawienie się ich we wczesnym okresie terapii. Ryzyko jest większe jeśli stosuje się równocześnie lamotryginę i kwas walproinowy (334, 335). W każdym przypadku stosowania lamotryginy pacjent musi być poinformowany o ryzyku wysypki i konieczności szybkiego kontaktu z psychiatrą lub lekarzem ogólnym w przypadku jej wystąpienia. Początkowo trudno odróżnić łagodną i groźną wysypkę. Wysypka, której towarzyszy podwyższenie temperatury albo ból gardła, lub rozsiane i rozległe zmiany, wysypka w obrębie twarzy i śluzówek, wymaga odstawienia lamotryginy (a także kwasu walproinowego).

Lamotryginę stosuje się w dawce 25 mg/24 h przez pierwsze dwa tygodnie, następnie w dawce 50 mg/24 h przez trzeci i czwarty tydzień. Po tym okresie można zwiększać dawkę o 50 mg w ciągu tygodnia, jeśli zachodzi potrzeba. Przy równoczesnym stosowaniu kwasu walproinowego dochodzi do dwukrotnie większego stężenia lamotryginy. Dlatego też, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia potencjalnie groźnej wysypki u chorych leczonych już kwasem walproinowym, należy stosować dwukrotnie niższe dawki (tzn. 12,5 mg/24 h albo 25 mg co drugi dzień przez dwa tygodnie, następnie w 3 i 4 tygodniu 25 mg/24 h). Równoczesne stosowanie karbamazepiny zwiększa metabolizm lamotryginy i wymaga stosowania dwukrotnie większych dawek. Więcej danych na temat lamotryginy i jej działań niepożądanych można znaleźć w różnych opracowaniach (262, 334–337).

d) Topiramát

Nie przeprowadzono badań porównujących skuteczność topiramatu i placebo w dwubiegunowych zaburzeniach afektywnych, ale w kilku próbach wykazano przydatność leku w terapii kombinowanej. McIntyre i in. (338) przeprowadzili badanie w pojedynczej ślepej próbie z topiramatem i bupropionem o przedłużonym uwalnianiu u chorych depresyjnych w dwubiegunowych zaburzeniach afektyw-

nych I i II typu. W obu leczonych grupach notowano znaczną redukcję nasilenia objawów w 17-punktowej skali depresji Hamiltona (HDRS) i w skali ogólnej CGI, przy czym nie notowano istotnych różnic skuteczności leczenia. 33% chorych leczonych równocześnie bupropionem i topiramatem przerwało leczenie z powodu objawów niepożądanych, podczas gdy odsetek przerwanych kuracji z powodu objawów niepożądanych u leczonych bupropionem wyniósł 22%. Najczęstszymi objawami niepożądanymi było nadmierne pocenie, zamazanie widzenia, zaburzenia snu, drżenia i parestezje.

Hussain (339) przeprowadził otwarte badanie, trwające 6 miesięcy, dołączenia topiramatu u chorych depresyjnych z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I lub II. Spośród 45 pacjentów, uzyskano pełną remisję u 19 (redukcja objawów depresyjnych w skali Hamiltona do 3–7), u 12 częściową (suma punktów w skali Hamiltona = 8–12). Pięciu chorych przerwało leczenie z powodu braku skuteczności, a 9 z powodu objawów niepożądanych. W kolejnym badaniu otwartym u 11 pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I i II, dołączenie topiramatu nie przyniosło istotnej poprawy, ani w skali CGI, ani nasilenia objawów depresyjnych (316).

3. *Inhibitory monoaminooksydazy*

a) Tranilcypromina

Porównywano skuteczność tranilcyprominy i imipraminy u 56 pacjentów z depresją dwubiegunową typu I i II (340). Wynik stosowania tranilcyprominy (w dawce co najmniej 30 mg/24 h) w porównaniu z imipraminą (w dawce co najmniej 150 mg/24 h) był znacznie lepszy zarówno co do liczby chorych, którzy ukończyli badanie, co do stopnia poprawy objawowej, jak i globalnie ocenianej reakcji terapeutycznej, mniej odczuwanego wyczerpania, oraz ryzyka wystąpienia wymagających leczenia stanów hipomanii i manii.

W kolejnym badaniu (341), porównywano w podwójnie ślepej próbie, naprzemiennej, tranilcyprominę z imipraminą u 16 pacjentów lekoopornych z zaburzeniami typu I i II. W grupie chorych leczonych tranilcyprominą, chorzy odczuwali mniejsze znużenie, notowano większą poprawę objawów depresyjnych, większy odsetek popraw, nie notowano częstszego wystąpienia manii ani hipomanii.

b) Moklobemid

Porównywano skuteczność moklobemidu i imipraminy w trwającym przez cztery tygodnie, wieloośrodkowym badaniu z doborem losowym u 381 pacjentów (342). Nie stwierdzono różnicy skuteczności leczenia obu leków (wskaźnik reakcji terapeutycznej w obu grupach wyniósł po 58%). Więcej objawów niepożądanych i u większej liczby chorych stwierdzono w grupie imipraminy.

4. *SSRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne*

a) Fluoksetyna

Dokonano porównania skuteczności fluoksetyny i imipraminy w badaniu kontrolowanym placebo u 89 chorych z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej. W badanej grupie 22 spośród 88 pacjentów przyjmowało placebo. Po sześciu tygodniach zarejestrowano poprawę u 86% leczonych fluoksetyną, u 57% leczonych

imipraminą i u 38% chorych, którzy przyjmowali placebo. Różnica reakcji terapeutycznej była istotnie większa po fluoksetynie niż po imipraminie ($p < 0,05$) i placebo ($p = 0,005$). Znacznie mniej pacjentów leczonych fluoksetyną przerwało leczenie z powodu objawów niepożądanych (343).

b) Paroksetyna

Skuteczność paroksetyny, jako leku dołączonego zbadano w trzech podwójnie ślepych próbach w depresjach w chorobie dwubiegunowej. W jednym badaniu (344) u chorych depresyjnych w zaburzeniach dwubiegunowych I i II typu, którzy przyjmowali lit lub kwas walproinowy dołączono paroksetynę albo stosowano kombinację litu z kwasem walproinowym. Badanie trwało 6 tygodni i było prowadzone u chorych ambulatoryjnych. Porównanie stopnia poprawy po 6 tygodniach, mierzonej w 17-punktowej skali Hamiltona wykazało równą skuteczność: średnia suma punktów w skali Hamiltona wyniosła od 6–9, co stanowiło spadek nasilenia objawów o 50–70% ($p < 0,001$). Więcej pacjentów leczonych litem i kwasem walproinowym przedwcześnie przerwało leczenie.

W wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo stosowano paroksetynę lub imipraminę dołączone do litu u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu. W badaniu tym (345), zarówno stosowanie imipraminy jak i paroksetyny było skuteczniejsze niż dołączenie placebo u pacjentów, u których stężenie litu we krwi było $\leq 0,8$ mEq/l. U pacjentów z niższym stężeniem litu ($> 0,8$ mEq/l) nie było różnic między grupami. W grupie chorych, u których stosowano imipraminę, zmianę fazy w manię lub hipomanię pod wpływem leczenia odnotowano u 6% chorych ze stężeniem litu przekraczającym 0,8 mEq/l i u 11% chorych, u których poziom litu był niższy niż 0,8 mEq/l. W grupie, która otrzymywała paroksetynę nie doszło do zmiany fazy, natomiast wystąpiła ona u 2% chorych, u których stosowano lit (u wszystkich z nich poziom litu był $\leq 0,8$ mEq/l).

Oceniano także wyniki dołączenia do leczenia podtrzymującego (346) paroksetyny i wenlafaksyny. U 43% leczonych paroksetyną i u 48% przyjmujących wenlafaksynę (różnica nieistotna statystycznie) uzyskano reakcję terapeutyczną. Zmiana w manię lub hipomanię wystąpiła u 3% leczonych paroksetyną i u 13% przyjmujących wenlafaksynę.

c) Citalopram

W 24-tygodniowym badaniu otwartym oceniano skuteczność citalopramu dołączonego do litu, kwasu walproinowego lub karbamazepiny (347). Spośród 45 pacjentów u 30 (67%) rozpoznano zaburzenia dwubiegunowe typu I. Badanie ośmiotygodniowe ukończyło 33 chorych, u 64% z nich stwierdzono poprawę, przy czym u większości pacjentów dalszą poprawę obserwowano w ciągu kolejnych 16 tygodni leczenia.

d) Bupropion

Przeprowadzono dwa badania kontrolowane leczenia depresji w chorobie dwubiegunowej przy użyciu bupropionu. W ośmiotygodniowym badaniu w podwój-

nie ślepej próbie (348), w której stosowano lit, kwas walproinowy albo karbamazepinę losowo dołączono bupropion lub dezipraminę. Reakcję terapeutyczną obserwowano u 55% leczonych bupropionem i u 50% dezipraminą (różnica nieistotna statystycznie). W ciągu pierwszych ośmiu tygodni u 30% chorych, którzy przyjmowali dezipraminę wystąpiły stany manii, oraz u 11% chorych, u których stosowano bupropion. W badaniu kontynuowanym przez rok, obserwowano zmianę fazy w manię lub hipomanię u 50% pacjentów przyjmujących dezipraminę oraz u 11% leczonych bupropionem.

W 6-tygodniowym badaniu w podwójnie ślepej próbie porównywano skuteczność bupropionu i idazoksanu (selektywnego antagonisty receptorów adrenergicznych alfa 2). Badaniem objęto 16 pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I, część chorych przyjmowała profilaktycznie lit. Nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności obu badanych leków (349).

e) Wenlafaksyna

Oprócz wcześniej omówionego badania w podwójnie ślepej próbie, w którym porównywano skuteczność wenlafaksyny i paroksetyny (346), opisano badanie przeprowadzone u 15 kobiet w depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II, u których stosowano wenlafaksynę (350). U 64% chorych odnotowano ponad 50% redukcję nasilenia objawów w 21-punktowej skali depresji Hamiltona. U dwóch pacjentek (13%) leczenie przerwano z powodu objawów niepożądanych.

5. *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne*

Imipraminę i dezipraminę stosowano jako leki referencyjne w badaniach tranlycyprominy, flukoksetyny, paroksetyny oraz bupropionu. Na ogół skuteczność leków trójpierścieniowych była równa lub nieco niższa niż leków porównywanych (choć przewyższała reakcję na placebo). Stosowanie leków trójpierścieniowych wiązało się z częstszym występowaniem manii i hipomanii.

6. *Leki przeciwpsychotyczne*

Oceniano skuteczność monoterapii olanzapiną w ośmioletnim podwójnie ślepym badaniu w porównaniu z fluoksetyną i placebo u 833 chorych z depresją w chorobie dwubiegunowej typu I. Wyniki stosowania olanzapiny i leczenia kombinowanego przewyższały działanie placebo (Tohen, doniesienie ustne, 2001). Ponadto oba leki były wyraźnie skuteczniejsze niż placebo już w pierwszym tygodniu.

7. *Elektrowstrząsy*

Przed kilkudziesięciami laty (326) przeprowadzono liczne kontrolowane badania skuteczności elektrowstrząsów u chorych z depresją w chorobie dwubiegunowej. Wyniki wszystkich tych badań wskazywały na równą lub większą skuteczność elektrowstrząsów w porównaniu z inhibitorami monoaminoooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz placebo. Elektrowstrząsy

są potencjalną metodą leczenia w ciężkich depresjach, zwłaszcza z cechami psychotycznymi (110). Informacje o objawach niepożądanych i sposobie prowadzenia terapii w APA Task Force Report dotyczącym EW (110).

8. Nowe metody leczenia

Wiele badań wskazuje na to, że pozbawienie snu działa przeciwdepresyjnie w chorobie dwubiegunowej, chociaż efekt ten utrzymuje się krótko (351). Oceniano skuteczność pozbawienia snu stosowanego wraz z pindololem w badaniu kontrolowanym przy użyciu placebo (352). 40 pacjentów z rozpoznaniem depresji w chorobie dwubiegunowej przydzielono losowo do grup, w których stosowano pindolol lub placebo w połączeniu z całkowitym pozbawieniem snu. U 14 z 20 pacjentów, u których stosowano deprywację snu i pindolol stwierdzono reakcję terapeutyczną (średnia suma objawów w skali Hamiltona mniejsza od 8), oraz tylko u jednego pacjenta leczonego pindololem z placebo. Nie obserwowano indukcji epizodów manii.

W innym badaniu oceniano skuteczność fototerapii w porównaniu z litem wraz z całkowitą deprywacją snu u 115 pacjentów w depresji w CHAD (353). Dołączenie każdej z metod wpływało na poprawę reakcji terapeutycznej u pacjentów pozbawionych całkowicie snu, ale połączenie wszystkich trzech działań nie przyniosło efektu.

Istnieją dane wskazujące na skuteczność hormonów tarczycy, szczególnie tyroksyny (T4) w leczeniu depresji w chorobie dwubiegunowej, szczególnie w przebiegu z częstą zmianą faz (205). U pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji poza chorobą dwubiegunową wykazano, że dołączenie trójiodotyroniny (T3) może potencjalizować efekt przeciwdepresyjny. Stosowanie hormonów tarczycy w depresjach w przebiegu choroby dwubiegunowej wymaga oceny.

Stosowanie innych leków, takich jak: risperidon, olanzapina, ziprazidon, kwasy omega-3 tłuszczowe (354), pramipeksol (355), a także takich interwencji, jak fototerapii (353), stymulacji nerwu błędnego (356), czy magnetycznej stymulacji śródczaszkowej (357) także wymagają dalszych ocen.

C. Choroba dwubiegunowa z częstą zmianą faz

Ten typ zaburzeń nastroju jest szczególnie trudny do leczenia (358, 359). W przebiegu choroby typu *rapid cycling* istotna jest ocena czy istnieją zaburzenia, które mogą przyczyniać się do częstej zmiany faz, takie jak niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu lub innych środków psychoaktywnych. Do nagłych zmian zaburzeń nastroju mogą przyczyniać się także leki, zwłaszcza leki przeciwdepresyjne. Toteż jeśli jest to możliwe należy je odstawić. Donoszono o częstszych zmianach faz i akceleracji epizodów hipomanii i manii w związku z wszystkimi lekami przeciwdepresyjnymi (340, 343, 360). Rejestrowanie zmian nastroju na wykresach może pomóc w wykryciu związku pomiędzy leczeniem, a częstością zmian faz. U chorych z częstą zmianą faz skuteczność litu i karba-

mazepiny jest niewielka (358, 361–363). W grupie 41 chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi z częstą zmianą faz, których leczono przez 5 lat solami litu przynajmniej raz doszło do nawrotu. U 26% efekt był nikły, lub nie stwierdzono działania profilaktycznego litu (364). Nieskuteczność leczenia litem w chorobie z częstą zmianą faz bywa interpretowana jako wynik nieskuteczności litu w stosunku do objawów depresji, pomimo skuteczności przeciwmaniakalnej (365, 366). Wśród chorych, którzy nie spełniali kryteriów poprawy po leczeniu litem lub kwasem walproinowym, przeważali chorzy depresyjni, którzy stanowili 76%, podczas gdy stany maniakalne i mieszane stwierdzono u 24% chorych (40). Wynik ten sugeruje, że:

- 1) w CHAD z przebiegiem *rapid cycling* lit, a także lit połączony z kwasem walproinowym, działa głównie przeciwmaniakalnie i że
- 2) przebieg choroby z częstą zmianą faz generalnie zależy od tendencji do nawrotów depresji.

W podwójnie ślepej próbie, kontrolowanej placebo, z losowym doбором chorych, w grupie 182 pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I i II o przebiegu *rapid cycling*, u których stosowano leczenie profilaktyczne (39), utrzymywanie się poprawy częściej stwierdzano po dołączeniu lamotryginy, niż placebo ($p < 0,04$) w projekcji częstości faz w ciągu życia. Nie wykazano natomiast różnic pod względem okresu, jaki upłynął do wystąpienia fazy afektywnej, która wymagałaby dodatkowego leczenia. Istotną różnicę skuteczności lamotryginy w porównaniu z placebo ($p = 0,01$), stwierdzono u 52 pacjentów z chorobą dwubiegunową typu II: średni okres do przerywania leczenia u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu II (niezależnie od przyczyny przerywania leczenia) wyniósł 16 tygodni u przyjmujących lamotryginę i 7 tygodni u pacjentów biorących placebo (leczenie lamotryginą przerywano średnio po 18, a stosowanie placebo po 12 tygodniach). Podobnie, odsetek chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi typu II, którzy ukończyli badanie bez nawrotu był wyższy w grupie leczonych lamotryginą (46%) niż placebo (18%), (różnica istotna, $p = 0,04$). Różnicy takiej nie obserwowano u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I (39). Także w badaniu otwartym wykazano podobną skuteczność lamotryginy u chorych z zaburzeniami o przebiegu *rapid cycling*, jak i u chorych z przeciętnym przebiegiem zaburzeń. Zaobserwowano także w przebiegu z częstą zmianą faz i bardziej nasilonymi objawami manii słabszą reakcję terapeutyczną na początku leczenia (367).

Kwas walproinowy był skuteczny w monoterapii, a także w leczeniu kombinowanym u 100 chorych z przebiegiem *rapid cycling*, (badanie otwarte trwające 18 miesięcy). Znaczną poprawę notowano u 77% pacjentów, włączonych do badania w fazie manii lub hipomanii. Jednak tylko 38% chorych, u których rozpoczęto leczenie w stanie depresji dotrwało do okresu leczenia podtrzymującego (368, 369).

Te niepełne dane wskazują na celowość stosowania lamotryginy w zaburzeniach dwubiegunowych z częstą zmianą faz, szczególnie gdy przeważają depresje, w CHAD typu II, oraz sugerują, że leczenie kombinowane może przynieść korzystniejszy efekt niż monoterapia.

D. Leczenie podtrzymujące

W chorobie dwubiegunowej leczenie podtrzymujące stawia sobie liczne cele. Poza prewencją nawrotów, redukcją objawów podprogowych i ryzyka samobójstwa, celem jest zmniejszenie częstotliwości nawrotów, chwiejności nastroju, a także poprawa funkcjonowania społecznego. Z reguły wskazaniem do leczenia podtrzymującego jest wystąpienie epizodów manii (370, 371). Pomimo braku dostatecznej liczby badań w chorobie dwubiegunowej typu II, leczenie podtrzymujące w tej formie choroby jest także celowe.

Trudności w ocenie wyników leczenia podtrzymującego są inne, niż w badaniach w ostrych epizodach zaburzeń nastroju. Złożone cele leczenia sprawiają, że osiągnięcie któregośkolwiek z nich nie można uznać za dostateczny wskaźnik skuteczności. Także związane z chorobą ryzyko nawrotu i samobójstwa nie pozwala na prowadzenie badań z użyciem placebo. Z tego powodu także w wielu z badań uczestniczyli pacjenci z mniejszym nasileniem zaburzeń, niż w zwykłej populacji chorych z rozpoznaniem CHAD (372).

W tej części pracy przedstawione zostaną dane dotyczące skuteczności soli litu, leków przeciwpadaczkowych, przeciwpsychotycznych i elektrowstrząsów stosowanych w leczeniu podtrzymującym. Dane na temat działań niepożądanych, sposobu prowadzenia leczenia litem, lekami przeciwpadaczkowymi zawiera rozdział 5a, a lamotryginą rozdział 5b.2.c.

1. *Sole litu*

Badania przeprowadzone przed ponad pięćdziesięcioma laty wykazały że lit działa lepiej niż placebo w zapobieganiu nawrotom choroby (373–377). W większości tych badań po przerwaniu leczenia zlecano losowo lit lub placebo. Później okazało się, że nagłe przerwanie stosowania litu wiąże się z ryzykiem szybkiego nawrotu zarówno manii, jak i depresji (378).

Do innych niedociągnięć tych badań należy zaliczyć kwalifikowanie chorych z zaburzeniami afektywnymi jedno i dwubiegunowymi, różnice stosowanych kryteriów diagnostycznych, podawanie wyników dotyczących tylko tych chorych, którzy nie przerywali badania i brak danych o chorych, którzy przedwcześnie przerywali badanie. Toteż powstały przesadnie optymistyczne opinie dotyczące skuteczności litu. W dużych badaniach otwartych naturalistycznych stwierdzono, że w zaburzeniach dwubiegunowych sole litu zapobiegają nawrotom (zupełny brak nawrotów lub nieznaczne nasilenie objawów) u około 1/3 chorych (226, 364, 379–382). W dwuletniej katamnezie Markar i Mander (379) nie stwierdzili różnic liczby rehospitalizacji chorych, którzy brali lit i nieleczonych. Harrow i in. (380) wykazali podobny przebieg u pacjentów leczonych i nieleczonych przez rok, przy czym u 40% chorych leczonych litem doszło do nawrotu manii. Coryell i in. (381) stwierdzili mniejsze ryzyko nawrotu u leczonych litem niż u nieleczonych w ciągu pierwszych 32 tygodni terapii, ale w okresie 33–96 tygodni nie było różnic co do liczby nawrotów. Inne badania otwarte, w których stosowano różne leki wskazują na podobne wyniki (226, 364, 383, 384). Z reguły badania te dokumentowały również częste przerywanie leczenia.

Dwa niedawno przeprowadzone badania z doborem losowym chorych, podwójnie ślepe, w równoległych grupach, w których stosowano lit lub placebo wykazały u leczonych litem dłuższy okres upływający do kolejnego epizodu manii (385, 386). W badaniach tych wzięli udział pacjenci, albo aktualnie w stanie manii, albo z przebytymi wcześniej epizodami maniakałnymi. Początkowo stosowano w otwartej próbie leki, a następnie w pierwszym badaniu pacjenci byli losowo dobierani do grup, w których stosowano lit, placebo lub kwas walproinowy (385), a w drugim lit, placebo lub lamotryginę (386). Pierwsze badanie zaplanowano na okres roku, a pierwszej oceny dokonano w chwili, gdy u 25% pacjentów wystąpił nawrót manii. W badaniu tym stosowanie litu wydłużyło czas do wystąpienia nawrotu o 50% w porównaniu z placebo (385). W drugim badaniu zaplanowanym na 18 miesięcy (do którego włączono chorych w epizodzie maniakałnym lub tuż po fazie manii) wykazano, że niezbędna interwencja z powodu nawrotu manii u leczonych wystąpiła znacznie później niż w grupie otrzymujących placebo ($p=0,006$). Nawroty manii wystąpiły u 17% leczonych litem w porównaniu do 41% pacjentów przyjmujących placebo (386). Jednak w żadnym z badań stosowanie litu nie zapobiegało wystąpieniu nowego epizodu depresyjnego, a w pierwszym badaniu (385) wykazano związek leczenia z tendencją do nasilenia podprogowych objawów depresyjnych. Były to pierwsze badania leczenia podtrzymującego, w których rekrutowano pacjentów w czasie epizodu manii, stopniowo redukowano dawki litu, a następnie kontynuowano badanie otwarte stosując u pacjentów losowo dobranych lit lub placebo. Wcześniejsze badania z doborem losowym pacjentów, przy użyciu placebo oraz badania naprzemienne (w próbie „krzyżowej”) także wskazywały na skuteczność litu w stosunku do objawów maniakałnych, ale nie wobec objawów depresyjnych (362, 365, 366).

W badaniu otwartym, trwającym 2,5 roku z doborem losowym pacjentów, porównywano efekt stosowania litu i karbamazepiny (387). Za główny wskaźnik skuteczności obrano okres, jaki upłynął do kolejnej hospitalizacji. Nie różnił się on w grupach leczenia. Jednakże bardziej dokładne analizy, dotyczące okresu, jaki upłynął do nawrotu, lub do chwili w której niezbędna była modyfikacja leczenia, wykazał przewagę litu (u 44% pacjentów leczonych litem, w porównaniu do 67% chorych leczonych karbamazepiną, $p=0,04$).

Choroba dwubiegunowa z częstą zmianą faz, reaguje gorzej na stosowanie litu (358); jednak w niewielkiej grupie badanej prospektywnie wykazano u chorych, u których stosowano lit w porównaniu do otrzymujących placebo mniej nawrotów manii, niezależnie od typu przebiegu choroby (365). Jedno badanie w niewielkiej grupie wskazuje na większą skuteczność, podobną do wyników stosowania leków w typowym przebiegu choroby (362), litu łączonego z karbamazepiną u chorych z szybką zmianą faz.

W leczeniu podtrzymującym nie zawsze stosowane są pomiary stężenia leku we krwi. Generalnie stosuje się dawki niższe, niż są stosowane w ostrej fazie terapii zespołów maniakałnych (316). W badaniu randomizowanym, w którym stosowano dawki litu powodujące niskie i wysokie stężenie leku wykazano, że większa jest skuteczność litu w zapobieganiu epizodom maniakałnym przy

stężeniu 0,8–1 mEq/l niż 0,4–0,6 mEq/l (ale nie dotyczyło to nawrotów depresji) (225). Jednak tolerancja większych dawek litu była znacznie gorsza.

W badaniu otwartym (364) wykazano mniejszą liczbę rehospitalizacji w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego u chorych, u których stężenie litu we krwi było stale powyżej 0,5 mEq/l.

2. Kwas walproinowy i jego pochodne

Działanie profilaktyczne kwasu walproinowego oceniano w jednym badaniu z losowym doбором chorych, w podwójnie ślepej próbie z placebo (385) oraz dwóch badaniach porównujących lek z litem (254, 388). W badaniu kontrolowanym z placebo nie wykazano różnic skuteczności (ocenianej okresem, jaki upłynął do nawrotu nowego epizodu zaburzeń nastroju), pomiędzy grupami pacjentów leczonych kwasem walproinowym, litem lub placebo, chociaż nieistotna statystycznie różnica sugerowała przewagę kwasu walproinowego nad litem ($p=0,06$). Wykazano przewagę kwasu walproinowego nad placebo pod względem przedwczesnego przerwania leczenia, niezależnie od rodzaju zaburzeń (24% w porównaniu z 38%, $p<0,02$), wcześniejszego przerwania leczenia depresji (6% względem 16%, $p<0,02$), a także przerwania leczenia z innych przyczyn takich, jak niezgodność z protokołem, zaistnienie innej choroby, czy z przyczyn administracyjnych (16% względem 25%, $p<0,02$). Wcześniejsze przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych i nieprzestrzegania zaleceń wskazywało na przewagę kwasu walproinowego nad litem (22% względem 35% $p<0,03$). Przewaga kwasu walproinowego nad placebo była większa. W grupie 149 chorych, którzy otrzymywali kwas walproinowy z powodu epizodu maniakalnego w badaniu otwartym, wcześniejsze przerwanie leczenia (niezależnie od rodzaju nawrotu) stwierdzono u 29% leczonych i u połowy osób przyjmujących placebo ($p<0,04$). W jednym badaniu, otwartym, 18-miesięcznym w którym porównywano pochodne kwasu walproinowego i lit, stwierdzono o 20% mniejszy odsetek nawrotów u przyjmujących kwas walproinowy w porównaniu do leczonych litem (388). Także w porównaniu z litem odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu objawów niepożądanych lub z powodu braku skuteczności był mniejszy.

Wykazano porównywalną skuteczność kwasu walproinowego i litu w badaniu rocznym, otwartym, naturalistycznym, w którym dozwolone było dołączenie dowolnych leków (254).

Wreszcie wykazano skuteczność kwasu walproinowego, zarówno w monoterapii, jak i w terapii kombinowanej z litem w dużej, otwartej próbie leczenia podtrzymującego u pacjentów z przebiegiem *rapid cycling* (368). Te wyniki wskazują na dobrą tolerancję kwasu walproinowego i porównywalną z litem skuteczność w leczeniu podtrzymującym.

Podobnie, jak w przypadku litu, sposób dawkowania kwasu walproinowego w leczeniu podtrzymującym wynika nie tyle z danych eksperymentalnych, co z przeniesienia wniosków z aktywnego okresu leczenia manii, przy założeniu stosowania nieco niższych dawek. W trwającym przez rok badaniu kwasu walproinowego wykazano zależność pomiędzy większym stężeniem leku we krwi a wzmożonym łaknieniem, zmniejszoną liczbą płytek w mm^3 oraz liczbą białych ciałek krwi (371).

3. *Lamotrygina*

Przeprowadzono duże, trwające 18 miesięcy, podwójnie ślepe z doborem losowym chorych, badanie u pacjentów po przebytych epizodach manii lub hipomanii w ciągu dwóch miesięcy od rozpoczęcia otwartej próby (386). Chorych, u których uzyskano poprawę w okresie leczenia, losowo dobrano do grup, w których stosowano lamotryginę, lit albo placebo. Za główny wskaźnik oceny obrano okres, jaki upłynął do chwili, gdy niezbędna stała się dodatkowa farmakoterapia zaburzeń nastroju. Zarówno lamotrygina, jak i lit działały korzystniej niż placebo (odpowiednio $p < 0,02$ i $p = 0,003$). Średnia okresu, w którym u $\frac{1}{4}$ pacjentów wystąpił ponowny epizod zaburzeń nastroju wyniosła u leczonych lamotryginą 72 tygodnie, w grupie litu 58 tygodni oraz 35 tygodni w grupie placebo. Nie było różnic pomiędzy litem i placebo ($p = 0,07$) pod względem czasu przez jaki chorzy przyjmowali leki, wykazano natomiast przewagę lamotryginy nad placebo ($p = 0,03$). Ustalono, że lamotrygina nie wydłużała czasu do wystąpienia epizodu manii, ale wpływała korzystnie na wydłużenie okresu do chwili wystąpienia epizodu depresji ($p < 0,02$), podczas gdy lit nie różnił się działaniem od placebo ($p < 0,17$).

Wykazano także przewagę lamotryginy nad placebo w 26 tygodniowym badaniu chorych z częstą zmianą faz i zaburzeniami dwubiegunowymi typu II (39). Okres, jaki upłynął do chwili potrzeby dołączenia leków z powodu wystąpienia zaburzeń nastroju, w grupie lamotryginy i placebo nie różnił się istotnie ($p = 0,07$). Jednak u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi typu II przyjmujących lamotryginę, czas (średnia), który upłynął do chwili potrzeby dodatkowego leczenia, był znacznie dłuższy niż u przyjmujących placebo (17 vs 7 tygodni, $p = 0,01$). Natomiast w grupie chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I czas do wystąpienia zaburzeń wymagających leczenia w grupie lamotryginy i placebo nie różnił się. Także odsetek chorych, którzy ukończyli badanie bez potrzeby dodatkowej farmakoterapii był większy w grupie leczonych lamotryginą, niż w grupie placebo (odpowiednio 41% i 26%). Wśród pacjentów, którzy wymagali dodatkowego leczenia przeważały depresje – 80%, podczas gdy 20% stanowiły zespoły maniackalne, hipomaniackalne lub mieszane (39). Wyniki te są zgodne z rezultatami badania otwartego, w którym stosowano przez 48 tygodni lamotryginę w monoterapii lub jako lek dodatkowy (329).

4. *Karbamazepina*

Dotychczas nie ustalono skuteczności karbamazepiny w leczeniu podtrzymującym w zaburzeniach dwubiegunowych (362). Wykazano gorsze efekty stosowania karbamazepiny niż litu w odniesieniu do większości parametrów ocenianych w badaniu randomizowanym, trwającym przez dwa i pół roku (387). Karbamazepina była nieistotnie lepsza niż lit, u chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi typu II, ze współistniejącymi zaburzeniami, w stanach mieszanych (389). Badania naprzemienne (krzyżowe) wskazują na mniejszą skuteczność karbamazepiny w porównaniu z litem w leczeniu zapobiegającym zaburzeniom afektywnym dwubiegunowym (362, 390). Czas trwania zespołów maniackalnych wynosił przed leczeniem 25%, i uległ skróceniu do 19% u chorych leczonych karbamazepiną

i do 9% u leczonych litem ($p < 0,01$). Odsetek czasu, w którym utrzymywały się zaburzenia depresyjne nie uległ zmianie (przed leczeniem wynosił 32%, u leczonych karbamazepiną 26% i u leczonych litem 31%) (362).

5. Leki przeciwpsychotyczne

W jednym badaniu kontrolowanym z placebo, w którym oceniono działanie profilaktyczne leków przeciwpsychotycznych nie wykazano przewagi flupentiksolu stosowanego łącznie z litem w porównaniu do monoterapii litem (391). Kazuistyki przypadków i jedno trwające rok badanie randomizowane wskazuje na korzystny efekt dołączenia klozapiny (303).

6. Elektrowstrząsy

Po raz pierwszy elektrowstrząsy w leczeniu podtrzymującym, zapobiegającym nawrotom u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi opisano przed ponad 50 laty (392, 393). Nie wykonano badań, prób z losowym doborem pacjentów, w których oceniono skuteczność leczenia profilaktycznego elektrowstrząsami. Przydatność takiego leczenia sugeruje wiele opisów kazuistycznych (51, 356, 394–403). W przeglądzie badań naturalistycznych (404) zidentyfikowano 56 chorych, wśród nich 9 z zaburzeniami dwubiegunowymi, u których prowadzono podtrzymujące leczenie elektrowstrząsami po uzyskaniu poprawy w zaostrzeniu. Spośród pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi u 78% stwierdzono pewną poprawę, a u 33% znaczną poprawę.

Vanelle i in. (405) prześledzili prospektywnie leczenie u 22 chorych lekoopornych lub nietolerujących leków w ciągu 18 miesięcy stosowania elektrowstrząsów. U siedmiu z nich rozpoznano zaburzenia dwubiegunowe, a u 4 przebieg z częstą zmianą faz. Porównanie rocznego leczenia przed leczeniem i podczas stosowania EW wykazało, że stosowanie podtrzymujących elektrowstrząsów wiązało się z redukcją czasu hospitalizacji oraz liczby epizodów, w których hospitalizacja była niezbędna. U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, ale także u chorych z nawracającą depresją, średnia liczba nawrotów zaburzeń nastroju istotnie spadła podczas stosowania elektrowstrząsów. Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych dobrze zareagowali na podtrzymujące leczenie elektrowstrząsami.

Schwarz i in. (406), porównywali chorych depresyjnych, u których elektrowstrząsy przyniosły poprawę w fazie depresji i następnie otrzymywali podtrzymujące EW, do chorych, którzy po skutecznym leczeniu elektrowstrząsami nie otrzymywali leczenia podtrzymującego EW. W trzeciej grupie stosowano farmakoterapię. W każdej z grup liczących po 21 pacjentów było 4 chorych z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych. Aczkolwiek liczba badanych była za mała aby przeprowadzić poprawną analizę, to odsetek hospitalizacji zmalał o 60% u pacjentów, u których stosowano podtrzymujące elektrowstrząsy. Podobne badanie przeprowadził Gagne i wsp. (407), badając efekt stosowania leczenia podtrzymującego przy użyciu leków i elektrowstrząsów u chorych, u których terapia EW przyniosła poprawę w depresji. Grupy różniły się tylko liczbą poprawnych far-

makoterapii, przeprowadzonych przed elektrowstrząsami, a pacjenci, u których wykonywano podtrzymujące elektrowstrząsy charakteryzowała większa lekooporność. Z 58 pacjentów ocenianych w tym badaniu, u 12 rozpoznano zaburzenia dwubiegunowe. W okresie dwóch lat badania, w grupie leczonej podtrzymującymi elektrowstrząsami wykazano dłuższy okres bez nawrotu, w porównaniu do chorych leczonych farmakologicznie (odpowiednio 93% i 52%). W ciągu pięciu lat różnica długości okresu bez nawrotów była jeszcze większa (73% oraz 18%). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych znamiennej różnic u chorych z zaburzeniami jedno- i dwubiegunowymi.

Podsumowując należy stwierdzić, że badania wyników stosowania podtrzymującego elektrowstrząsów przeprowadzono w małych grupach pacjentów, a chorzy z zaburzeniami dwubiegunowymi stanowili niewielki odsetek, co powoduje, że analiza wyników w tej podgrupie nie jest możliwa. Omówione dane wskazują jednak na to, że można rozważać stosowanie podtrzymujące elektrowstrząsów w indywidualnych przypadkach chorych, z nasilonymi zaburzeniami afektywnymi, w przypadku braku tolerancji lub reakcji na podtrzymujące leczenie farmakologiczne.

E. Oddziaływania psychospołeczne

Chociaż opieka psychiatryczna i farmakoterapia są niezbędnymi składowymi leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej, u niektórych pacjentów istotne znaczenie mają szczególne formy psychoterapii. Pacjenci z zaburzeniami dwubiegunowymi często cierpią z powodu konsekwencji wynikających z przebytych epizodów zaburzeń afektywnych, a także doświadczają niedogodności związanych z długotrwałym przyjmowaniem leków, czemu towarzyszą nieprzyjemne objawy niepożądane. Co więcej, u wielu chorych występują nienasilone objawy rezydualne, lub wahania nastroju pomiędzy fazami zaburzeń afektywnych. Podstawowym celem leczenia psychoterapeutycznego jest redukcja poczucia zagrożenia oraz poprawa funkcjonowania pacjenta w okresie pomiędzy epizodami, a także zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotów i ich nasilenia (408). U wielu chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi występują liczne problemy psychologiczne. Są to:

- 1) emocjonalne następstwa epizodów manii i depresji,
- 2) trudności w akceptacji istnienia przewlekłej choroby psychicznej,
- 3) stygmatyzacja,
- 4) opóźnienie lub znaczne zaburzenia rozwoju osobniczego,
- 5) obawy związane z nawrotem i wynikające stąd osłabienie niezależności,
- 6) trudności w kontaktach interpersonalnych, małżeńskich, w rodzinie, związane z posiadaniem i wychowywaniem dzieci,
- 7) problemy w nauce i wykonywaniu pracy zawodowej
- 8) inne, prawne, społeczne, emocjonalne problemy, które wynikły z niewłaściwych, lekkomyślnych, gwałtownych zachowań w okresie nawrotu.

Rodzaj, intensywność i kluczowe tematy psychoterapii różnią się u pacjentów także na przestrzeni czasu. Wykazano przydatność wielu form interwencji psychoterapeutycznych, w połączeniu z farmakoterapią, w opiece psychiatrycznej nad

chorymi z zaburzeniami dwubiegunowymi. Najwięcej badań przeprowadzono nad przydatnością psychoedukacji, technik interpersonalnych, terapii rodzinnej i poznawczo-bahawioralnej. Dokładne badania przydatności tych form są obecnie kontynuowane. Mogą być także u niektórych pacjentów wskazane inne formy terapii, jak np. psychodynamiczna. Chociaż najczęściej omawia się skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych, w praktyce najczęściej stosowane są ich kombinacje, w zależności od przygotowania lekarza, potrzeby i preferencji pacjenta.

1. Skuteczność

Stale zwiększa się liczba danych dotyczących przydatności poszczególnych form psychoterapii w leczeniu chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. Poniżej streszczono wyniki badań analizujących przydatność poszczególnych metod psychoterapii, w oparciu o wyniki prób klinicznych z doborem losowym pacjentów i z grupą kontrolną.

Perry i wsp. (27) oceniali krótkotrwałą (średnio 7 sesji), indywidualną psychoedukację, która koncentrowała się wokół leczenia zaburzeń, poznania czynników ryzyka, i zapobieganiu nawrotom. U chorych poddanych psychoedukacji wykazano w porównaniu do pacjentów leczonych w sposób tradycyjny, redukcję ryzyka nawrotów manii, oraz lepsze funkcjonowanie społeczne i zawodowe.

Opracowano metodę krótkotrwałych interwencji rodzinnych (około 6 sesji) przeznaczonych dla chorych hospitalizowanych z powodu schizofrenii, lub dwubiegunowych zaburzeń afektywnych (409). Celem oddziaływań tych jest akceptacja istnienia choroby, rozpoznanie czynników stresowych precypitujących nawroty, ocena znaczenia czynników stresowych wewnątrz rodziny chorego i poza nią, poznanie interakcji w rodzinie, które wywołują u pacjenta stres, planowanie strategii opanowywania lub zmniejszania wpływu ewentualnych, zagrażających czynników stresujących oraz pomoc w zaakceptowaniu przez rodzinę pacjenta potrzeby długotrwałego leczenia po wypisie ze szpitala. Wstępna ocena (410), wykazała, że interwencje rodzinne wiązały się z większym stopniem poprawy u pacjentek, ale nie u pacjentów. Następnie kontynuowano terapię małżeńską (410), przez jedenaście miesięcy od wypisu. Wykazano, że przyniosła ona znaczną poprawę motywacji do leczenia oraz ogólnego funkcjonowania chorych. Niestety badaniem tym objęto małą liczbę chorych (włączono 42 pacjentów), toteż badanie to nie pozwoliło na ocenę ewentualnego wpływu terapii na zmniejszenie częstości nawrotów.

Nasilone i przetrwałe zaburzenia funkcjonowania wymagają niekiedy stosowania innych metod, takich jak: trening asertywności, rehabilitacja psychospołeczna, praca chroniona. Oddziaływania te, tradycyjnie stosowane u chorych na schizofrenię, są także skuteczne niekiedy u chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. Opracowano model terapii rodzinnej u chorych z przebytym epizodem manii lub depresji (411). Terapia skoncentrowana na rodzinie, oparta o koncepcje behawioralne włączała oddziaływania psychoedukacyjne, trening komunikacji, i trening rozwiązywania problemów. Przeprowadzono jedno duże badanie skuteczności rodzinnej terapii behawioralnej, która w połączeniu z far-

makoterapią wiązała się z mniejszą liczbą nawrotów depresji w porównaniu do leczonych tradycyjnie (412).

Basco i Rush (413) opracowali program terapii poznawczej dla chorych z dwubiegunowymi zaburzeniami afektywnymi, jako cel działania określono edukację pacjenta na temat zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i ich leczenia, uczenie zachowań, które zgodnie z koncepcjami poznawczo-behawioralnymi, są przydatne w radzeniu sobie ze stresami psychospołecznymi i im towarzyszącymi problemami, zwiększenie współpracy w leczeniu, monitorowanie wystąpienia i nasilenia się objawów. Obecnie prowadzone jest duże badanie w celu określenia skuteczności oddziaływań poznawczych w profilaktyce nawrotów w chorobie dwubiegunowej. Wstępne wyniki badań wskazują, że metoda ta może zredukować nasilenie objawów depresji (414), poprawić długotrwałe rokowanie (415), oraz motywację do współpracy w leczeniu (416).

Obserwacja, że regularny tryb życia (łącznie z rytmem snu, jedzenia, aktywności fizycznej i okresów stymulacji emocjonalnej) wiąże się z mniejszą chwienością nastroju u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, doprowadziła do powstania formy terapii zwanej terapią interpersonalną i rytmu społecznego (417). Jest to forma psychoterapii zbudowana na podstawie tradycyjnej terapii interpersonalnej poprzez dołączenie behawioralnego programu samokontroli, ułatwiającej pacjentom konsekwentne utrzymywanie trybu życia cechującego się regularnym rytmem snu i czuwania, przyjmowania posiłków i innych społecznych zachowań. Oddziaływania te zmierzają do poprawy regulacji zaburzeń rytmów dobowych, które mogą prowokować lub nasilać zaburzenia nastroju.

Frank i wsp. donieśli o szeregu istotnych ustaleń, do których doprowadziło badanie nad skutecznością terapii interpersonalnej i rytmu społecznego. Wykazano, że terapia interpersonalna i rytmu społecznego, w połączeniu z farmakoterapią doprowadziła do znacznej poprawy regularności trybu życia w porównaniu z tradycyjnym leczeniem i farmakoterapią u chorych z grupy kontrolnej (418). Jednak prowadzenie tej formy terapii nie wiązało się z krótszym okresem trwania zaburzeń maniakałnych (419), ani depresyjnych (420).

Zaprzestanie terapii interpersonalnej i rytmu społecznego, w okresie stabilizacji stanu psychicznego łączyło się z istotnym wzrostem odsetka nawrotów (421). Jednak utrzymywanie terapii w ciągu dwóch lat wiązało się ze spadkiem nasilenia objawów, zarówno depresyjnych jak i maniakałnych, oraz z wydłużeniem okresu eutymii w porównaniu do leczenia tradycyjnego (niepublikowane wyniki Elizabeth Frank i Davida J. Kupfera – 2001).

Wstępne wyniki badania, w którym porównywano chorych, których poddano psychoedukacji grupowej z chorymi otrzymującymi standardową opiekę medyczną wskazują na to, że psychoedukacja wiązała się z redukcją epizodów manii, depresji i liczby hospitalizacji (422).

2. Psychoterapia w stanach manii

W stanach manii oddziaływania psychospołeczne jako jedyna metoda leczenia nie są przydatne. Być może jedynym wskazaniem do psychoterapii, jako wyłącznej

metody leczenia jest sytuacja, w której pacjent odrzuca wszelkie inne formy leczenia, nie ma wskazań do leczenia bez zgody, a głównym celem terapii jest pokonanie sytuacji kryzysowej (np. przewyciężenie ambiwalencji dotyczącej przyjmowania leków). W jednym badaniu chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I, w zaostrzeniu maniakalnym i hipomanii, połączenie terapii interpersonalnej i rytmu społecznego z farmakoterapią nie przyniosło dodatkowej redukcji objawów, ani nie wiązało się ze skróceniem fazy w porównaniu do chorych leczonych farmakologicznie (419). Ponadto wykazano gorszy przebieg choroby u pacjentów, którzy zrezygnowali z psychoterapii, w porównaniu do poddanych comiesięcznej psychoterapii podtrzymującej lub farmakoterapii w połączeniu z intensywną opieką kliniczną (421).

3. Psychoterapia w zespołach depresyjnych

Wykazano skuteczność wielu metod psychoterapii, włącznie z terapią poznawczą (423) i interpersonalną (424–426), i w nawracającej depresji, zarówno stosowanych w monoterapii, jak i dołączanej do farmakoterapii. Dane o skuteczności psychoterapii w depresjach przedstawiono w Przewodniku Leczenia Dużych Depresji (2).

Zamiast farmakoterapii można stosować psychoterapię w depresjach w chorobie jednobiegunowej w przypadku nieznacznego lub umiarkowanego nasilenia objawów. W chorobie dwubiegunowej można oczekiwać skuteczności psychoterapii skoncentrowanej na problemach, stosowanej w miejsce farmakoterapii, zwłaszcza, że pozwala ona uniknąć objawów niepożądanych leczenia i ryzyka zmiany fazy w manię lub związanego z leczeniem przebiegu z częstą zmianą faz. Jednak dotychczas nie przeprowadzono badań skuteczności psychoterapii w depresjach w chorobie dwubiegunowej, istnieją jedynie pojedyncze opisy.

Cole i in. (420) oceniali psychoterapię interpersonalną włączoną w badaniu skoncentrowanym na ocenę funkcji tarczycy u 65 chorych z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I. Pacjentów przydzielono losowo do dwóch prób: w jednej prowadzono cotygodniowe sesje terapii interpersonalnej i rytmu społecznego, w drugiej stosowano tradycyjne podtrzymanie. U wszystkich chorych stosowano farmakoterapię (przede wszystkim sole litu), ok. 2/3 pacjentów przyjmowało także leki przeciwdepresyjne. Cole i in. stwierdzili, że w okresie pół roku dołączenie cotygodniowych sesji psychoterapeutycznych nie wiązało się ani z redukcją nasilenia objawów depresyjnych, ani nie przyspieszyło remisji (w porównaniu z leczonymi tradycyjnie).

Zaretsky i in. (414) stosowali indywidualną terapię poznawczo-behawioralną (20 sesji prowadzonych raz w tygodniu) u 11 pacjentów z depresją w chorobie dwubiegunowej. Terapia ta była dołączona do farmakoterapii. Porównywano wyniki stosowania farmakoterapii z psychoterapią i wynikami leczenia dobranej, pod względem wieku i płci, grupie chorych na depresję jednobiegunową. Wśród 8 osób, które ukończyły badanie (7 z nich cierpiało na zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I, jedna typu II), wyniki leczenia były porównywalne z poprawą u chorych z CHAJ. U żadnego z pacjentów uczestniczących w terapii poznawczo-behawioralnej nie notowano spowodowanej leczeniem manii ani hipomanii.

4. Leczenie podtrzymujące

Od czasu opublikowania w 1994 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (5) pierwszego przewodnika postępowania w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych ukazało się wiele prac oceniających skuteczność dołączenia leczenia psychospołecznego w zapobieganiu nawrotom w CHAD. We wszystkich badaniach oddziaływania psychospołeczne były dołączane do farmakoterapii, zwykle prowadzonej przy użyciu soli litu lub kwasem walproinowym. Opublikowano wyniki trzech dużych badań oceniających przydatność psychoedukacji (27), terapii interpersonalnej i rytmu społecznego (427) i terapii rodzin (412). Wyniki tych badań wskazują, że dołączenie oddziaływań psychospołecznych w zaburzeniach dwubiegunowych wiąże się z poprawą wyników leczenia w 1–2 letniej katamnezie. Można stosować także psychoedukację grupową, która jest mniej kosztowna (428). Pomimo obiecujących wyników nie udokumentowano wystąpienia poprawy w obszarze objawów, funkcjonowania, współpracy w leczeniu oraz obszarze interpersonalnym. Na podstawie przeglądu badań prowadzonych w zaburzeniach afektywnych jednobiegunowych (429), można sądzić, że rozbieżność wyników wiąże się raczej z różnicami dotyczącymi włączanych do badania pacjentów oraz stosowanych do oceny metod statystycznych niż ze specyficznym działaniem różnych form terapii.

Niemniej jednak należy uznać, że u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi jednoczesne interwencje psychospołeczne przynoszą dodatkową korzyść w leczeniu podtrzymującym. Dotyczy to także psychoterapii skoncentrowanej na leczeniu choroby (między innymi na współpracy w leczeniu, zmianie stylu życia, wczesnym wykrywaniu objawów nawrotu) i na trudnościach funkcjonowania interpersonalnego. Częściej praktycznie stosowane są metody podtrzymujące i eklektyczne, zawierające elementy psychoterapii dynamicznej, ale dotychczas nie zostały one ocenione w badaniach poprawnych metodologicznie.

5. Postępowanie u pacjentów ze współistniejącymi innymi zaburzeniami psychicznymi i ich psychospołeczne konsekwencje

Pacjenci w okresie remisji w chorobie dwubiegunowej cierpią z powodu konsekwencji psychospołecznych, związanych z przebytymi epizodami oraz z powodu skłonności choroby do nawrotu. Co więcej, chorzy dwubiegunowi są wrażliwi na inne zaburzenia psychiczne, najczęściej stwierdza się zaburzenia osobowości (430, 431) oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych (66). Współistnienie tych zaburzeń niesie ze sobą szczególne konsekwencje psychospołeczne. W przypadku współistnienia tych zaburzeń istnieją wskazania do oddziaływań psychospołecznych łącznie z psychoterapią.

F. Leczenie dzieci i młodzieży

Dotychczas znane są wyniki jedyne badania z losowym doбором pacjentów, w podwójnie ślepej próbie i z kontrolą placebo w leczeniu młodzieży z zaburzeniami dwubiegunowymi (423). Większość informacji dotyczących leczenia

zaburzeń dwubiegunowych u młodzieży opiera się na wynikach badań otwartych i opisach kazuistycznych.

1. Lit

Najwięcej danych dotyczy stosowania soli litu. Geller i in. (432) przeprowadzili podwójnie ślepą próbę z użyciem placebo, w grupach równoległych, z zastosowaniem soli litu u 25 pacjentów młodzieżowych, leczonych ambulatoryjnie, u których poza zaburzeniami afektywnymi istniało uzależnienie od substancji psychoaktywnych. Pacjentów przydzielono losowo do grupy, w której stosowano lit lub placebo przez 6 tygodni. Wykazano istotnie większą poprawę funkcjonowania chorych przyjmujących lit w porównaniu z pacjentami z grupy placebo. U chorych leczonych litem obserwowano znacznie więcej objawów ubocznych (poliurię, wzmożone pragnienie, nudności, wymioty i zawroty głowy).

Wykazano przewagę działania litu nad placebo (433–436) w czterech podwójnie ślepych próbach naprzemiennego stosowania leków u dzieci z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. Poprawa dotyczyła zarówno zmienności nastroju, zachowań agresywnych, wybuchów gniewu, oraz zaburzeń psychotycznych. Interpretacje wyników tych badań utrudnia jednak niewielka liczba pacjentów, krótki okres stosowania leczenia oraz wątpliwości diagnostyczne. Wyniki badań otwartych i opisów kazuistycznych wskazują na reakcję terapeutyczną na lit u 50–100% chorych (437–455).

2. Kwas walproinowy i jego pochodne

Nie opublikowano dotąd wyników badań skuteczności kwasu walproinowego porównywanego z placebo w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u dzieci i młodzieży. Odsetek reakcji terapeutycznej na kwas walproinowy, jak wynika z czterech badań otwartych, mieści się w granicach od 60% do 83% (127, 456–458).

Przeprowadzono jedno badanie wieloośrodkowe, otwarte, w którym stosowano kwas walproinowy u dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (458). Obserwowano 40 chorych w wieku od 7 do 17 lat w ciągu 2–8 tygodni. U 61% pacjentów stwierdzono ponad 50% redukcję objawów maniakałnych (notowanych w skali Young’a). Dwudziestu trzech pacjentów (58%) przedwcześnie przerwało leczenie. U 16 z nich równocześnie występowało ADHD, zaburzenia zachowania, zachowania buntownicze. Najczęstszymi objawami ubocznymi stosowania kwasu walproinowego (u ponad 10% leczonych) były: bóle głowy, nudności, wymioty, biegunki i nadmierna senność. Nie odnotowano nieprawidłowych wyników w badaniach laboratoryjnych.

Cztery opisy kazuistyczne stosowania kwasu walproinowego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych u młodzieży wskazują na odsetek reakcji terapeutycznej u 60–100% chorych (459, 462).

Wykazano także skuteczność leczenia kwasem walproinowym, w porównaniu do litu i karbamazepiny, u 42 chorych dzieci i młodzieży (w wieku 8–18 lat), w sześciotygodniowym badaniu z doborem losowym. Nie stwierdzono żadnych

różnic odsetka reakcji terapeutycznej (redukcji o połowę sumy punktów w skali manii Young'a) u chorych leczonych kwasem walproinowym (53%), litem (38%) lub karbamazepiną (38%). W tej grupie chorych nie stwierdzono poważnych objawów niepożądanych, które wiązałyby się z działaniem któregośkolwiek ze stosowanych leków.

W okresie kontynuacji tego badania, przez dodatkowe 16–18 tygodni stosowano leki u 35 pacjentów w próbie otwartej (463). Do oceny stosowano skalę ogólnego wrażenia (Bipolar CGI), jako reakcję terapeutyczną określono ocenę 1 lub 2 w tej skali. Reakcję terapeutyczną obserwowano u 30 pacjentów (85% badanych) w końcowym okresie leczenia. Tylko u 13 chorych (37%) stosowano jeden lek (lit, kwas walproinowy albo karbamazepinę) pod koniec okresu leczenia. Spośród 22 chorych, u których niezbędne było stosowanie leku dodatkowego 11 otrzymywało lek normotymiczny zaś 11 psychostymulujący.

3. Karbamazepina

Dane na temat skuteczności karbamazepiny w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u młodzieży pochodzą wyłącznie z opisów kazuistycznych. Woolston (464) opisał trzech pacjentów leczonych karbamazepiną, u których obserwowano poprawę objawów maniakałnych. Donoszono także o pozytywnej reakcji terapeutycznej na łączne stosowanie karbamazepiny z litem u 7 chorych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (192, 449).

4. Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Opublikowano dwa opisy leczenia kilku pacjentów i wyniki jednego badania otwartego stosowania olanzapiny, jako podstawowego leku lub dołączonego do leku normotymicznego, u dzieci z zaburzeniami dwubiegunowymi. W próbie otwartej u 23 dzieci w wieku 5–14 lat z zaburzeniami dwubiegunowymi stosowano olanzapinę w dawce 2,5 do 20 mg/24 h przez 8 tygodni (465). Reakcję terapeutyczną określono jako redukcję objawów w skali manii Young'a równą lub większą niż 30%, taki wynik notowano u 61% leczonych. Nie stwierdzono wystąpienia objawów niepożądanych za wyjątkiem przyrostu masy ciała (średnio o 5 kg). W opisie leczenia trzech młodocianych (w wieku 9–19 lat) z zaburzeniami dwubiegunowymi stosowano olanzapinę jako leczenie dodatkowe dołączone do istniejącej już terapii (466). Wykazano znaczną poprawę w skali ogólnego wrażenia (CGI) w okresie tygodnia leczenia. Leczeniu towarzyszyła sedacja i przyrost masy ciała. Wreszcie doniesienie o 7 przypadkach młodocianych z zaburzeniami dwubiegunowymi (467), u których dołączono olanzapinę do stosowanych leków, wykazano średnią lub znaczną poprawę w skali CGI u 71% pacjentów.

Retrospektywnie oceniono wyniki stosowania u 28 pacjentów w wieku 4–17 lat, leczonych ambulatoryjnie przy użyciu risperidonu (468). Lek stosowano przez średnio 6 miesięcy. Ustąpienie zaburzeń maniakałnych i zachowań agresywnych (wynik w skali CGI ≤ 2) obserwowano u 82% leczonych, u 69% ustąpiły objawy psychotyczne. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych, chociaż częstymi objawami był przyrost masy ciała i sedacja.

5. Nowe leki przeciwdrgawkowe

Istnieje niewiele doniesień na temat stosowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi nowych leków przeciwpadaczkowych. Retrospektywnie oceniono działanie gabapentyny u 18 pacjentów młodzieżowych, u których uprzednie leczenie nie przyniosło efektu (469), 15 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych bliżej nieokreślonych, jeden chory z CHAD typu II, 2 pacjentów z rozpoznaniem choroby schizoafektywnej. Gabapentynę stosowano w dawce 900–2400 mg/dobę. U 16 pacjentów leczonych gabapentyną ustąpiły nawroty. Spośród tych pacjentów 6 relacjonowało poprawę nastroju. Opisano także przydatność gabapentyny w leczeniu manii u chorych młodzieżowych (470).

6. Elektrowstrząsy

U 2 dzieci w lekoopornej manii w wieku przed pokwitaniem stosowano elektrowstrząsy (471). Przegląd literatury dotyczącej stosowania elektrowstrząsów wskazuje na ich skuteczność w maniach w wieku młodzieżowym (472).