

Barbara Sęp-Kowalikowa¹, Monika Czucha²

¹Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicznych Akademii Medycznej w Gdańsku

²Poradnia Psychiatryczno-Psychologiczna w Gdańsku

Atypowe leki przeciwpsychotyczne w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej

Atypical antipsychotics in the management of bipolar disorder

Abstract

This article is based on available papers about the use of atypical antipsychotics in bipolar disorders and the authors' first experiences in this field.

Atypical antipsychotics were used in 12 patients. Eight of them were young and treated with psychiatric drugs for the first time for manic episode. They had a history of 2–3 untreated depressive episodes. The observation lasted 1–2.5 years. In all cases we observed very rapid improvement, in acute phase then in one case the monotherapy with atypical antipsychotic was continued, the rest of patients received the combination therapy with SSRI and mood-stabilizing drug. In 3 of 4 other patients with the long-term history of mixed states and psychotic symptoms the therapy with atypical antipsychotic allowed to stabilize the mental state. In one case, a 50-year woman, we observed resistance to the treatment and administration of atypical antipsychotic was associated with no treatment effect and caused exacerbation of the symptoms.

key words: *atypical antipsychotic, bipolar disorders*

Wyodrębniona przez Leonharda choroba afektywna dwubiegunowa stanowi heterogenną grupę schorzeń. Poza klasyczną formą typu I i II zalicza się tutaj epizody mieszane, chorobę z szybką zmianą faz i chorobę z sezonowym wzorcem występowania. Do spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej włącza się również cyklotymię. Rozpoznanie choroby jest możliwe wówczas, gdy wystąpi epizod hipomaniakalny lub maniakalny. Część chorych z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi w pewnym okresie życia może mieć epizod hipomanii lub manii. Dziewięcioletnie badania nad przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej ujawniły, że u 24% chorych występuje przynajmniej 1 faza maniakalna lub hipo-

maniakalna. Są to tak zwane fałszywe zaburzenia jednobiegunowe. Niektórzy badacze uważają, że depresje nawracające zmieniają czynność mózgu i wyzwalają epizody maniakalne. Taką rolę mogą też spełniać niektóre leki przeciwdepresyjne. Istnieje jednak problem, czy jednobiegunową manię zaliczać do atypowych postaci choroby afektywnej dwubiegunowej, czy też jest to odrębna jednostka. Ryzyko zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową typu I wynosi 0,8–1,2% i jest podobne u obydwu płci. Atypowe warianty choroby afektywnej dwubiegunowej są częstsze niż klasyczne, ale rozpowszechnienie choroby afektywnej dwubiegunowej typu II jest trudne do oceny, ponieważ bardzo często nie rejestruje się epizodów hipomanii. Częstość tej choroby ocenia się na 5–5,5%. Zaburzenia psychotyczne zarówno w jednej, jak i w drugiej fazie pojawiają się u 15% chorych. Częstość choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz ocenia się na 15–20%, cyklotymii zaś na 3–5% [1–4].

Adres do korespondencji: dr med. Barbara Sęp-Kowalikowa
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicznych
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 341 76 57, 349 26 50
faks: (058) 349 27 48

Początek zachorowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest wcześniejszy niż w chorobie afektywnej jednobiegunowej, ale w ostatnich latach w obydwu grupach obserwuje się obniżenie wieku, w którym następuje początek choroby — nawet przed okresem pokwitania. Im wcześniejszy początek w postaci epizodu maniakalnego, tym mniej korzystne rokowanie. Szybkie rozpoznanie i leczenie epizodu mają ogromne znaczenie i mogą istotnie skrócić czas choroby [1–4].

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej stanowi trudny problem kliniczny. Nie można się koncentrować na uzyskaniu doraźnego efektu, ale od początku należy myśleć o zapobieganiu nawrotom. W terapii wyróżnia się leczenie ostrej fazy, następnie po opanowaniu ostrych objawów, terapię stabilizującą i leczenie podtrzymujące. Po pierwszej fazie profilaktyka jest na ogół roczna, po kolejnych długotrwała. Jednocześnie należy prowadzić edukację pacjenta i rodziny. Prowadzenie monoterapii, jak dotychczas, udaje się rzadko; podstawową metodą jest polifarmakoterapia. Mimo wielu możliwości leczniczych jak dotąd nie opracowano strategii, które pozwalałyby na uzyskanie pełnych remisji obydwu faz podczas całego życia pacjenta. Wciąż poszukuje się leków o takim spektrum, które obejmowałyby obie fazy choroby [1–5].

Pierwszym lekiem, który znalazł zastosowanie w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, zarówno w aktywnej fazie manii, jak i w zapobieganiu bądź też jako stabilizator nastroju, był lit. Przez wiele lat uważano go za podstawowy lek, ale zakres pozytywnych odpowiedzi na taką terapię w ciągu ostatnich 20 lat się zmniejszył [4]. Oczywiście wskaźniki nawrotów są zależne nie tylko od farmakoterapii, ale też od braku współpracy lekarz–pacjent i zbyt małego wykorzystania psychoterapii. W leczeniu manii od dawna stosuje się tradycyjne neuroleptyki, jednak mogą one działać depresjogennie. Stosowane są na ogół w skojarzeniu z litem lub lekami normotymicznymi, podobnie jak leki przeciwdepresyjne, które same mogą (przynajmniej niektóre) powodować inwersję w stan maniakalny lub przejście w szybką zmianę faz. W takim zestawie neuroleptyki korzystnie modyfikują przebieg choroby. Pierwszym lekiem, którego właściwości normotymiczne udowodniono, była stosowana przez wiele lat amizepina. Obecnie jako leki pierwszego rzutu zaleca się walproinian. Nowsze leki antyepileptyczne, takie jak lamotrygina, gabapentyna i topiramata, są obecnie badane [2–4, 6–9].

Zapobieganie nawrotom to główny cel profilaktyki. Pierwszą decyzję dotyczącą zapobiegania podejmuje się

już w aktywnej fazie leczenia. U wszystkich chorych, którzy przeżyli 1 epizod manii, często leczenie zapobiegawcze zaleca się już przy pierwszym epizodzie, ponieważ ryzyko nawrotu wynosi 95%. U znacznego odsetka chorych mimo kontynuacji leczenia może nastąpić nawrót. Część pacjentów niestety nigdy nie osiąga utrzymującego się wyrównania nastroju [1–5, 10]. W zaburzeniach depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej poza lekami przeciwdepresyjnymi i normotymicznymi stosuje się terapię chronobiologiczną, na przykład: fototerapię, depriwację snu i przyspieszenie fazy snu. Pojawiają się również próby leczenia przezczaszkową stymulacją magnetyczną (TSM, *transcranial magnetic stimulation*) ze stymulacją śródczaszkową, antagonistami receptora kortykoidowego (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), antagonistami receptora substancji P czy substancjami zmieniającymi modulację mechanizmów wewnątrzkomórkowych związanych z cAMP lub czynnikiem neurotroficznym (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) [1, 2].

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie w terapii zaburzeń afektywnych dotyczy nowoczesnych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Oprócz dobrze znanej klozapiny zalicza się do nich: amisulprid, olanzapinę, risperidon, zotepinę, ziprasidon, kwetiapinę, sertindol, aripiprazol, remoksypid, rakloprid, amperozid, melperon [11]. W Polsce w leczeniu zaburzeń afektywnych klozapina jest wprowadzanie zarejestrowana, ale niestety nie ma na nią zniżki.

Za kryteria atypowości leków przeciwpsychotycznych przyjmuje się ich lepszą tolerancję w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, brak lub nieznaczne wyrażenie objawów ubocznych ze strony układu pozapiramidowego, większą skuteczność terapeutyczną w stosunku do objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych przy podobnej skuteczności wobec objawów pozytywnych, a także brak lub mniej wyrażoną hiperprolaktynemię [12, 13]. Wpływ na objawy pozapiramidowe przypisuje się temu, że atypowe leki przeciwpsychotyczne w strukturach limbicznych silniej wiążą się z receptorami 5-HT_{2a} niż z receptorami D₂ i wykazują większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{2a} niż do receptorów dopaminowych w prążkowie i w strukturach lejko-wo-przysadkowych [14].

Istotnym problemem podczas stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych jest przyrost masy ciała. Największy obserwuje się przy stosowaniu klozapiny, następnie olanzapiny i kwetiapiny, mniejszy zaś podczas stosowania risperidonu i amisulpridu [15]. Mechanizm przyrostu masy ciała jest złożony, wiąże

się między innymi z blokującym działaniem na receptory serotonergiczne w jądrze pośrodkowym i z upośledzającym metabolizm blokowaniem receptorów β -adrenergicznych oraz wpływem na receptory histaminowe [16, 17]. Wśród objawów ubocznych wymienia się także zaburzenia metaboliczne. Najczęściej są to zaburzenia przemiany cukrowej, u podłoża których leży najprawdopodobniej silny antagonizm w stosunku do receptorów α_1 -adrenergicznych, hamowanie transportu glukozy i indukcja transporterów glukozy. Objawy te są najsilniejsze w wypadku stosowania olanzapiny i klopapiny, najłagodniejsze przy stosowaniu risperidonu i kwetiapiny [18, 19]. Zaburzenia hematologiczne w postaci agranulocytozy mogą wystąpić po klopapinie, opisano również 1 przypadek agranulocytozy po olanzapinie [20, 21]. Atypowe leki przeciwpsychotyczne, z wyjątkiem sertindolu, nie powodują wydłużenia odcinka QT grożącego arytmią, co jest typowe dla klasycznych neuroleptyków [20].

Dobrze poznano skuteczność pierwszego atypowego leku przeciwpsychotycznego, klopapiny, w leczeniu zaburzeń maniakalnych, zwłaszcza manii odpornej na leczenie [22–24]. Porównywano skuteczność klopapiny stosowanej łącznie ze stabilizatorami nastroju, z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, wykazując znamiennej statystycznie większą poprawę w grupie chorych zażywających klopapinę [22, 24].

Atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak olanzapina, rispolept i kwetiapina, są powszechnie stosowane w leczeniu manii, a ich przydatność w ostrej fazie jest udokumentowana [3]. Obecnie przeprowadza się badania dotyczące ich stosowania zarówno w fazie pierwszego rzutu choroby, jak i w leczeniu podtrzymującym oraz w przypadkach opornych na leczenie, w epizodach mieszanych i z szybką zmianą faz. Zarówno zaburzenia maniakalne, jak i depresja z objawami psychotycznymi wymagają leczenia przeciwpsychotycznego. Atypowe leki przeciwpsychotyczne umożliwiają szybkie opanowanie objawów psychotycznych, są łatwe w zastosowaniu i charakteryzują się niewielkimi działaniami ubocznymi. Są skuteczne w niektórych objawach depresyjnych, nie ma jednak danych, które porównywałyby je z lekami przeciwdepresyjnymi.

Olanzapinę porównywano z grupą kontrolną placebo w leczeniu ostrej manii, wykazując znaczną przewagę olanzapiny w redukowaniu objawów ocenianych zarówno w całkowitej skali PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), jak i w skali objawów pozytywnych. W badaniu tym wykazano również skuteczność olanzapiny w łagodzeniu objawów depresyjnych mierzonych w skali HAMD-21 (*Hamilton depression scale*)

głównie w przebiegu epizodów mieszanych [25, 26]. W badaniu porównującym skuteczność olanzapiny w dawce 5–20 mg/d. i kwasu walproinowego w dawce 500–2500 mg/d. w leczeniu ostrej manii, ocenianych w skali YMRS (*Young Mania Rating Scale*), wykazano większą skuteczność olanzapiny, przy dobrej tolerancji obydwu leków. Częstość przerywania leczenia w związku z wystąpieniem objawów niepożądanych w obydwu grupach była porównywalna, w wypadku stosowania olanzapiny częściej obserwowano przyrost masy ciała [27]. W 6-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównywano skuteczność w leczeniu manii skojarzonej terapii kwasem walproinowym lub litem w połączeniu z olanzapiną i pojedynczej terapii litem bądź kwasem walproinowym. Wykazano większą skuteczność skojarzonej terapii złożonej z olanzapiny i leku normotymicznego niż w przypadku stosowania samego leku normotymicznego. U ponad 2/3 pacjentów przyjmujących olanzapinę w leczeniu skojarzonym stwierdzono dobrą odpowiedź kliniczną na leczenie [28]. Wykazano skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych (klopapiny, risperidonu i olanzapiny) w leczeniu epizodów manii dysforycznej [5].

W monoterapii zaburzeń maniakalnych wykazano istotnie wyższą skuteczność risperidonu w porównaniu z placebo [29]. W badaniu z podwójnie ślełą próbą, porównującym skuteczność leczenia ostrych zaburzeń maniakalnych risperidonem w dawce 6 mg/d., haloperidolem w dawce 10 mg/d. oraz litem w dawce 800–1200 mg/d., wykazano większą skuteczność risperidonu [30, 31]. Łączne stosowanie risperidonu z lekami normotymicznymi w porównaniu z terapią skojarzoną haloperidolem i lekiem normotymicznym jest nie tylko skuteczniejsze, ale również lepiej tolerowane [32]. Niektórzy zwracają uwagę, że leczenie zaburzeń depresyjnych risperidonem w chorobie afektywnej dwubiegunowej wiąże się z ryzykiem zaostrzenia lub wyzwolenia objawów maniakalnych, wymaga to jednak dalszych badań [33].

Obecnie trwają badania, których celem jest porównanie skuteczności aripiprazolu, ziprasidonu i kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych [34–37]. Porównując skuteczność ziprasidonu z placebo w leczeniu objawów ostrej manii i epizodów mieszanych, wykazano wysoką skuteczność i dobrą tolerancję ziprasidonu. Istotna redukcja objawów nastąpiła szybko — już w 2. dniu leczenia. Lek nie powodował przyrostu masy ciała, a ryzyko niepożądanych objawów pozapiramidowych było małe [35].

Leczenie skojarzone atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi ze stabilizatorami nastroju powoduje mniejsze

ryzyko zmiany fazy niż w przypadku monoterapii solamitu czy pochodnymi kwasami walproinowego [5].

Wzrasta liczba badań, które wskazują na korzystny wpływ atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń depresyjnych nawracających, szczególnie w celu potencjalizacji depresji opornych na dotychczasowe leczenie [38]. Wykazano również skuteczność terapii skojarzonej — olanzapiny z fluoksetyną oraz risperidonu z lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) w leczeniu zaburzeń depresyjnych zarówno w chorobie afektywnej dwubiegunowej, jak i jednobiegunowej [5, 38–40].

W leczeniu zaburzeń depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazano większą skuteczność olanzapiny w porównaniu z placebo, a także złożonej terapii olanzapiną z fluoksetyną w porównaniu z monoterapią olanzapiną [5]. Skojarzone podawanie olanzapiny i fluoksetyny w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest bardziej skuteczne niż monoterapia olanzapiną, natomiast oceniając częstość zmiany fazy w maniakalną, nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo. Czas do nawrotu po uzyskaniu remisji manii (YMRS < 12) lub depresji (HAMD-21 < 8) okazał się znacznie dłuższy w grupie osób leczonych olanzapiną z fluoksetyną niż w grupie pacjentów leczonych stabilizatorami nastroju [41].

W leczeniu depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, opornych na dotychczasowe leczenie, wykazano wyższą skuteczność leczenia skojarzonego olanzapiną z kwasem walproinowym lub litem niż przy stosowaniu jedynie któregoś z wyżej wymienionych leków normotymicznych [42]. Kvetiapina była skuteczna w terapii zapobieganiu depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, poza tym nie stwierdzono, aby zwiększała ryzyko zmiany fazy [43].

W leczeniu zespołów mieszanych olanzapina, risperidon jednocześnie zmniejszają nasilenie objawów manii i depresji [44].

Opisano skuteczność risperidonu i olanzapiny, a także kwetiapiny w leczeniu epizodów *rapid-cycling* [45–47]. Małe dawki amisulpridu są skuteczne w leczeniu i zapobieganiu zaburzeniom dystymicznym. Lek stosowano w monoterapii i w terapii skojarzonej z SSRI, z tym że leczenie skojarzone charakteryzowało się większą skutecznością [48].

Doświadczenia własne

Badanie przedstawione przez autorów niniejszej pracy obejmuje 12 chorych z rozpoznaniem choroby afek-

tywnej dwubiegunowej, leczonych w latach 2001–2003. Można tu wyróżnić dwie podgrupy. Większa z nich to 8 chorych (4K i 4M) w wieku 20–32 lat — 4 studentów, 2 uczniów, 2 doktorantów. Pacjentów tych łączy fakt, że wszyscy po raz pierwszy mieli kontakt z psychiatrą z powodu zaburzeń o typie maniakalnym. W badaniu podmiotowym stwierdzono, że każdy przeżył 1–3 epizodów depresyjnych, nigdy nieleczonych mimo znacznego nasilenia objawów. Jeden z chorych, mając świadomość własnej niepełnosprawności, zwolnił się z pracy. Jedna z pacjentek została zwolniona, gdy po kilku miesiącach depresji przeszła w stan maniakalny i zaczęła podejmować nieodpowiedzialne decyzje. U pozostałych pacjentów objawy depresyjne powodowały zagrożenie w kontynuacji studiów bądź nauki w szkole, ale dopiero wystąpienie zaburzeń maniakalnych doprowadziło do podjęcia terapii psychiatrycznej. U 3M i 2K występowały zaburzenia maniakalne z elementami psychotycznymi.

U 2M i 1K podjęto próbę leczenia tradycyjnymi lekami neuroleptycznymi, ale ze względu na objawy uboczne leczenie olanzapiną. U pozostałych chorych włączono od razu leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, aby umożliwić im jak najszybszy powrót do pełnej aktywności. U 3M i 1K stosowano risperidon w dawkach maksymalnych do 5 mg, u 3K i 1M — olanzapinę w dawkach maksymalnych do 15 mg. U wszystkich 8 chorych uzyskano wyraźną poprawę w ciągu kilku do kilkunastu dni. W miarę poprawy klinicznej dawki atypowych leków przeciwpsychotycznych redukowano do dawki podtrzymującej, a leczenie kontynuowano przez okres 1,5–2,5 roku. Jeden pacjent przyjmuje jedynie risperidon i pozostaje w stanie remisji od 2,5 roku. W tym czasie obronił pracę doktorską oraz podjął nową pracę. Jedną pacjentkę była poddawana monoterapii olanzapiną przez okres 10 miesięcy, potem, ze względu na wystąpienie objawów depresyjnych, o niezbyt dużym nasileniu, dołączono fluoksetynę i od roku chora jest w stanie remisji. Trzech mężczyzn po ustąpieniu objawów maniakalnych wymagało włączenia leczenia przeciwd depresyjnego. U 2 z nich stosowano fluoksetynę, u 1 sertralinę, a następnie dołączono lit. U 3K, poza atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, włączono stabilizatory nastroju (lit z kwasem walproinowym). U wszystkich chorych wahania nastroju, jeżeli się pojawiały, były krótkotrwałe i pacjenci utrzymywali pełną aktywność.

W całej opisywanej grupie tolerancja atypowych leków przeciwpsychotycznych była bardzo dobra. Od początku uprzedzono chorych o możliwości przyrostu masy cia-

ła i zalecano przestrzeganie diety. U żadnego z pacjentów nie obserwowano zwiększenia masy ciała.

Druga podgrupa była bardziej zróżnicowana. Pierwszą pacjentką była 43-letnia chora, która od 35. roku życia, w ciągu 5 lat, była 9-krotnie hospitalizowana z rozpoznaniem schizofrenii. Leczenie szpitalne podejmowano z powodu znacznego pobudzenia, któremu towarzyszyły zachowania agresywne, słowotoki i urojenia. Pacjentkę leczono klasycznymi neuroleptykami. Podczas leczenia występowały objawy depresyjne. W ciągu 5 lat chora miała okresy bezobjawowe. Kolejne nawroty występowały bez względu na to, czy pacjentka przyjmowała zalecone neuroleptyki, czy też nie. Po leczeniu klinicznym zweryfikowano rozpoznanie na chorobę afektywną dwubiegunową, zastosowano leczenie olanzapiną łącznie z litem i kwasem walproinowym. Od 3 lat pacjentka jest leczona jedynie ambulatoryjnie. Zaostrzenia w kierunku manii są korygowane zwiększaniem, na krótko, dawki olanzapiny do 20 mg, a objawy depresyjne są korygowane dołączaniem fluoksetyny. Niestety, pacjentka przytyła około 8 kg, co jest dla niej istotnym problemem.

Druga pacjentka, najstarsza w grupie, to 60-letnia chora. Pierwszy epizod depresyjny miała w 30. roku życia, kolejne co 10 lat, trwające 3–5 miesięcy. Nigdy nie była leczona psychiatrycznie. W 58. roku życia operowano ją z powodu raka piersi, a następnie poddano leczeniu cytostatykami. W trakcie chemioterapii wystąpiły objawy depresyjne o znacznym nasileniu. Pacjentka nie reagowała na leki z grupy SSRI, w związku z czym do terapii włączono trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia nastąpiła inwersja w stan maniakalny z objawami psychotycznymi. Zastosowano leczenie risperidonem, który chora bardzo dobrze tolerowała, ale po 4 miesiącach wystąpiły u niej objawy depresyjne. Pacjentka źle tolerowała karbamazepinę i kwas walproinowy, a ze względu na wole guzkowe nie mogła otrzymywać litu. Wyrównanie stanu psychicznego uzyskano, stosując milnacipran łącznie z małymi dawkami risperidonu i pacjentka od 1,5 roku jest w stanie względnej równowagi psychicznej.

U dwóch ostatnich chorych, w wieku 46 i 51 lat, u których w wywiadzie stwierdzono fazy depresyj-

ne i maniakalne pojawiające się od wielu lat, od kilku lat utrzymywały się objawy mieszane depresyjne i maniakalne. Leki normotymiczne nie dawały satysfakcjonujących efektów i były źle tolerowane. Obydwie chore wymagały leczenia dużymi dawkami neuroleptyków łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi. Mimo regularności w zażywaniu leków dochodziło do zaostrzeń z objawami psychotycznymi. U jednej z pacjentek próby leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi kończyły się nasileniem objawów maniakalno-depresyjnych łącznie z objawami psychotycznymi i w związku z tym powrócono do wcześniejszego leczenia. Druga z chorych po przedstawieniu na olanzapinę przez ostatnie 2,5 roku pozostaje w wyrównanym stanie psychicznym.

Wnioski

1. Atypowe leki przeciwpsychotyczne są bardzo przydatne do szybkiego opanowywania zaburzeń maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej.
2. Szczególnie podatni na leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi są ludzie młodzi, dotychczas nieleczeni.
3. U większości chorych atypowe leki przeciwpsychotyczne należy stosować łącznie z lekami normotymicznymi i przeciwdepresyjnymi.
4. Kojarzenie atypowych leków przeciwpsychotycznych z lekami z grupy SSRI jest bardzo dobrze tolerowane.
5. W pojedynczych przypadkach choroby afektywnej dwubiegunowej można stosować atypowe leki przeciwpsychotyczne jako monoterapię.
6. Atypowe leki przeciwpsychotyczne w niektórych przypadkach mogą stanowić alternatywę dla leków normotymicznych i litu.
7. W zaburzeniach mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej o wieloletnim przebiegu leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi może być nieskuteczne, a nawet powodować pogorszenie stanu pacjenta.
8. Najpoważniejszym objawem ubocznym przy stosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza olanzapiny, może być przyrost masy ciała.

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono dane z piśmiennictwa dotyczące stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz pierwsze doświadczenia autorów niniejszej pracy.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne stosowano u 12 chorych. Ośmiu z nich to młodzi pacjenci po raz pierwszy leczeni psychiatrycznie z powodu zaburzeń maniakalnych, u których w wywiadzie stwierdzono 2–3 epizodów nieleczonych depresji. Obserwacje przeprowadzono w czasie 1–2,5 roku. We wszystkich przypadkach w ostrej fazie uzyskano bardzo szybką poprawę, następnie w jednym przypadku kontynuowano monoterapię atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w pozostałych przypadkach kojarzono je z lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI oraz normotymicznymi. U 3 spośród 4 pozostałych chorych z wieloletnimi zaburzeniami mieszanymi i z objawami psychotycznymi terapia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi pozwoliła na wyrównanie stanu psychicznego. W 1 przypadku 50-letniej chorej, odpornej na leczenie, włączenie atypowych leków przeciwpsychotycznych nie dało efektu i spowodowało zaostrzenie objawów.

Słowa kluczowe: atypowe leki przeciwpsychotyczne, choroba afektywna dwubiegunowa

PIŚMIENNICTWO

1. Pużyński S. Choroby afektywne nawracające. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.) Psychiatria. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002.
2. Sachs G.S., Thase M.E. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Medical Press, Gdańsk 2003.
3. Stahl S.M. Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej. α -medica Press, Warszawa 2003.
4. Walden J., Grunze H. Bipolar Affective Disorder, Etiology and Treatment. Theme Verlag 2000.
5. Vieta E. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders, Current Opinion in Psychiatry 2003; 16: 23–27.
6. Calabrese J., Bowden C., Sachs G. i wsp. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 79–88.
7. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. i wsp. for the Divalproex Maintenance Study Group. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of out patients with bipolar I disorders. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 481–489.
8. Coryell W., Winokur G., Solomon D. i wsp. Lithium and recurrence in long-term follow up of bipolar affective disorder. Psychol. Med. 1997; 27: 281–289.
9. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. i wsp. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. Biol. Psychiatry 1999; 45: 953–958.
10. Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Strakowski S.M. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry 1998; 59 (supl. 6): 74–81.
11. Kostowski W. Rozwój leków przeciwpsychotycznych: atypowe neuroleptyki. Post. Psychiatrii i Neurologii 1997; 6 (supl. 2): 92–99.
12. Bauer M., Whybrow P., Angst J., Versiani M., Moller H. Przewodnik leczenia biologicznego zaburzeń depresyjnych WFSBP. Farmakoterapia Psychiatr. i Neur. 2002; 1: 38–40.
13. Bowden C.L., Lecrubier Y., Bauer M., Goodwin G., Greil W., Sachs G., Knoring L. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorders. Journal of Affective Disorders 2000; 59: 57–67.
14. Rzewuska M. Neuropsychofarmakologia 2000. Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000; 27–55.
15. Horrigan J.P. Developmental aspects of weight gain due to atypical neuroleptics. Int. Drug Ther. Newsl. 2000; 2: 9–16.
16. Liebowitz S.F., Alexander J.T. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. Biol. Psychiatry 1998; 44: 851–864.
17. Taylor D.M., McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain — a systematic review. Acta Psychiatr. Scan. 2000; 101: 416–432.
18. Dwyer D.S., Bradley R.J., Kablinger A.S., Freeman A.M. III. Glucose metabolism in relation to schizophrenia and antipsychotic drugs treatment. Ann. Clin. Psychiatry 2001; 13: 103–113.
19. Gianfrancesco F., Grogg A., Mahmoud R., Markowitz J. Association of new-onset diabetes and antipsychotics: findings from a large health plan database. Kongres APA, Nowy Orlean 2001.
20. Lambert M., Moritz S.C., Haasen C. Umstellung von typischen auf atypische Neuroleptika. Nervenarzt 2000; 1: 859–875.
21. Hong X., Wang X. Agranulocytosis and neutropenia with typical and atypical neuroleptics. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1736–1737.
22. Calabrese J.R., Kimmel S.E., Woysville M.J. i wsp. Clozapine for treatment-refractory mania. Am. J. Psychiatry 1996; 153: 759–764.
23. Green A.I., Tohen M., Patel J.K. i wsp. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 982–986.
24. Suppes T., Webb A., Paul B., Carmody T., Kraemer H., Rush A.J. Clinical outcome in randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and history of mania. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1164–1169.
25. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. i wsp. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 841–849.
26. Tohen M., Sanger T.M., McElroy S.L. i wsp. Olanzapine HGEH Study Group. Olanzapine vs. placebo in the treatment of acute mania. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 702–770.
27. Tohen M., Baker R.W., Altshuler L. Olanzapine v. divalproex in the treatment of acute mania. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1011–1017.
28. Tohen M., Chengappa R., Suppes T. i wsp. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 62–69.
29. Vieta E., Herranz M., Parramon G., Goikolea J.M., Fernandez A., Benabarre A. Risperidon in the treatment of mania, efficacy and safety results from large, multicenter open study in Spain. J. of Affect. Disord. 2002; 72: 15–19.
30. Keck Paul E. Jr., Mendlowicz J., Calabrese J.R., Fawcett J., Suppes T. A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. J. of Affect. Disord. 2000; 59 (supl. 1): 31–37.
31. Segal J., Berk M., Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled study. Clin. Neuropharmacol. 1998; 21: 176–180.
32. Yatham L.N., Grossman F., Augustyns I., Vieta E., Ravindran A. Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of

- acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 2003; 182: 141–147.
33. McIntyre R.S. Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorder. *Drugs* 2001; 61: 1407–1414.
 34. Jody D., Marcus R., Keck P. i wsp. Aripiprazole vs. placebo in acute mania. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5 (supl. 1): 557.
 35. Keck P.E.Jr., Versiani M., Potkin S., West. S. Giller E., Ice K., and the Ziprasidon in Mania Study. Group. Ziprasidon in the treatment of acute bipolar mania: a three week placebo controlled, double blind randomized trial. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 4: 741–748.
 36. Ghaemi S.N., Katzow J.J. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: case series. *Ann. Clin. Psychiatry* 1999; 11: 137–140.
 37. Sajatovic M., Brescan D.W., Perez D.E. i wsp. Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 728–732.
 38. Shelton R.C., Tollefson G.D., Tohen M. i wsp. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 131–134.
 39. Ostroff R.B., Nelson J.C. Risperidon augmentation of SSRI in major depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60: 256–259.
 40. Thase M.E. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 95–103.
 41. Ghaemi S.N., Cherry E.L., Katzow J.A., Goodwin F.K. Does olanzapine have antidepressant properties, A retrospective preliminary study. *Bipolar Disorders* 2000; 2: 196–199.
 42. Tohen M., Chengappa R., Suppes T. i wsp. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 62–69.
 43. Kasper S. Treatment of depressive symptoms with quetiapine. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2003; 3: 417–423.
 44. Bipolar Newsletter. Postępy w badaniach nad zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. Raport z 156 Kongresu APA 17–22 Maja 2003 r. Leczenie farmakologiczne manii. San Francisco, USA.
 45. Vieta E., Gasto C., Colom F. i wsp. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998; 18: 172–174.
 46. Sanger T.M., Tohen M., Vieta E. i wsp. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J. Affect. Disord.* 2003; 73: 155–161.
 47. Vieta E., Parramon G., Paddrell E. i wsp. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2002; 4: 335–340.
 48. Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Rein W. Amisulpride Study Group: Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. *J. Affect. Dis.* 1997; 43: 95–103.