

Łukasz Świąćicki

II Klinika Psychiatrii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Farmakoterapia depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

Pharmacotherapy of depression in bipolar disorder

Abstract

The treatment of bipolar affective disorder (BP) is a really difficult task. One of most challenging is to treat depressive episodes. "Too active" treatment may lead to worsening of the illness course — i.e. shortening of remission periods, rapid cycling, and treatment resistance. From the other hand if the treatment is too passive depression may last much longer with greater suicide risk. This paper discussed the latest results and opinions concerning pharmacotherapy of depression in BP patients.

Psychiatria 2014; 11, 2: 71–80

key words: bipolar disorder, depression, pharmacotherapy

Wstęp

Mogłoby się wydawać, że zagadnienie leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) nie powinno, przynajmniej teoretycznie, stanowić poważnego problemu. Ostatecznie współczesna medycyna dysponuje wieloma lekami przeciwdepresyjnymi o kilku (szczerze mówiąc niezbyt wielu...) mechanizmach działania, coś więc trudnego w zaleceniu stosowania któregoś z nich. Trzeba sobie jednak uświadomić, że leki przeciwdepresyjne są zasadniczo środkami sprawdzonymi w depresji nawracającej, a nie w depresji w przebiegu ChAD. Nic dziwnego, że to właśnie brak właściwej reakcji na leczenie uważa się za istotny wskaźnik pozwalający na przewidywanie zmiany rozpoznania choroby afektywnej jednobiegunowej na dwubiegunową. Na przykład w badaniu Li i wsp. [1] stwierdzono, że zmianę rozpoznania z choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) na ChAD w ciągu kilku lat od wstępnego badania, obserwuje się u około 25% osób ze stwierdzoną lekoopornością i tylko u 7% dobrze reagujących na leki przeciwdepresyjne. Jeśli brak reakcji na leki przeciwdepresyjne może być jedną

z przesłanek do rozpoznawania ChAD, to być może ich stosowanie w terapii tej choroby jest zupełnie nieuzasadnione? To jedno z pytań, na które próbuje odpowiedzieć ten artykuł. Drugie, niemniej ważne, brzmi — jeśli nie leki przeciwdepresyjne (lub nie tylko one) to co?

Zakres problemu

Osoba niezajmująca się problematyką ChAD, znająca jedynie definicję tej choroby, mogłaby mieć wątpliwości, czy rzeczywiście problem leczenia depresji jest tak palący. Przecież, można by pomyśleć, jeśli mamy do czynienia z chorobą dwubiegunową, to wystarczy trochę poczekać, aż faza zmieni się samoistnie. Wychodząc z takiego założenia, martwilibyśmy się głównie lub wyłącznie dobraniem właściwego leku normotymicznego, a terapia depresji stanowiłaby problem pomniejszy, albo samorozwiązujący się. Niestety, wyniki dokładnych badań epidemiologicznych wskazują, że depresja w przebiegu ChAD występuje znacznie częściej niż mania (model symetrycznej sinusoidy pokutujący w wielu wyobrażeniach jest absolutnie nieadekwatny) [2], a co gorsza ma znacznie większy wpływ zarówno na umieralność, jak i na upośledzenie funkcjonowania psychospołecznego [3, 4]. Wyniki badania Moreno i wsp. [5] z udziałem 5695 osób, u których kiedykolwiek w życiu pojawił się epizod depresji (w przebiegu różnych zaburzeń afektywnych),

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. prof. nadzw. IPIN Łukasz Świąćicki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Al. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

wskazują wyraźnie, że najcięższe depresje występują u osób z ChAD typu I, nieco lżejsze z ChAD typu II, a najlżejsze u pacjentów z ChAJ. Brano pod uwagę takie czynniki jak liczba objawów depresji, towarzyszący lęk, nadużywanie alkoholu i innych substancji, jakość życia i inne.

Epizody depresyjne w przebiegu ChAD są nie tylko częstsze i cięższe niż depresje w przebiegu ChAJ, ale także ich łączny czas trwania jest znacznie dłuższy niż czas trwania epizodów maniakalnych. Wyniki badania Judda i wsp. [2] wskazują, że w ciągu 12 lat obserwacji objawy choroby występują średnio przez około 50% czasu, ponad 30% czasu zajmują depresje, 10% manie, a około 6% epizody mieszane.

Z różnych względów należy więc uznać, że zaburzenia depresyjne stanowią dla pacjentów z ChAD bardzo poważny problem o decydującym wpływie na jakość życia.

Leki przeciwdepresyjne w terapii depresji w przebiegu ChAD

W związku ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych (LPD) w terapii depresji w przebiegu ChAD zgłaszane są dwa podstawowe problemy. Część autorów sądzi, że takie leczenie może niekorzystnie wpływać na przebieg choroby, zwiększając istotnie ryzyko zmiany fazy. Inni są z kolei przekonani, że LPD są zupełnie nieskuteczne (należałoby więc sądzić, że także nie powodują zmiany fazy...).

Na przykład Baldessarini i wsp. [6] oceniali, na podstawie danych z piśmiennictwa, częstość zmiany fazy u niemal 100 tysięcy (!) chorych na depresję otrzymujących LPD z powodu nawracających zaburzeń depresyjnych (ChAJ). W tej grupie częstość zmiany fazy wynosiła 8,8% (w porównaniu z 3,29% dla osób z depresją nieprzyjmujących LPD). Oznacza to ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka zmiany fazy związane ze stosowaniem LPD. Autorzy nie analizowali ryzyka dla poszczególnych grup leków przeciwdepresyjnych, ale zwrócili uwagę, że częstość zmian faz po roku 1990, czyli po szerokim wejściu na rynek leków, których wpływ na zmianę fazy powinien być mniejszy, jest taka sama jak w latach wcześniejszych. Na tej podstawie Baldessarini i wsp. uznali, że ryzyko zmiany fazy nie zależy od rodzaju stosowanego leku. Do innego wniosku doszli Koszewska i Rybakowski [7], według których ryzyko zmiany fazy jest istotnie większe w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Również praktyka kliniczna wyraźnie wskazuje na to, że ryzyko zmiany fazy jest większe w przypadku TLPD i wenlafaksyny niż na przykład w przypadku selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), mirtazapiny czy bupropionu. Baldessarini i wsp. w swojej pracy nie odnie-

śli się do tej dość oczywistej sprzeczności między swoimi wynikami, a codziennym doświadczeniem klinicznym. Z drugiej strony, wielu autorów wskazuje na brak skuteczności LPD w terapii depresji w przebiegu ChAD. Analiza przeprowadzona w ramach badania *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) [8] wykazała, że odstawienie leku przeciwdepresyjnego nie jest związane z pogorszeniem stanu psychicznego pacjentów. Autorzy uznali, że podawanie LPD u pacjentów z ChAD nie zwiększa prawdopodobieństwa remisji ani nie zapobiega w wyraźny sposób występowaniu epizodów depresji, choć zaobserwowali „niewielkie korzyści” (*mild benefits*) związane z braniem leków z tej grupy. Carlson i wsp. [9] zwracają z kolei uwagę, że w obserwowanej przez nich grupie 76 pacjentów z ChAD (w znacznej większości ChAD I) zmiany fazy depresyjnej na maniakalną, choć częste (obserwowane aż w 20% przypadków!) nie były związane ze stosowaniem leku przeciwdepresyjnego — można więc mieć wątpliwości, czy w tej grupie LPD wywierały zauważalne działanie przeciwdepresyjne. Jak widać, wyniki badań są więc bardzo niejednoznaczne, a nawet rozbieżne. Można odnieść wrażenie, że LPD u części pacjentów z ChAD działają „zbyt silnie” powodując manię, a u innych za słabo, nie usuwając depresji.

Rozbieżne są także wyniki badań dotyczących konkretnych preparatów. Należy zwrócić uwagę, że skuteczność leków przeciwdepresyjnych oceniano najczęściej w kuracjach złożonych, badania monoterapii zdarzają się bardzo rzadko, stąd też niekiedy trudno wyciągnąć wiążące wnioski na temat możliwej skuteczności konkretnego leku.

Citalopram

Lekiem stosunkowo często ocenianym w terapii depresji w przebiegu ChAD jest citalopram. Z badania przeprowadzonego ostatnio w Kanadzie wynika zresztą, że jest to (po wenlafaksynie) drugi co do częstości lek stosowany w terapii depresji w przebiegu ChAD (pierwszy, jeśli liczyć łącznie z escitalopramem, który w tej klasyfikacji zajmuje trzecie miejsce) [10].

W otwartym badaniu przeprowadzonym przez Kupfera i wsp. [11] wzięło udział 33 pacjentów z rozpoznaniem ChAD (75% ChAD I). Pacjenci otrzymywali citalopram w dawce 20–60 mg na dobę w skojarzeniu z lekiem normotymicznym (lit lub walproinian albo połączenie lit + walproinian lub lit + karbamazepina) przez 8 tygodni. Osoby, które dobrze zareagowały na leczenie (64% ogółu badanych), otrzymywały następnie citalopram przez kolejnych 16 tygodni. W czasie leczenia podtrzymującego remisja utrzymywała się u 14 pacjentów, u 2 chorych stwierdzono nawrót objawów. Z treści artykułu można

zrozumieć, że u jednego pacjenta nastąpiła zmiana fazy na maniakałną, choć w innym miejscu autorzy piszą, że u żadnego z badanych działania niepożądane nie były przyczyną przerwania kuracji citalopramem (?). Zdaniem autorów citalopram jest lekiem bezpiecznym i skutecznym w skojarzonym leczeniu depresji u osób z ChAD I i ChAD II.

Zdaniem Mammena i wsp. [12] kuracja citalopramem jest szczególnie skuteczna u tych pacjentów z ChAD, u których w przebiegu choroby obserwuje się napady złości (*anger attacks*). Autorzy zbadali 45 pacjentów z ChAD I lub ChAD II, u których kuracja citalopramem była dołączona do leczenia środkiem normotymicznym. Po 8 tygodniach podawania citalopramu liczba pacjentów, którzy relacjonowali występowanie napadów złości, spadła z 17 do 6, różnica jest istotna statystycznie. Jest to dość zaskakująca obserwacja kliniczna, ponieważ napady złości są zwykle uważane za przejaw stanu mieszanego (zgadzają się z tym zresztą autorzy doniesienia), a stosowanie LPD w stanach mieszanych jest zwykle uważane za błąd w sztuce.

Schaffer i wsp. [13] przeprowadzili randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywali skuteczność citalopramu i lamotryginy w terapii depresji u pacjentów z ChAD I i ChAD II. W badaniu wzięło udział 20 chorych, którzy zostali losowo podzieleni na dwie grupy. Przed zakwalifikowaniem do badania wszyscy uczestnicy otrzymywali lek normotymiczny (oprócz lamotryginy) w ustabilizowanej dawce. W jednej z grup podawano dodatkowo citalopram, w drugiej lamotryginę. Po 12 tygodniach leczenia w obu grupach stwierdzono istotną poprawę. Oba leki nie różniły się między sobą pod względem skuteczności działania przeciwdepresyjnego. W opinii autorów wybór lamotryginy lub citalopramu w leczeniu dodanym depresji w przebiegu ChAD jest w pełni uzasadniony.

W najnowszym opublikowanym badaniu Quante i wsp. [14] citalopram nie był głównym ocenianym środkiem, ponieważ celem badania była ocena skuteczności aripirazolu dołączonego do skojarzonej kuracji lekiem normotymicznym i dodanym już uprzednio citalopramem. Wynik badania jest jednak interesujący z punktu widzenia oceny skuteczności leku przeciwdepresyjnego — autorzy stwierdzili, że dołączenie aripirazolu nie przyniosło pacjentom żadnych dodatkowych korzyści, ale ich zdaniem mogło to być związane z tym, że uprzednie dołączenie citalopramu na tyle poprawiło stan psychiczny badanych, że trudno było zaobserwować jakąś dalszą poprawę.

Escitalopram

Również dane dotyczące stosowania tego leku w terapii depresji w ChAD są zachęcające. Fonseca i wsp.

[15] przeprowadzili 12-tygodniowe badanie otwarte, w którym udział wzięło 16 pacjentów z ChAD I i 4 z ChAD II. Wszyscy chorzy otrzymywali przynajmniej jeden z trzech leków normotymicznych (lit, walproinian, karbamazepina). Do stosowanego dotychczas leku dołączano escitalopram w dawce 10 mg na dobę. Po 12 tygodniach leczenia escitalopramem obserwowano istotne zmniejszenie nasilenia depresji. Autorzy zwracają uwagę, że u jednego pacjenta nastąpiła zmiana fazy na maniakałną, u dwóch na hipomaniakałną, a u jednej osoby wystąpiło zwiększenie nasilenia myśli samobójczych i objawy psychotyczne (nieopisane dokładniej). Zdaniem autorów częstość zmian faz jest w przypadku escitalopramu podobna jak w przypadku innych leków z grupy SSRI.

Z doświadczenia autora opracowania wynika, że zarówno citalopram, jak i escitalopram są bezpiecznymi i dość skutecznymi lekami i mogą stanowić wartościowy składnik kuracji skojarzonych u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD.

Wenlafaksyna

Dane przytoczone przez Paterniti i Biserbe wskazują, że wenlafaksyna jest lekiem przeciwdepresyjnym najczęściej stosowanym w terapii depresji u pacjentów z ChAD. Wyniki wielu badań [16, 17] wskazują, że jest to lek skuteczny w tym wskazaniu. Można też liczyć na jego skuteczność jako leku zapobiegającego nawrotom, przynajmniej w okresie jednego roku [17]. Jednak decydując się na wybór wenlafaksyny należy się liczyć z istotnym zwiększeniem ryzyka zmiany fazy na maniakałną lub hipomaniakałną na co wskazują wyniki badań Posta i wsp. [18] oraz Leverich i wsp. [19]. Z tych samych badań wynika, że lekami równie skutecznymi, ale istotnie bezpieczniejszymi ze względu na mniejsze ryzyko wywołania zmiany fazy są **bupropion** i **sertralina**.

Z praktyki autora opracowania wynika, że wenlafaksyna jest co prawda lekiem o dużej skuteczności działania przeciwdepresyjnego, ale ryzyko zmiany fazy, a także ryzyko wyraźnego skrócenia remisji, w przypadku stosowania tego leku u pacjentów z ChAD jest znaczne. W związku z tym wenlafaksyna powinna być traktowana jako lek drugiego rzutu — w przypadku braku skuteczności bezpieczniejszych leków przeciwdepresyjnych takich jak citalopram, escitalopram, bupropion czy sertralina.

Paroksetyna

Van der Loos i wsp. [20] oceniali skuteczność paroksetyny dodanej do skojarzonej kuracji litem i lamotryginą. W badaniu uczestniczyło 124 pacjentów z ChAD otrzymujących początkowo jedynie lit. Osoby, które nie zareagowały na tę kurację, były następnie losowo

dzielone na grupy, część z nich otrzymywała dodatkowo lamotryginę, a część placebo. U osób, które nie zareagowały na dołączenie lamotryginy, dodatkowo podawano paroksetynę. Stwierdzono, że lamotrygina jest skuteczniejsza od placebo, a podanie paroksetyny dodatkowo zwiększa skuteczność kuracji skojarzonej. Zdaniem autorów systematycznego przeglądu badań kontrolowanych dotyczących leczenia depresji w przebiegu ChAD skuteczność paroksetyny nie jest jednak istotnie większa niż skuteczność placebo [21]. Amsterdam i McHenry [22] przeprowadzili ponowną analizę danych uzyskanych w ramach sponsorowanego przez firmę farmaceutyczną GlaxoSmithKline badania skuteczności paroksetyny w leczeniu depresji w ChAD. Autorzy stwierdzili, że podana w pierwotnym doniesieniu informacja o wyższości paroksetyny nad placebo była nieprawdziwa. Wniosek taki „uzyskano” na skutek manipulacji — przeprowadzono analizę jedynie wybranej podgrupy badanych.

Mirtazapina

Wyniki europejskiego przeglądu dotyczącego leków stosowanych u hospitalizowanych pacjentów z depresją w przebiegu ChAD wskazują, że mirtazapina jest jednym z najczęściej stosowanych LPD w tej grupie chorych [23], w bazie danych Medline nie ma jednak żadnego doniesienia dotyczącego kontrolowanego badania skuteczności mirtazapiny stosowanej w tym wskazaniu. Schule i wsp. [24] przeprowadzili 4-tygodniowe badanie otwarte dotyczące porównania skuteczności kuracji mirtazapiną i skojarzonego leczenia mirtazapiną i aripirazolem w mieszanej grupie pacjentów z ChAD i dużą depresją. Autorzy stwierdzili, że skuteczność obu metod leczenia jest porównywalna, choć dodanie aripirazolu przyspiesza początek działania przeciwdepresyjnego mirtazapiny. Niewątpliwie minusy tego badania to brak grupy przyjmującej placebo oraz bardzo krótki czas trwania kuracji.

Dane dotyczące ryzyka zmiany fazy podczas leczenia mirtazapiną są sprzeczne. Kimmel i Seibert [25] przedstawili opis kazuistyczny dotyczący 45-letniego pacjenta z depresją, u którego wkrótce po rozpoczęciu leczenia sertralina wystąpiły objawy maniakalne. Objawy te ustąpiły po odstawieniu leku, pojawiły się jednak ponownie objawy depresji, które zostały skutecznie wyleczone mirtazapiną. Podczas leczenia mirtazapiną nie obserwowano objawów manii, co mogłoby sugerować, że lek jest bezpieczniejszy od (skądinąd uważanej za bardzo bezpieczną!) sertraliny. Także Gao i wsp. [26], którzy analizowali częstość występowania manii podczas monoterapii (sic!) lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi u osób z chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz (jest to zdecydowanie niezalecana metoda leczenia tej postaci ChAD!), stwierdzili, że mirtazapina

była, w przeciwieństwie do fluoksetyny, lekiem niezwykle bezpiecznym — w grupie 180 chorych (przyjmujących różne leki) 0% zmiany faz dla mirtazapiny, 42% dla fluoksetyny! Z drugiej jednak strony Liu i wsp. [27] opisali przypadek pacjentki, u której po zmianie leku z fluoksetyny na mirtazapinę wystąpiła psychotyczna mania, tak więc sprawy bezpieczeństwa mirtazapiny nie można uznać za przesądzoną.

Z doświadczenia autora opracowania wynika, że mirtazapina zazwyczaj może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z ChAD. Ograniczeniem w stosowaniu leku jest wyraźny wpływ na zwiększenie masy ciała oraz działanie nasenne. W przypadku osób z bezsennością i brakiem apetytu cechy te mogą oczywiście być korzystne, w przebiegu ChAD epizody depresyjne stosunkowo często cechują jednak nadmierna senność i zwiększenie apetytu.

Leki przeciwpsychotyczne

Leki przeciwpsychotyczne (LPP) są pod pewnym względem bezpieczniejszym wyborem w terapii depresji w ChAD. Stosowanie LPP wiąże się jedynie z minimalnym ryzykiem zmiany fazy depresyjnej na maniakalną, choć opublikowano pojedyncze doniesienia kazuistyczne opisujące tego typu wydarzenia [28]. Także doświadczenie kliniczne nie wskazuje na występowanie istotnego ryzyka zmiany fazy. Jest to o tyle zaskakujące, że niektóre LPP wywierają wyraźne działanie przeciwdepresyjne, a mechanizm tego działania nie różni się istotnie od mechanizmu działania LPD. Prawdopodobnie wyjaśnieniem tego zjawiska jest silne działanie uspokajające charakterystyczne dla znacznej większości LPP.

Nie ma danych dotyczących stosowania klasycznych neuroleptyków w terapii depresji w przebiegu ChAD, ponieważ obecnie leki te właściwie nie są badane (wyjątkiem jest haloperidol, który bywa oceniany jako lek porównawczy do atypowych leków przeciwpsychotycznych, wiadomo jednak, że lek ten nie ma potencjału przeciwdepresyjnego, a nawet wręcz przeciwnie — uważa się, że może depresję wywoływać). Trzeba jednak zwrócić uwagę, że jeszcze kilkanaście lat temu takie leki, jak chlorprotiksen, perazyna i flupentiksol były często stosowane jako pomocnicze środki w terapii depresji i mimo braku badań kontrolowanych całkiem dobrze się w tej roli sprawdzały. W dalszej części omówię najnowsze wyniki badań dotyczące atypowych LPP (określenie „LPP drugiej generacji” nie jest prawdopodobnie wystarczająco uzasadnione).

Kwetiapina

Jest to prawdopodobnie najlepiej zbadany LPP stosowany zarówno w leczeniu jak i zapobieganiu depresji w prze-

biegu ChAD. Badano skuteczność leku i w monoterapii, i jako składnika kuracji złożonych. Young i wsp. [29] porównywali skuteczność kwetiapiny i paroksetyny stosowanych w monoterapii u 740 pacjentów z ChAD (478 ChAD I). Czas leczenia wynosił 8 tygodni. Stwierdzono, że kwetiapina, w przeciwieństwie do paroksetyny, jest lekiem istotnie skuteczniejszym od placebo. W innym badaniu oceniano skuteczność kwetiapiny jako składnika kuracji skojarzonej [30]. Lek podawano łącznie z lamotryginą pacjentom z rozpoznaną depresją lekooporną w przebiegu ChAD. Także w tym przypadku potwierdzono skuteczność kuracji. Oceniano także skuteczność kwetiapiny jako leku zapobiegającego nawrotom depresji u tych pacjentów, u których uprzednio wykazano skuteczność przeciwdepresyjną leku [31, 32]. W obu ostatnio przeprowadzonych badaniach potwierdzono skuteczność kwetiapiny jako leku zapobiegającego nawrotom depresji.

Mimo wielu doniesień potwierdzających skuteczność i dobrą tolerancję kwetiapiny w leczeniu depresji, lek nie jest w praktyce zbyt popularny w tym wskazaniu. Prawdopodobnie decyduje o tym fakt, że w zalecanych dawkach (ok. 300 mg na dobę) kwetiapina powoduje na ogół znaczną sedację i senność, które dla większości chorych są trudne do zaakceptowania.

Olanzapina, olanzapina i fluoksetyna

Również leczeniu olanzapiną oraz skojarzoną kuracją olanzapiną z fluoksetyną poświęcono w ostatnich latach wiele uwagi. Skuteczność olanzapiny w grupie pacjentów z depresją w przebiegu ChAD I oceniano na przykład w przeprowadzonym ostatnio badaniu kontrolowanym z wykorzystaniem grupy placebo [33]. W analizie uwzględniono zsumowane wyniki dwóch badań. Liczba badanych była imponująca — w grupie przyjmującej olanzapinę 690 chorych, w grupie placebo — 524. Potwierdzono większą skuteczność olanzapiny w porównaniu z placebo. Kuracja trwała 6 tygodni. Czynnikiem predykcijnym dobrej reakcji na olanzapinę okazały się być cechy depresji melancholicznej. W badaniu uczestniczyli jedynie pacjenci z ChAD I.

Podobne wyniki uzyskano również w badaniu przeprowadzonym ostatnio w Japonii [34]. W badaniu wzięło udział 156 chorych (52 w grupie przyjmującej placebo) z ChAD I. Oceniana kuracja trwała 6 tygodni. U pacjentów leczonych olanzapiną stwierdzono istotnie większą redukcję liczby punktów w Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS, *The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) oraz w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI, *Clinical Global Impressions Scale*), nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pod względem częstości remisji, a nawet reakcji (definiowanej jako

zmniejszenie liczby punktów w MADRS o co najmniej 50%). Może to oznaczać, że poprawa po olanzapinie była tylko częściowa. Autorzy zaobserwowali istotnie większą częstość występowania objawów niepożądanych — zwiększenie masy ciała i podwyższenie poziomu cholesterolu, w grupie leczonych olanzapiną w porównaniu z przyjmującymi placebo.

Modyfikacją kuracji olanzapiną jest kuracja skojarzona olanzapiną i fluoksetyną. Była to do niedawna, poza kwetiapiną, jedyna forma leczenia depresji w przebiegu w ChAD zatwierdzona w USA przez *Food and Drug Administration* (FDA) (ostatnio zarejestrowano w tym wskazaniu także monoterapię lurazidonem). Wyniki badań [35] wskazują, że takie leczenie skojarzone może być skuteczniejsze niż monoterapia olanzapiną. W badaniu przeprowadzonym przez Tamayo i wsp. osoby, które dobrze zareagowały na skojarzone leczenie olanzapiną i fluoksetyną były następnie losowo dzielone na dwie grupy. Jedna grupa kontynuowała dotychczasowe leczenie, w drugiej stosowano monoterapię olanzapiną. W grupie leczonej wyłącznie olanzapiną stwierdzono po zmianie kuracji istotne pogorszenie stanu psychicznego. Zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez Silvę i wsp. [36] wyniki innych badań kontrolowanych potwierdzają większą skuteczność skojarzonej kuracji olanzapiną i fluoksetyną. Autorzy przeglądu zwracają jednak uwagę, że przynajmniej w pewnej podgrupie chorych należy się liczyć z częstszym występowaniem działań niepożądanych w przypadku stosowania kuracji złożonej, w porównaniu z monoterapią. Trudno odpowiedzieć, do jakiego stopnia wybór takiego właśnie skojarzenia (można by przecież połączyć olanzapinę z innym lekiem przeciwdepresyjnym) jest związany z faktem, że oba leki są produkowane przez tę samą firmę farmaceutyczną.

Doświadczenia autora tego opracowania wskazują, że olanzapina jest w terapii depresji w przebiegu ChAD lekiem zdecydowanie użyteczniejszym niż kwetiapina. Być może przyczyna obserwowanej większej skuteczności olanzapiny, nieznaną potwierdzenia w wynikach badań kontrolowanych, jest fakt, że kwetiapinę zazwyczaj podaje się w zbyt małych dawkach (na ogół nieprzekraczających 200 mg/d.), co może być związane ze wspomnianym już silnie sedatywnym działaniem tego leku. Niestety, czynnikiem ograniczającym stosowanie olanzapiny jest występujące często podczas kuracji tym lekiem znaczne zwiększenie masy ciała.

Lurazidon

Lurazidon jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym ostatnio zarejestrowanym przez FDA do leczenia depresji w przebiegu ChAD. Pojawiły się już pierwsze doniesienia

oceniające skuteczność leku. Citrome i wsp. [37] przeprowadzili trwające 6 tygodni badanie randomizowane z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, w którym udział wzięli pacjenci z ChAD I. Autorzy stwierdzili, że lurazidon jest istotnie skuteczniejszy niż placebo. Ponadto, autorzy zwracają uwagę, że lek cechuje się bardzo dobrym wskaźnikiem *number needed to treat* (NNT, oznaczającym liczbę osób, którym należy podać lek, aby stwierdzić jego skuteczność), przy równoczesnym bardzo wysokim wskaźniku NNH — *number needed to harm* (oznaczającym liczbę osób, którym trzeba podać lek, aby stwierdzić jego działania niepożądane). Autor publikacji nie ma własnych doświadczeń ze stosowaniem lurazidonu [38].

Aripiprazol

Opinie na temat przeciwdepresyjnego działania tego leku są niejednoznaczne. Producent podkreśla raczej przeciwmaniakalne działanie aripiprazolu. Autor opublikowanego w tym roku doniesienia kazuistycznego obserwował zmianę fazy z depresyjnej na maniacką przy zastosowaniu małej dawki leku (2 mg!) i działanie przeciwmaniakalne przy zastosowaniu dawki dużej (22 mg). Autorzy przeglądowego badania obejmującego doniesienia kazuistycznych dotyczące zmiany fazy z depresyjnej na maniacką znaleźli cztery takie doniesienia dotyczące aripiprazolu [39].

Wyniki badania Thase i wsp. [40] wskazują z kolei, że choć aripiprazol nie różni się istotnie od placebo pod względem skuteczności redukcji objawów depresji w całej grupie pacjentów z ChAD, to jednak w grupie osób o większym nasileniu depresji jego działanie jest istotnie lepsze niż działanie placebo. Z kolei Karadag i wsp. [41] opisali dwoje pacjentów z lekooporną depresją w przebiegu ChAD, u której dołączenie aripiprazolu w dużej dawce (20–30 mg/d.) do dotychczas stosowanego leczenia przyniosło wyraźną poprawę stanu psychicznego. Mazza i wsp. [42] stwierdzili, na podstawie analizy wyników otwartego badania z udziałem 85 pacjentów z ChAD, że aripiprazol jest skuteczny w leczeniu depresji nie tylko jako składnik kuracji skojarzonych, ale także w monoterapii. Osoby zakwalifikowane do badania nie zareagowały uprzednio na kurację lekiem normotymicznym.

Są jednak również mniej zachęcające doniesienia — w cytowanej już pracy Quante i wsp. [14] stwierdzono, że dołączenie aripiprazolu do kuracji lekiem normotymicznym i citalopramem nie wywoływało wyraźnego wpływu na stan psychiczny pacjentów (co, autorzy tłumaczą ten efekt bardziej dobrą skutecznością citalopramu niż słabą aripiprazolu). Natomiast zdaniem autorów metaanalizy opublikowanej w 2011 roku [43] działanie przeciwde-

presyjne aripiprazolu stosowanego w monoterapii jest słabe, a działania profilaktycznego w depresji w ogóle nie wykazano.

W opinii autora tego opracowania aripiprazol może być wartościowym składnikiem kuracji skojarzonych, u części pacjentów wywiera dość wyraźny korzystny wpływ na napęd, ale także stabilizuje wahania nastroju.

Amisulpryd

W bazie danych Medline nie ma żadnych badań dotyczących skuteczności amisulprydu, co jest o tyle dziwne, że lek uznane działanie przeciwdepresyjne. We wspomnianym już doniesieniu Benyamina i Samalin wspomniano o dwóch doniesieniach kazuistycznych dotyczących zmiany fazy z depresyjnej na maniacką u osób przyjmujących amisulpryd, co pośrednio świadczy o tym, że lek ten, choć niebadany, jest jednak w tym wskazaniu stosowany [39].

Leki normotymiczne

W przypadku leków normotymicznych ryzyko zmiany fazy z depresyjnej na maniacką jest na ogół bardzo niewielkie, choć na przykład w badaniu van der Loosa i wsp. [44] stwierdzono, że w grupie 124 pacjentów z ChAD I lub ChAD II po dołączeniu lamotryginy do stosowanego wcześniej litu zmiana fazy wystąpiła u 5 chorych (7,8%), a tylko u 2 (3,3%) przyjmujących placebo. Autorzy najnowszego systematycznego przeglądu dotyczącego leków stosowanych w terapii depresji w przebiegu ChAD [45] są jednak zdania, że żaden ze stosowanych w terapii leków normotymicznych (także lamotrygina) nie zwiększa ryzyka zmiany fazy. Własne doświadczenia autora opracowania wskazują, że u niektórych szczególnie podatnych pacjentów z ChAD I podanie lamotryginy może spowodować zmianę fazy, czasem nawet wymagającą leczenia w warunkach szpitalnych. Można jednak śmiało uznać, że ryzyko zmiany fazy nie jest w przypadku tej grupy leków istotnym problemem — większy stanowią może skuteczność leków normotymicznych w terapii depresji. Teoretycznie rzecz biorąc, „prawdziwy” lek normotymiczny powinien leczyć depresję, leczyć manię i zapobiegać obu fazom choroby. W praktyce nie wiadomo czy któryś ze stosowanych leków spełnia w całości te wymagania.

Sole litu

Mogłoby się wydawać, że lek stosowany od tak dawna i (na szczęście!) nadal tak popularny powinien być również dobrze zbadany. Niestety, przynajmniej jeśli chodzi o działanie przeciwdepresyjne wcale tak nie jest. W latach 60. i 70. XX wieku opublikowano wprawdzie wiele wyników badań, ale ich metodologia jest obecnie

uważana za niepoprawną. W części badań wzięła udział bardzo niewielka grupa pacjentów [46, 47] (odpowiednio 13 i 6 chorych), w innych nie uwzględniono grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Wyniki dwóch największych badań przeprowadzonych w tym okresie [48, 49] były niejednoznaczne. W badaniu Goodwina i wsp. [48], w którym wzięło udział 40 chorych, wykazano istotnie większą skuteczność przeciwdepresyjną litu w porównaniu z placebo, a w badaniu Stokesa i wsp. (38 chorych) różnicy z placebo nie wykazano [49]. Dodatkowo, możliwość wyciągania jakichkolwiek wiążących wniosków na podstawie tych badań ogranicza fakt, że były one przeprowadzone w modelu krzyżowym, z bardzo szybką zmianą kuracji — po 1 tygodniu lub 1,5 tygodnia stosowania litu chorym odstawiano lek i podawano placebo! Nie trzeba chyba wyjaśniać, że taki przebieg badania nie spełnia współczesnych wymagań metodologicznych. W tej sytuacji Cerullo i Strakowski [45] prawdopodobnie słusznie twierdzą (wobec ogromu materiału stwierdzenia takie zawsze są trochę niebezpieczne), że jedynym poprawnym badaniem, w którym oceniano przeciwdepresyjną skuteczność litu stosowanego w monoterapii, było badanie Younga i wsp. z roku 2010 [29]. W badaniu tym porównywano skuteczność dwóch dawek kwetiapiny, litu oraz placebo w terapii depresji u pacjentów z ChAD I. W przeciwieństwie do kwetiapiny lit nie okazał się skuteczniejszy niż placebo. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że opublikowano wiele innych badań, w których lit był cennym składnikiem kuracji skojarzonych, nawet wówczas, gdy był stosowany w niskich dawkach (zapewniających poziom litu w surowicy krwi w zakresie 0,15–0,40 mEq/l!) [50]. Zdaniem autora opracowania sole litu były, są i w najbliższej przyszłości pozostaną podstawą leczenia ChAD. Brak wystarczających badań potwierdzających skuteczność leku w terapii depresji wynika głównie z faktu, iż lit nie jest środkiem interesującym z punktu widzenia firm farmaceutycznych, jednak codzienna praktyka w pełni potwierdza przekonanie o dobrym działaniu litu także w tym wskazaniu.

Lamotrygina

Zdaniem Cerullo i Strakowskiego [44] lamotrygina jest drugim po kwetiapinie najlepiej przebadanym środkiem stosowanym w terapii depresji w ChAD. Calabrese i wsp. [51] opublikowali artykuł podsumowujący wyniki pięciu badań z kontrolą placebo oceniających skuteczność lamotryginy w monoterapii depresji. Łącznie w badaniu wzięło udział 1072 chorych. Wyniki wszystkich pięciu badań wykazały, że lamotrygina nie różni się istotnie od placebo ani jeśli chodzi o wpływ na liczbę punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD, *Hamilton*

Depression Score), ani pod względem wpływu na liczbę punktów w MADRS. Dokładniejsza analiza wyników tych badań [52] wykazała jednak, że w grupie osób z cięższą depresją (wynik w HAMD 24 i więcej) lamotrygina jest istotnie skuteczniejsza od placebo. Badano również skuteczność lamotryginy jako składnika kuracji skojarzonej z litem [43]. Stwierdzono, że dołączenie lamotryginy zwiększa skuteczność przeciwdepresyjną terapii litem. Z doświadczeń autora opracowania wynika, że lamotrygina jest wartościowym o dobrze tolerowanym lekiem, zwłaszcza jako składnik kuracji skojarzonych, w terapii depresji w przebiegu ChAD. Dobra tolerancja zależy jednak od powolnego zwiększania dawki leku, zbyt szybkie zwiększanie dawki stwarza ryzyko wystąpienia odczynów alergicznych.

Walproinian

Opublikowano wyniki trzech badań oceniających skuteczność walproinianów stosowanych w monoterapii w leczeniu depresji w przebiegu ChAD [53–55]. W badaniach wzięło udział łącznie 97 chorych. We wszystkich trzech badaniach wykazano istotnie większą skuteczność aktywnej substancji w porównaniu z placebo. Dodatkowo Bond i wsp. [56] opublikowali metaanalizę, w której uwzględnili wyniki uzyskane przez Davisa i wsp. oraz Ghaemiego i wsp., a także wyniki dwóch innych, niepublikowanych badań z kontrolą placebo. Także w tej analizie wykazano skuteczność przeciwdepresyjną walproinianu. Z doświadczeń autora opracowania wynika, że stosowanie walproinianu w monoterapii zazwyczaj nie jest wystarczające. Walproinian stosuje się raczej jako składnik kuracji skojarzonej. Wydaje się, że w okresie ostrej fazy leczenia depresji dawka leku powinna być raczej zmniejszona w porównaniu z dawką stosowaną w manii, ale być może także w porównaniu z dawką stosowaną w leczeniu profilaktycznym.

Lewetiracetam

Przeprowadzono jedno badanie z udziałem 42 chorych w celu oceny skuteczności lewetiracetamu dołączonego do terapii lekiem normotymicznym i przeciwdepresyjnym [57]. Nie stwierdzono różnicy skuteczności pomiędzy lewetiracetamem i placebo. Autor opracowania nie ma doświadczeń w stosowaniu tego leku.

Podsumowanie

Piśmiennictwo dotyczące leczenia depresji występującej w przebiegu ChAD jest niezwykle obszerne. W artykule wspomniano głównie pozycje najnowsze, kilka starszych jedynie wówczas, gdy brakowało (tak jak w przypadku litu) nowszych badań. Oceniano przydatność leków o bardzo różnych mechanizmach działania. Co więcej,

leki te zazwyczaj stosowano w bardzo różnych, niekiedy skomplikowanych połączeniach. Różna jest także metodologia cytowanych badań. Trudno się więc dziwić, że wyniki takiego przeglądu są mocno niejednoznaczne. W sytuacjach, kiedy analiza piśmiennictwa nie pozwalała na zajęcie wyraźnego stanowiska w sprawie przydatności lub niewielkiej przydatności (rzadko można mówić o zupełnej nieprzydatności) starałem się w miarę możliwości odwoływać do swojego wieloletniego doświadczenia klinicznego. Wydaje się, że podstawą kuracji w każdym przypadku powinny być jednak leki normotymiczne. Leki przeciwpsychotyczne są bezpieczniejsze niż leki

przeciwdepresyjne, a ich skuteczność (zwłaszcza kwetiapiny i olanzapiny) — dobrze potwierdzona. Mimo to w realnych sytuacjach klinicznych niezwykle często zachodzi konieczność stosowania leków przeciwdepresyjnych. Można ogólnie przyjąć, że leki bezpieczniejsze, od których kuracje należy rozpoczynać (SSRI, mirtazapina, bupropion) są jednak mniej skuteczne, w związku z tym dość często zachodzi potrzeba sięgnięcia po środki wyraźnie mniej bezpieczne takie jak wenlafaksyna czy nawet TLPD. W celu uproszczenia korzystania z tego artykułu proponuje pewien schemat leczenia, który, jak każdy schemat, należy traktować bardzo orientacyjnie.

Streszczenie

Terapia choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) jest trudna. Jednym z poważniejszych wyzwań jest prawidłowe leczenie depresji występującej w przebiegu ChAD. Postępowanie zbyt aktywne może prowadzić do wystąpienia niekorzystnego przebiegu choroby — skrócenia remisji, szybkiej zmiany faz, depresji lekoopornej. Postępowanie zbyt zachowawcze może jednak skutkować wydłużeniem czasu trwania depresji oraz związanymi z tym faktem problemami — zwiększeniem niesprawności oraz ryzyka samobójstwa. W artykule omówiono najnowsze wyniki badań oraz opinie dotyczące leczenia depresji w przebiegu ChAD.

Psychiatria 2014; 11, 2: 71–80

Słowa kluczowe: *choroba afektywna dwubiegunowa, depresja, farmakoterapia*

Piśmiennictwo

- Li C.-T., Bai Y.-M., Huang Y.-L. i wsp. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *BJP* 2012; 200: 45–51.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. i wsp. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 261–269.
- Rosa A.R., Reinares M., Franco C. i wsp. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009; 1: 401–409.
- Marangell L.B., Bauer M.S., Dennehy E.B. i wsp. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 566–575.
- Moreno C., Hasin D.S., Arango C. i wsp. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Bipolar Disord.* 2012; 14: 271–282.
- Baldessarini R.J., Faedda G.L., Offidani E. i wsp. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord.* 2013; 148: 129–135.
- Koszewska I., Rybakowski J. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology* 2009; 59: 12–16.
- Ghaemi S.N., Ostacher M.M., El-Mallakh R.S. i wsp. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71: 372–380.
- Carlson G.A., Finch S.J., Fochtmann L.J. i wsp. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 851–859.
- Paterniti S., Bissebe J.-C. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines. *BMC Psychiatry* 2013; 13: Art. 211.
- Kupfer D.J., Chengappa K.N.R., Gelenberg A.J. i wsp. Citalopram as adjunctive therapy in bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 985–990.
- Mammen O.K., Pilkonis P.A., Chengappa K.N.R., Kupfer D.J. Anger attacks in bipolar depression: predictors and response to citalopram added to mood stabilizers. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 627–633.
- Schaffer A., Zuker P., Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J. Affect. Disord.* 2006; 96: 95–99.
- Quante A., Zeugmann S., Luborzewski A. i wsp. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2010; 25: 126–132.
- Fonseca M., Soares J.C., Hatch J.P., Santin A.P., Kapczinski F. An open trial of adjunctive escitalopram in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 81–86.
- Serafini G., Pompili M., Del Casale A. i wsp. Duloxetine versus venlafaxine in treatment of unipolar and bipolar depression. *Clin. Ter.* 2010; 161: 321–327.
- Altshuler L.L., Post R.M., Hellemann G. i wsp. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 450–457.
- Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S. i wsp. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *BJP* 2006; 189: 124–131.
- Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. i wsp. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and

- bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 232–239.
20. Van der Loos M.L., Mulder P., Hartong E.G. i wsp. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with novel design. *Bipolar Disord.* 2011; 13: 111–117.
 21. Vieta E., Locklear J., Gunther O. i wsp. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30: 579–590.
 22. Amsterdam J.D., McHenry L.B. The paroxetine 352 bipolar trial: a study in medical ghostwriting. *Int. J. Risk. Saf. Med.* 2012; 24: 221–231.
 23. Haeberle A., Greil W., Russmann S., Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from European drug surveillance program AMSP. *BMC Psychiatry* 2012; 12: Art. 153.
 24. Schule C., Baghai T.C., Eser D. i wsp. Mirtazapine monotherapy versus combination therapy with mirtazapine and aripiprazole in depressed patients without psychotic features: a 4 week open-label parallel-group study. *World J. Biol. Psychiatry* 2007; 8: 112–122.
 25. Kimmel R.J., Seibert J. Is antidepressant-associated mania always an evidence of a bipolar spectrum disorder? A case report and review of the literature. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2013; 35: 577 e1–2.
 26. Gao K., Kemp D.E., Ganocy S.J. i wsp. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 907–915.
 27. Liu C.C., Liang K.Y., Liao S.C. Antidepressant-associated mania: soon after switch from fluoxetine to mirtazapine in an elderly woman with mixed depressive features. *J. Psychopharmacol.* 2009; 23: 220–222.
 28. Khalil R.B., Baddoura C. Quetiapine induced hypomania: a case report and a review of the literature. *Curr. Drug Saf.* 2012; 7: 250–253.
 29. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. i wsp. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN II). *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71: 150–162.
 30. Ahn Y.M., Nam J.Y., Culver J.L., Marsh W.K., Bonner J.C., Ketter T.A. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann. Clin. Psychiatry* 2011; 23: 17–24.
 31. Suppes T., Vieta E., Gustafsson U., Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2013; 30: 1089–1098.
 32. Young A.H., McElroy S.L., Olausson B., Paulsson B. A randomized, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 2014; 15: 96–112.
 33. Tohen M., Katagiri H., Fujikoshi S., Kanba S. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J. Affect. Disord.* 2013; 149: 196–201.
 34. Katagiri H., Tohen M., McDonnell D.P. i wsp. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2013; 13: Art. 138.
 35. Tamayo J.M., Sutton V.K., Mattei M.A. i wsp. Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29: 358–361.
 36. Silva M.T., Zimmermann I.R., Galvao T.F., Pereira M.G. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2013; 146: 310–318.
 37. Citrome L., Ketter T.A., Cucchiaro J., Loebel L. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J. Affect. Disord.* 2013. Internet ISSN: 1573–2517.
 38. Park Y.M. Low-dose manic switch and high-dose antimanic effect and extrapyramidal symptoms by aripiprazole in a single bipolar patient. *Am J Ther.* 2013. Internet ISSN: 1536–3686.
 39. Benyamina A., Samalin L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2012; 16: 2–7.
 40. Thase M.E., Bowden C.L., Nashat M. i wsp. Aripiprazole in bipolar depression: a pooled, post-hoc analysis by severity of core depressive syndrome. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2012; 16: 121–131.
 41. Karadag F., Tan D., Unal F. Aripiprazole augmentation treatment in treatment resistant bipolar depression: two patients reports. *Turk Psikiyatri Derg.* 2011; 22: 269–272.
 42. Mazza M., Squillacioti M.R., Pecora R.D., Janiri R., Bria P. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16-week open-label trial. *Expert Opinion Pharmacother.* 2008; 9: 3145–3149.
 43. Fountoulakis K.N., Vieta E., Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2011; 133: 361–370.
 44. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. i wsp. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 223–231.
 45. Cerullo M.A., Strakowski S.M. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS Spectrum* 2013; 18: 199–208.
 46. Goodwin F.K., Murphy D.L., Bunney W.E. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1969. 21. 486–496.
 47. Noyes R., Dempsey G.M., Blum A., Cavanaugh G.L. Lithium treatment of depression. *Compr. Psychiatry* 1974; 15: 187–193.
 48. Goodwin F.K., Murphy D.L., Dunner D.L., Bunney W.E. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 1972; 129: 76–79.
 49. Stokes P.E., Stoll P.M., Shamoian C.A., Patton M.J. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971; 1: 1319–1325.
 50. Alevizos B., Alevizos E., Leonardou A.A., Zervas I.M. Low dosage lithium augmentation in venlafaxine resistant depression: an open-label study. *Psychiatriki* 2012; 23: 143–148.
 51. Calabrese J.R., Huffman R.F., White R.L. i wsp. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 323–333.
 52. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials. *Br. J. Psychiatry* 2009; 194: 4–9.
 53. Davis L.L., Bartolucci A., Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J. Affect. Disord.* 2005. 85. 259–266.
 54. Ghaemi S.N., Gilmer W.S., Goldberg J.F. i wsp. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1840–1844.
 55. Muzina D.J., Gao K., Kemp D.E. i wsp. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72: 813–819.
 56. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2010; 124: 228–234.
 57. Saricicek A., Maloney K., Muralidharan A. i wsp. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72: 744–750.

Załącznik

Zasady postępowania w terapii depresji w przebiegu ChAD

A. Zasady postępowania u osób z depresją łagodną lub umiarkowaną

- I. U osób już przyjmujących lek normotymiczny
 1. Ocena dawki leku normotymicznego. W przypadku soli litu, kwasu walproinowego ocena poziomu leku w surowicy. W przypadku innych leków normotymicznych — ocena *compliance* — pogłębiony wywiad od pacjenta i od osób bliskich. W przypadku odchyień dawkę leku należy zoptymalizować — zazwyczaj zwiększyć, czasem (np. w przypadku kwasu walproinowego zmniejszyć).
 2. Odczekać 7–14 dni.
 3. W przypadku braku efektu — lek przeciwpsychotyczny, jeśli nie ma przeciwwskazań (duża masa ciała, zaburzenia metaboliczne) — olanzapina do 10 mg/d., jeśli są — kwetiapina do 300 mg/d. Lub: drugi lek normotymiczny — najlepiej lamotrygina do litu, lit do lamotryginy, walproinian do litu. Jeśli walproinian i lamotrygina może być konieczna korekcja (zmniejszenie) dawki — ryzyko interakcji farmakokinetycznej.
 4. Odczekać 14–30 dni.
 5. W przypadku braku efektu — lek przeciwdepresyjny o małym ryzyku zmiany fazy: SSRI — w pierwszej kolejności citalopram, escitalopram, sertralina; mirtazapina; bupropion.
 6. Odczekać do 6 tygodni.
 7. W przypadku braku reakcji — zmiana leku przeciwdepresyjnego na lek o większym ryzyku — w praktyce najpierw wenlafaksyna, w ostateczności trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny — najpierw klomipramina, potem amitryptylina (lepsze — nortryptylina, dezypramina — niedostępne w Polsce).
 8. Odczekać 6 tygodni.
 9. W razie braku reakcji kwalifikacja do zabiegów elektrowstrząsowych.
 10. Podczas całej kuracji w dowolnym punkcie warto rozważyć fototerapię, depriwację snu.

- II. U osób, które nie przyjmowały leku normotymicznego
 1. Podanie leku normotymicznego — jeśli nie ma przeciwwskazań węglan litu. Uwaga: niewielka stabilna niedoczynność tarczycy nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do zastosowania litu. Jeśli są istotne przeciwwskazania do litu — lamotrygina lub walproinian. Uwaga: zwiększanie dawki lamotryginy bardzo powolne 25 mg na tydzień, walproinian — możliwe szybkie zwiększenie dawki.
 2. Odczekać 14 dni. Kontrola poziomu, optymalizacja dawki.
 3. Dalsze postępowanie jak w schemacie poprzednim.

B. Zasady postępowania u osób z depresją ciężką

1. W przypadku dużego ryzyka samobójstwa — aktywne myśli, tendencje, plany, próba (list samobójczy) — pilna kwalifikacja do zabiegów EW.
2. W przypadku odmowy/znacznego ograniczania przyjmowania płynów/pokarmów — pilna kwalifikacja do EW.
3. W przypadku urojeń (nihilistyczne, małej wartości, winy, kary) lekiem z wyboru w przypadku braku przeciwwskazań jest olanzapina, w przypadku przeciwwskazań/ złej tolerancji kwetiapina do 600 mg/d., w następnej kolejności amisulpryd, risperidon, klozapina.
4. W przypadku braku zgody na zabiegi EW — rozważyć wystąpienie o zgodę do sądu opiekuńczego (w przypadku zagrożenia życia).
5. W przypadku niemożności wykonania EW (brak dostępu, przeciwwskazania do zabiegu) — od razu lek przeciwdepresyjny o większym ryzyku zmiany fazy ze względu na potencjalną większą skuteczność — wenlafaksyna, wenlafaksyna + mirtazapina, trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny.
6. Równocześnie kontynuacja podawania leku normotymicznego lub rozpoczęcie kuracji, jeśli nie była wdrożona. Uwaga: nie warto wdrażać kuracji normotymicznej jeśli planowane EW — lek trzeba będzie odstawić (z wyjątkiem niewielkich dawek lamotryginy — zazwyczaj możliwe stosowanie 50–100 mg/d. podczas zabiegów EW).