

Aleksandra Rajewska-Rager, Andrzej Rajewski

Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Leczenie farmakologiczne choroby dwubiegunowej o wczesnym i bardzo wczesnym początku

Pharmacological treatment of a very early and early onset bipolar disorder

Abstract

*Diagnosing and treatment of children's bipolar illness is often challenging and difficult because of the lack of homogeneous diagnostic and therapeutic criteria. Not all of pharmacological agents applied in treatment of adults bipolar illness may be used to treat children and adolescent because of different tolerance, bioavailability and side effects. In this article authors reviewed current approaches of the safety and the effectiveness of pharmacotherapy in pediatric bipolar disorder. **Psychiatrię 2009; 6, 1: 36–42***

key words: *early and very early onset bipolar disorder, anticonvulsants, neuroleptics, prophylactic treatments*

Wstęp

Dziecięca choroba dwubiegunowa (PBD, *pediatric bipolar disorder*) dotyczy około 1% dzieci i młodzieży [1]. Jej rozpoznanie budzi nadal wiele kontrowersji, zwłaszcza że brakuje ścisłych kryteriów diagnostycznych dostosowanych do specyfiki symptomatologii wieku dziecięcego, a standardy postępowania terapeutycznego opierają się na stosowanych u osób dorosłych. Wcześniejsze badania sugerowały, że szczyt objawów w PBD przypada na wiek 15–18 lat [2]. Aktualnie podkreśla się jednak, że takie obserwacje wynikały raczej z trudności w diagnozowaniu młodszych pacjentów, u których często w sposób wieloobjawowy uwidaczniają się cechy epizodu manii bądź depresji. Badanie retrospektywne przeprowadzone w grupie 1000 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą dwubiegunową wykazało, że początek objawów aż u 27,7% badanych nastąpił przed 13. rokiem życia (choroba afektywna o bardzo wczesnym początku, *very early onset bipolar disorder*),

a u 37,6% — między 13.–18. rokiem życia (choroba afektywna o wczesnym początku, *early onset bipolar disorder*). Pacjenci ci już w okresie adolescencji wykazywali cechy choroby dwubiegunowej, jednak właśnie ze względu na trudności w prawidłowym rozpoznawaniu nie byli efektywnie leczeni [3].

Doniesienia ostatnich lat wskazują na coraz częstsze rozpoznawanie PBD, co jest związane zarówno z pogłębiającą się wiedzą na temat tej choroby, jak i stopniowego pojawiania się nowych narzędzi ułatwiających *screening* w tej grupie wiekowej. Bogata symptomatologia PBD jest zbliżona do innych chorób psychicznych wieku dziecięcego. Obserwuje się zwłaszcza występowanie współchorobowości z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*). Podaje się, że 30% dzieci i około 90% młodzieży, u których rozwinęły się objawy choroby dwubiegunowej, miało wcześniej rozpoznane ADHD [2, 4]. Obok współistnienia zaburzeń afektywnych z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, często obserwuje się również współchorobowość z zaburzeniami lękowymi, opozycyjno-buntowniczymi czy nadużywaniem sub-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Rajewska-Rager
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel.: (0 61) 849 15 31; faks: (0 61) 8 48 03 92
e-mail: rajrager@ump.edu.pl

stancji psychoaktywnych. Szacuje się, że u 25–33% młodych pacjentów, którzy mieli objawy depresji we wczesnym wieku, z czasem rozwinię się pełnoobjawowa choroba dwubiegunowa [5].

Mimo braku oddzielnych kryteriów diagnostycznych dla dziecięcej choroby dwubiegunowej, uwzględniających rozwojowe różnice w manifestacji objawów klinicznych, istnieje jednak wiele opracowań, opisujących szczególnie fenotyp wczesnorozwojowych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Charakteryzują go przede wszystkim: krótsze okresy eutymii i większa tendencja do zachowań agresywnych, częste występowanie stanów mieszanych, częsta zamiana faz, znaczna drażliwość w obu biegunach choroby, częściej współwystępujący lęk i napady paniki oraz większe ryzyko wystąpienia manii lub depresji polekowej [6–9]. Dodatkowo badacze podkreślają, że w porównaniu z osobami dorosłymi zaburzenia nastroju u dzieci częściej manifestują się objawami psychotycznymi (30–70% w zależności od badania) [4].

Ogólne wytyczne terapeutyczne w dziecięcej chorobie dwubiegunowej

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków psychotropowych u dzieci i młodzieży są niewielkie. Wiele z aktualnych rekomendacji bazuje na doświadczeniach terapeutycznych choroby dwubiegunowej u dorosłych, jednak podkreśla się potrzebę przeprowadzania randomizowanych badań uwzględniających zarówno specyfikę objawów u dzieci i młodzieży, jak i odmienną tolerancję leków w tej grupie wiekowej. W dostępnym piśmiennictwie z lat 1990–2007 znajduje się niewielka liczba pozycji opisujących przeprowadzone randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą u dzieci i młodzieży. Prawdopodobnie ten niedostatek badań wynika z wielu różnych ograniczeń, począwszy od trudności metodologicznych, przez brak jasno określonych kryteriów diagnostycznych oraz fakt, że zazwyczaj badane grupy nie są zbyt liczne. Zasadniczo, biorąc pod uwagę ogólnie przyjęte zasady leczenia, wybór terapii farmakologicznej powinien opierać się na:

- stwierdzonej skuteczności danego leku;
- prawidłowo rozpoznanej fazy choroby;
- obecności współwystępujących objawów (objawy psychotyczne, pobudzenie, lęk itd.);
- ocenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych;
- wywiadzie dotyczącym wcześniejszej odpowiedzi na stosowane leczenie;
- możliwościach finansowych rodziny chorego.

Pomimo pewnych kontrowersji dotyczących leczenia PBD, niedawno grupa amerykańskich specjali-

stów pod kierunkiem Kowatcha opublikowała swoje propozycje rekomendacji dotyczących leczenia choroby dwubiegunowej u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat [10]. Zalecane wytyczne są zbliżone do stosowanych w terapii osób dorosłych i obejmują w pierwszej linii (przy braku objawów psychotycznych) monoterapię lekiem normotymicznym (lit, kwas walproinowy) lub przeciwpsychotycznym (olanzapina, risperidon lub kwetiapina) przez okres 4–6 tygodni (w przypadku litu — do 8 tygodni). Przy braku dobrej odpowiedzi zalecane jest włączenie drugiego leku. Autorzy podkreślają jednak, że w politerapii lepsze jest połączenie dwóch leków normotymicznych niż leku normotymicznego z lekiem przeciwpsychotycznym. W przypadku wystąpienia objawów psychotycznych zaleca się dołączenie neuroleptyku. Kiedy odpowiedź na taką terapię jest jedynie częściowa, dopuszcza się stosowanie politerapii z trzech leków: dwóch normotymicznych oraz jednego przeciwpsychotycznego. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie, można rozważyć albo leczenie kłozapiną (zarówno u dzieci, jak i młodzieży) lub ewentualne leczenie elektrowstrząsami (tylko u młodzieży) [10]. Oczywiście propozycje tych nie należy traktować jako ścisłych wytycznych czy obowiązujących standardów postępowania, gdyż w zamyśle autorów są one jedynie użytecznymi wskazówkami terapeutycznymi, które mają pomóc klinicyście w wyborze jak najlepszego postępowania terapeutycznego u dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową o wczesnym i bardzo wczesnym początku.

Przegląd najczęściej stosowanych leków w dziecięcej chorobie dwubiegunowej

Sole litu

Jako jedno z najstarszych i podstawowych leków w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, sole litu są dobrze zbadane pod względem bezpieczeństwa oraz skuteczności ich stosowania u osób dorosłych. Choć obserwuje się niedostatek badań dotyczących efektywności działania i bezpieczeństwa litu w chorobie dwubiegunowej o bardzo wczesnym lub wczesnym początku, to jednak wyniki tych już przeprowadzonych wykazały w różnych jednostkach chorobowych dość dobrą tolerancję soli litu u dzieci i młodzieży [11, 12]. W chorobie dwubiegunowej w tej grupie wiekowej przeprowadzono dotychczas jedynie dwa randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą uwzględniające lit, choć ich niewątpliwymi ograniczeniami są niejednorodny obraz klinicz-

ny oraz dość mała liczebność badanych grup: odpowiednio 25 [13] i 40 pacjentów [14]. Badania Geller i wsp. [13]. Wśród nastolatków z chorobą dwubiegunową o wczesnym początku i z współwystępowaniem uzależnienia od alkoholu (średnia wieku badanych 16,3, średni czas zachorowania 9,6 lat) wykazały one lepszą skuteczność litu względem placebo. Podobne rezultaty otrzymali również Kafantaris i wsp. [14], uzyskując poprawę w zakresie zmniejszania objawów maniakalnych (mierzone skalą YMRS, *young mania rating scale*) w grupie osób z PBD przyjmujących sole litu vs. placebo.

Pozostałe dostępne w piśmiennictwie badania są głównie naturalistyczne. Strober i wsp. [15] badał skuteczność litu u młodzieży w wieku 13–17 lat ($n = 50$). Badanie trwało 6 tygodni, a wyniki wykazały dobrą odpowiedź na leczenie u 68% pacjentów. Autorzy podkreślali jednak, że zaobserwowali zależność — im młodszy badany, tym mniejsza dobra odpowiedź na lek. Podobne badania przeprowadził Kafantaris i wsp. [16] w większej grupie — 100 osób w przedziale wiekowym 12–18 lat. Po 4 tygodniach leczenia stwierdzili oni (na podstawie skali YMRS), u 63% badanych dobrą odpowiedź na lit. Przeprowadzone dotąd badania naturalistyczne i dostępne opisy przypadków potwierdzają dość dobrą skuteczność soli litu w PBD, choć badacze podkreślają, że obserwowane są pewne różnice w efekcie ich działania w porównaniu z osobami dorosłymi [11, 17]. Wydaje się to być związane ze wspomnianą wcześniej specyfiką demonstrowanych objawów — u osób młodych często dominuje mieszany obraz choroby ze współwystępowaniem dysforyi bądź objawów psychotycznych. Autorzy zwracają również uwagę na fakt, że okres półtrwania litu jest krótszy u dzieci niż u dorosłych, a całkowity klirens nerkowy jest wyższy. Malone i wsp. [18] przeprowadzili badanie oceniające predykcję właściwych dawek terapeutycznych litu u dzieci (średnia wieku 12 lat), które otrzymywały ten lek w celu zmniejszenia zachowań agresywnych. Po podaniu 600 mg litu, po 24 godzinach oceniano jego stężenie w osoczu i na tej podstawie ustalano proporcjonalnie dawkę dobową litu, która wahała się w zakresie 600–1800 mg/d., a odpowiadała stężeniom litu 0,58–1,13 mEq/l (średnia 0,87 mEq/l). Badacze podkreślali fakt, że przy tak określonych stężeniach litu zazwyczaj nie obserwowano działań niepożądanych albo ich nasilenie było bardzo niewielkie. Natomiast badanie Silva i wsp. [19] wykazało silniej wyrażone objawy uboczne, takie jak moczenie nocne, astenię i ataksję u dzieci między 5. a 12. rokiem życia, którym podawano lit w dawkach do 2100 mg/d.

Kwas walproinowy

Kwas walproinowy, od wielu lat stosowany u dzieci jako lek przeciwdrgawkowy, jest dość dobrze zbadywany pod względem bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej. Objawy uboczne występujące u dzieci są zbliżone do tych obserwowanych u osób dorosłych, choć należy zwrócić uwagę na wyniki badań wskazujące na to, że u dziewcząt w okresie dojrzewania leczonych kwasem walproinowym może dojść do hyperandrogenizmu i ryzyka wystąpienia zespołu policystycznych jajników [20, 21].

W naturalistycznym badaniu skuteczności kwasu walproinowego w chorobie dwubiegunowej o wczesnym początku, amerykańscy badacze obserwowali pacjentów przez okres 12 miesięcy ($n = 36$). Do oceny poprawy klinicznej zastosowano skalę ogólnej oceny klinicznej (CGI-S, *clinical global impressions scale*). U 20 pacjentów stwierdzono poprawę kliniczną w zakresie prezentowanych wcześniej objawów (maniakalnych, psychotycznych, niepokoju, labilności emocjonalnej, pobudzenia i lęku) i brak zgłaszanych działań niepożądanych [22]. W późniejszym badaniu uwzględniającym 40 osób (średnia wieku 7–19 lat), Wagner i wsp. [23] wykazali u 61% pacjentów poprawę ocenianą za pomocą skali oceniającej nasilenie objawów maniakalnych (MRS, *mania rating scale*). Pozostałe 23 osoby nie ukończyły terapii z powodu: jej nieskuteczności ($n = 6$), nietolerancji leku ($n = 6$) oraz braku współpracy ($n = 6$) i innych powodów ($n = 6$). Występujące działania niepożądane były lekkiego lub umiarkowanego nasilenia i obejmowały przede wszystkim bóle głowy, mdłości, wymioty, biegunkę i senność.

Efektywność kwasu walproinowego w leczeniu choroby dwubiegunowej jest w wielu badaniach porównywana ze skutecznością litu [22]. Tylko w jednej z prac, w przypadku epizodu mieszanego, wykazano lepszą skuteczność kwasu walproinowego niż litu [24].

Delbello i wsp. [25] przeprowadzili również badanie metodą podwójnie ślepej próby ($n = 30$) porównujące leczenie skojarzone: kwas walproinowy z kwetiapiną vs. kwas walproinowy z placebo u młodzieży (12–18 rż.). Skuteczność terapii mierzonej za pomocą skali YMRS była istotnie statystycznie większa w grupie osób przyjmującej kwas walproinowy z kwetiapiną (87% vs. 53%).

Rekomendowane stężenia kwasu walproinowego w osoczu to 10–60 mg/kg/dzień dla dzieci oraz 1000–3000 mg/dzień u młodzieży (w zależności od masy ciała).

Karbamazepina

Nie ma wielu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo karbamazepiny jako leku stosowanego we wczesnej postaci choroby dwubiegunowej. Ich wyniki wskazują na jej gorszą skuteczność w porównaniu z innymi lekami normotymicznymi (kwasem walproinowym, litem) [26]. Co więcej, badacze informują również o występowaniu wielu objawów ubocznych, zwłaszcza senności, zawrotów głowy czy zaburzeń równowagi. Pozostałe obserwowane objawy podobne jak u osób dorosłych [27].

W niedawno przeprowadzonym badaniu metodą podwójnie ślepej próby oceniano skuteczność i bezpieczeństwo okskarmamazepiny, która jest pochodną ketonową karbamazepiny, ale wywołującą mniej działań niepożądanych. W badaniu wzięło udział 116 pacjentów w wieku 7–18 lat, ze stwierdzonym ostrym epizodem manii lub stanem mieszanym. Do oceny poprawy klinicznej użyto kwestionariusza YMRS. Przedstawione rezultaty nie wykazały lepszej skuteczności okskarmamazepiny względem placebo. Co więcej, u 19% chorych otrzymujących okskarmamazepinę, zaobserwowano 2-krotnie częstsze występowanie objawów ubocznych (zawroty głowy, mdłości, senność, diplopia, znużenie i wysypka), powodujących przerwanie terapii [28].

Podobnie jak w przypadku kwasu walproinowego, karbamazepina nie ma ustalonej ścisłej dawki w leczeniu manii u dzieci i młodzieży. Ogólnie przyjmuje się, że dawkowanie u dzieci nie powinno przekraczać 10–20 mg/kg (200–600 mg/dzień), a u młodzieży — 1000–1500 mg/dzień [29].

Leki przeciwpsychotyczne

Dotychczas przeprowadzono jedynie pojedyncze randomizowane badania kontrolowane placebo, które oceniałyby skuteczność leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży z chorobą dwubiegunową o wczesnym i bardzo wczesnym początku. Dostępne są głównie badania naturalistyczne oraz opisy przypadków. Chang i Ketter [30] opisali 3 pacjentów z epizodem manii w przebiegu wczesnej choroby dwubiegunowej, którzy oprócz leków normotymicznych otrzymywali również olanzapinę. We wszystkich analizowanych przypadkach, po 3–5 dniach od podania olanzapiny, stwierdzono istotną poprawę w zakresie prezentowanych objawów. Natomiast [31] opisał przypadek 13-letniego pacjenta ze zdiagnozowaną chorobą dwubiegunową o wczesnym początku, u którego leczenie skojarzone klasycznym lekiem normotymicznym (lit) oraz kłozapiną okazało się skuteczne w leczeniu ostrego epizodu manii.

W 2005 roku Biedermann i wsp. [32, 33] opublikowali wyniki dwóch badań naturalistycznych. W pierwszym z nich przez okres 8 tygodni oceniano skuteczność risperidonu w leczeniu PBD u osób ($n = 30$) w wieku 6–17 lat. Badani byli pacjenci z epizodem hipomanii, manii lub mieszanym, z YMRS ≥ 15 punktów. Średnia dawka risperidonu wynosiła $1,25 \pm 1,5$ mg/d. U 70% pacjentów, którzy ukończyli badanie ($n = 30$), stwierdzono znaczne zmniejszenie objawów. Drugie badanie dotyczyło młodszych dzieci w wieku 4–6 lat ($n = 31$), otrzymujących atypowe leki przeciwpsychotyczne: risperidon w dawce 1,4 mg/d. ($n = 16$) i olanzapinę w dawce 6,3 mg/dzień ($n = 15$). Po 8-tygodniowej obserwacji stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie nieróżniącą się istotnie statystycznie w obydwu badanych grupach. W przypadku stosowania risperidonu obserwowano większy wzrost stężenia prolaktyny w porównaniu z olanzapiną, natomiast przy stosowaniu olanzapiny — wzrost masy ciała.

Masi i wsp. [34] przeprowadzili naturalistyczne badanie oceniające kłozapinę ($n = 10$) u młodzieży w wieku 12–17 lat, z epizodem manii lub mieszanym, którzy byli lekooporni na terapię lekami normotymicznymi i atypowymi neuroleptykami. Po podaniu kłozapiny w dawkach 75–300 mg/dzień u wszystkich badanych stwierdzono występującą w ciągu 2–3 tygodni poprawę kliniczną mierzoną skalami MRS BPR (*brief psychiatric rating scale*), CGAS (*children's global assessment scale*). Kolejne naturalistyczne badanie przeprowadzone przez Frazier i wsp. [35] oceniało skuteczność olanzapiny w monoterapii u 23 dzieci (5–14 lat) z epizodem maniakałnym, mieszanym lub hipomaniakałnym. Badanie trwało 8 tygodni, a dawki terapeutyczne olanzapiny wahały się pomiędzy 2,5–20 mg. U 61% pacjentów stwierdzono zarówno dobrą odpowiedź na lek, jak i jego dobrą tolerancję.

Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży ($n = 28$) otrzymujących risperidon (w dawkach 1,7 mg/d. $\pm 1,3$ mg) z powodu PBD wykazało poprawę objawów maniakałnych u 82% badanych, a u 69% poprawę w zakresie objawów psychotycznych. Warto zauważyć również, że większość osób biorących udział w badaniu miało epizod mieszanym ($n = 25$), a jedynie 3 osoby — hipomaniakałny [36]. Kolejne retrospektywne badanie oceniające skuteczność i tolerancję aripiprazolu (średnia dawka 10 mg/dzień) u dzieci i młodzieży ($n = 30$) przeprowadzili Barzman i wsp. [37]. Używając skali CGI-S, stwierdzili oni u 2/3 badanych dobrą odpowiedź na lek. Powyższe wyniki należy jednak traktować z pewną ostrożnością ze względu na dosyć nieho-

mogenną grupę oraz fakt, że tylko 4 pacjentów przyjmowało aripiprazol w monoterapii. Randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo olanzapiny w leczeniu ostrej manii i stanów mieszanych u młodzieży przeprowadziła niedawno grupa amerykańskich badaczy pod kierownictwem Tohena i wsp. [38]. Przez 3 tygodnie 107 pacjentów otrzymywało olanzapinę w terapeutycznych dawkach, natomiast 54 osoby — placebo. Do oceny skuteczności leczenia zastosowano skalę YMRS. Badanie to wykazało nie tylko większą skuteczność olanzapiny, ale i większy odsetek uzyskanej remisji obawów (odpowiednio 35,2% do 11,1% w przypadku placebo).

Leczenie profilaktyczne u dzieci i młodzieży

W pracach oceniających przebieg choroby dwubiegunowej u osób młodych ($n = 171$, średnia wieku 13,2 roku) wykazano, że aż 58% pacjentów po pierwszym epizodzie rozwinęło w ciągu następnych dwóch lat ponownie kolejny epizod choroby [39]. Prospektywne badanie przeprowadzone przez Strober'a i wsp. [40] oceniało związek długości stosowanego leczenia z ryzykiem nawrotu choroby u młodzieży. Autorzy pracy analizowali nawrotowość choroby w 18-miesięcznej obserwacji. Badano 37 pacjentów z chorobą dwubiegunową typu I, stosujących lit. U 13 chorych, którzy przerwali terapię po wyjściu ze szpitala, obserwowano 3-krotnie większą nawrotowość objawów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie farmakologiczne. Wskazuje to na zasadność stosowania profilaktycznego leczenia lekami normotymicznymi przez dłuższy czas. Badanie retrospektywne przeprowadzone przez Henry i wsp. [41] obejmowało 15 pacjentów w wieku 4–18 lat. Chorzy otrzymywali lek normotymiczny — kwas walproinowy, a do oceny poprawy klinicznej stosowano skalę CGI. U 53% pacjentów zaobserwowano dobrą odpowiedź na leczenie i brak nawrotu choroby przez okres 1,5 roku obserwacji. Findling i wsp. [42] przeprowadzili badanie metodą podwójnie ślepej próby, porównujące profilaktyczne działanie litu vs. kwasu walproinowego w monoterapii przez okres 18 miesięcy u 60 pacjentów w wieku 5–17 lat ze stwierdzoną chorobą dwubiegunową I lub II typu, zgodnie z kryteriami DSM-IV. Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy odnośnie czasu nawrotu. Ponieważ w chorobie dwubiegunowej o wczesnym początku nie przeprowadzono dotąd zbyt wielu badań oceniających długoterminową terapię profilaktyczną, klinicyści często sami muszą podjąć decyzję o czasie leczenia, uwzględniając potencjalne ryzyko

nawrotu oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy długoterminowej terapii. Dlatego tak istotne są oddziaływania psychoedukacyjne, które mogą ułatwić pacjentom i ich rodzinom rozpoznawanie objawów nawracającej choroby i w razie potrzeby umożliwić najszybszy kontakt z lekarzem, co pozwoli na szybkie wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii.

Podsumowanie

Rozpoznawanie i leczenie PBD u dzieci i młodzieży jest utrudnione ze względu na brak ścisłych wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych. Mimo że nie ma zbyt wielu przeprowadzonych badań kontrolowanych placebo i oceniających skuteczność leków normotymicznych, to jednak na podstawie badań naturalistycznych i opisów przypadków można uznać, że sole litu, kwas walproinowy oraz karbamazepina są skuteczne w leczeniu PBD. Warto jednak pamiętać, że ponieważ okres dojrzewania charakteryzuje się stymulacją osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, stosowanie litu może być przyczyną zaburzenia czynności tej osi hormonalnej poprzez blokowanie transferu T_3 i T_4 . Przed podaniem litu u młodzieży konieczna jest ocena prawidłowej czynności hormonów tarczycy, a następnie okresowa kontrola stężeń tych hormonów. Dodatkowo aktualne tendencje terapeutyczne dopuszczające dołączanie pewnych leków przeciwpsychotycznych (risperidon, olanzapiny czy kwetiapiny) zwiększają zakres możliwości farmakologicznych we wczesnej i bardzo wczesnej chorobie dwubiegunowej.

Przy wyborze leku w PBD, oprócz uwzględnienia starannego wywiadu i badania klinicznego, należy wziąć w szczególności pod uwagę:

- epizod choroby (mania, depresja, epizod mieszany);
- nasilenie objawów (dobór odpowiednio wysokiej dawki leku);
- różnice w przebiegu choroby z dominującą częstą zmianą faz;
- poziom współpracy z rodziną pacjenta (przy leczeniu);
- sytuację socjalną (koszt leku).

Klinicyści powinni pamiętać również o rozważeniu długoterminowego planu leczenia uwzględniającego zarówno profilaktyczne leczenie farmakologiczne, jak i odpowiednią psychoedukację.

PIŚMIENNICTWO

1. Lewinsohn P.M., Klein D.N., Seeley J.R. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1995; 34: 454–463.

2. Chang K.D., Ketter T.A. Special issues in the treatment of pediatric bipolar disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* 2001; 2: 613–622.
3. Perlis R.H., Miyahara S., Marangell L.B. Long-term implication of early onset in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 875–881.
4. Geller B., Lubly J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1997; 36: 1168–1176.
5. Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 125–127.
6. Geller B., Craney J.L., Bolhofner K. Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. W: Geller B., DelBello M.P. (red.). *Bipolar disorder in childhood and early adolescence*. Guilford Press, New York, London 2003; 25–50.
7. Papoulos D.F. Bipolar disorder and comorbid disorder. W: Geller B., DelBello M.P. (red.). *Bipolar disorder in childhood and early adolescence*. Guilford Press, New York, London 2003; 76–106.
8. Wozniak J. Pediatric bipolar disorder: The new perspective on severe mood dysfunction in children. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology* 2003; 13: 449–452.
9. Cahill C.M., Green M.J., Jairam R., Malhi G.S. Bipolar disorder in children and adolescents: obstacles to early diagnosis and future directions. *Early Interv. Psychiatry* 2007; 1: 138–149.
10. Kowatch R.A., Fristad M., Birmaher B., Wagner K.D., Findling R.L., Hellander M. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005; 44: 213–235.
11. Alessi N., Baylor M.W., Ghaziuddin M., Zubieta J.K. Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1994; 33: 291–304.
12. Kafantaris V. Treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1995; 34: 732–741.
13. Geller B., Cooper T.B., Sun K. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1998; 37: 171–178.
14. Kafantaris V., Coletti D.J., Dicker R., Padula G., Pleak R.R., Alvir J.M. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2004; 43: 984–993.
15. Strober M., Morrell W., Burroughs J., Lampert C., Danforth H., Freeman R. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J. Affect Disord.* 1988; 15: 255–268.
16. Kafantaris V., Coletti D.J., Dicker R., Padula G., Kane J.M. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2003; 42 (9): 1038–1045.
17. Hsu L.K.G., Starzynski J. Mania in adolescence. *J. Clin. Psychiatry* 1986; 47: 596–599.
18. Malone R.P., Delaney M.A., Luebbert J.F., White M.A., Biesecker K.A., Cooper T.B. The lithium test dose prediction method in aggressive children. *Psychopharmacol. Bull.* 1995; 31: 379–382.
19. Silva R.R., Campbell M., Golden R.R., Small A.M., Pataki C.S., Rosenberg C.R. Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol. Bull.* 1992; 28: 319–326.
20. Isojärvi J.I., Taubøll E., Pakarinen A.J. i wsp. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am. J. Med.* 2001; 111: 290–296.
21. Rättyä J., Pakarinen A.J., Knip M., Repo-Outakoski M., Myllylä V.V., Isojärvi J.I. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001; 14; 57: 440–444.
22. Deltito J.A., Levitan J., Damore J., Hajal F., Zambenedetti M. Naturalistic experience with the use of divalproex sodium on an in-patient unit for adolescent psychiatric patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998; 97: 236–240.
23. Wagner K.D., Weller E.B., Carlson G.A. i wsp. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2002; 41: 1224–1230.
24. Strober M. The naturalistic prospective course of juvenile bipolar illness. Second International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburg 1997.
25. DelBello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M. A doubleblind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2002; 41: 1216–1223.
26. Davanzo P., Gunderson B., Belin T., Mintz J., Pataki C., Ott D. Mood stabilizers in hospitalized children with bipolar disorder: a retrospective review. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 57: 504–510.
27. Ryan N.D., Bhatara V.S., Perel J.M. Mood stabilizers in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38: 529–536.
28. Wagner K.D., Kowatch R.A., Emslie G.J. i wsp. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder children and adolescents. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1179–1186.
29. Viesselman J.O., Yaylayan S., Weller E.B., Weller R.A. Antidysthymic drugs (antidepressants and antimanics). W: Werry J.S., Aman M.G. (red.). *Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents*, New York: Plenum 1993; 239–268.
30. Chang K.D., Ketter T.A. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2000; 10: 45–49.
31. Fusch D.C. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1994; 33: 1299–1302.
32. Biederman J., Mick E., Hamner P. i wsp. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 589–594.
33. Biederman J., Mick E., Wozniak J. i wsp. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2005; 15: 311–317.
34. Masi G., Mucci M., Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2002; 12: 93–99.
35. Frazier J.A., Biederman J., Tohen M., Feldman P.D., Jacobs T.G., Toma V. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2001; 11: 239–250.
36. Frazier J.A., Meyer M.C., Biederman J., Wozniak J., Wilens T.E., Spencer T.J. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38: 960–965.
37. Barzman D.H., DelBello M.P., Kowatch R.A., Gernert B., Fleck D.E., Pathak S. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J. Child Adolesc.* 2004; 14: 593–600.
38. Tohen M., Kryzhanovskaya L., Carlson G. i wsp. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 1547–1556.
39. Brotman M.A., Schmajak M., Rich B.A. Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol. Psychiatry* 2006; 60: 991–997.
40. Strober M., Morrell W., Lampert C., Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 457–461.
41. Henry C.A., Zamvil L.S., Lam C., Rosenquist K.J., Ghaemi S.N. Long-term outcome with divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2003; 13: 523–529.
42. Findling R.L., McNamara N.K., Youngstrom E.A., Stansbrey R., Gracious B.L., Reed M.D. Double-Blind 18-Month Trial of Lithium Versus Divalproex Maintenance Treatment in Pediatric Bipolar Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005; 44: 409–417.

Streszczenie

*Rozpoznawanie i leczenie dziecięcej choroby dwubiegunowej jest często trudne ze względu na brak jednorodnych kryteriów diagnostycznych i terapeutycznych. Nie wszystkie leki psychotropowe stosowane w leczeniu choroby dwubiegunowej dorosłych mogą być poddawane dzieciom i młodzieży ze względu na odmienną tolerancję, biodostępność oraz działania niepożądane. W niniejszym artykule autorzy dokonali przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia farmakologicznego dziecięcej choroby dwubiegunowej. **Psychiatria 2009; 6, 1: 36–42***

słowa kluczowe: *choroba dwubiegunowa o wczesnym i bardzo wczesnym początku, leki normotymiczne, leki przeciwpsychotyczne, leczenie profilaktyczne*