

Lech Miłosz Giziński, Wiktor Drózdź

II Klinika Psychiatrii, Katedra Psychiatrii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Stany mieszane — pozycja nozologiczna i konsekwencje kliniczne

Mixed states — nosological position and clinical implications

Abstract

Mixed states in the course of affective disorders are still a controversial topic among psychiatrists. Approaches to treatment of mixed episodes are constantly changing in parallel with changes in the whole concept of mood disorders and their classification. Even though international classifications of diseases like ICD-10 and DSM-5 are in widespread use, psychiatrists still tend to have difficulties with not only treating mixed states but also with their proper recognition. The following article is an attempt to familiarize the Reader with opinions from experts in the topic of affective disorders — concerning the definition of the concept of mixed states, their status in the continuum of mood disorders and associated with it pharmacotherapeutic implications.

Psychiatry 2015; 12, 3: 142–146

key words: mixed states, mixed episodes, mood disorders, affective disorders

Wstęp

Zaburzenia afektywne nawracające obejmują szeroki zakres pojęć, który pomimo postępu badań wciąż pozostaje szeroko dyskutowany. W obecnym rozumieniu zaburzeń afektywnych dominuje podział tych zaburzeń na tak zwane jednobiegunowe i dwubiegunowe. Koncepcja ta wydaje się mieć ugruntowaną pozycję we współczesnej psychiatrii odkąd Angst i Parris w 1966 roku zrewidowali dotychczas funkcjonujące pojęcie psychozy maniako-depresyjnej, proponując podział na chorobę jedno- i dwubiegunową. W dwóch najczęściej używanych systemach klasyfikacyjnych zaburzeń psychicznych (ICD-10 i DSM-V) podział ten jest utrzymany, choć istnieją między nimi pewne różnice w odniesieniu do bardziej szczegółowych grup zaburzeń [1–4].

Pomimo powszechnego stosowania powyższych klasyfikacji do diagnozowania różnych odmian zaburzeń nastroju, pojęciem wzbudzającym nadal liczne kontrowersje jest tak zwany stan mieszany (zwany też

epizodem mieszanym), zwłaszcza jego definicja oraz pozycja nozologiczna. Za stany mieszane uznawane są epizody zaburzeń nastroju, w których współlistnieją objawy depresji i manii. Między badaczami występują jednak kontrowersje co do dokładnych wyznaczników, określających ten typ epizodu zaburzeń afektywnych. Część autorów nadal nie zgadza się z definicjami stanu mieszanego zawartymi w ICD-10 i DSM-5, stąd sformułowane są propozycje korekt w kolejnych wersjach systemów klasyfikacyjnych [5–7].

Stany mieszane, z uwagi na różnice w definiowaniu zjawiska, występują w przebiegu zaburzeń nastroju w świetle danych z piśmiennictwa ze skrajnie różnym rozpowszechnieniem, oscylującym w granicach 5–70%, częściej pojawiają się u kobiet oraz w przebiegu zaburzeń nastroju w okresie adolescencji i w wieku dojrzałym [8–10].

Zwraca się uwagę na specyficzne cechy osobowości — z przewagą cech depresyjnych, jako predysponujące do wystąpienia stanu mieszanego maniako-depresyjnego oraz z przewagą cech hipertymicznych u chorych z późniejszym rozpoznaniem epizodu mieszanego depresyjnego [11]. W populacji chorych z rozpoznanymi depresyjnymi stanami mieszanymi istotnie częściej niż u pacjentów

Adres do korespondencji:

Lech Miłosz Giziński, II Klinika Psychiatrii,
Katedra Psychiatrii Collegium Medicum
ul. Jagiellońska 13–15, 85–067 Bydgoszcz,
e-mail: lech.gizinski@gmail.com

z „czystymi” epizodami depresyjnymi w przebiegu ChAD współwystępuje nadużywanie substancji psychoaktywnych (także z cechami uzależnienia) [12]. W grupie chorych, u których występują epizody mieszane, dość często spotykane są też różne przejawy encefalopatii, urazy głowy w wywiadzie oraz migrena [9]. Wyniki badań niemieckich na grupie 958 pacjentów, hospitalizowanych z rozpoznaniem depresji (jedno- i dwubiegunowej) wskazują, że pacjenci, u których rozpoznano depresyjne stany mieszane, mają więcej cech wspólnych z pacjentami obciążonymi chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD), to znaczy podobny wiek początku choroby, wywiad rodzinny obciążony ChAD oraz skłonności samobójcze [13]. Według niektórych autorów stany mieszane w przebiegu zaburzeń afektywnych stanowią epizod będący „mostem” łączącym epizod depresyjny z epizodem hipomaniakalnym i odwrotnie [8].

Warto zwrócić uwagę na fakt, że część psychiatrów uznaje depresję agitowaną za formę stanu mieszanego [5, 14]. Wynikać to ma z traktowania wzmożonej aktywności ruchowej, jako składowej zespołu maniakalnego. Obserwacje kliniczne wskazują jednak na częstsze występowanie depresji agitowanej w populacji pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową, u których lęk (pomimo nieuwzględnienia go jako kryterium zespołu depresyjnego w ICD-10) i niepokój są niezmiernie często obserwowaną cechą zespołu depresyjnego, tym samym będąc często dostateczną przyczyną dla wzmożonego pobudzenia motorycznego. Warto jednak uwzględnić odwołującą się do ujęcia Kraepelina interpretację agitacji jako zjawiska nie tylko zewnątrz-, ale także wewnątrzpsychicznego, którego wykładnikami są gonitwa myśli, niepokój oraz drażliwość (współwystępujące z obniżeniem nastroju i/lub anhedonią), traktowane obecnie jako najważniejsze objawy stanu mieszanego depresyjnego [6, 15].

Typowo stany mieszane pojawiają się po kilku nawrotach epizodów depresyjnych czy maniakalnych, częściej w grupie chorych, u których pierwszy epizod był depresyjny. Zdarza się także, że stan mieszany jest pierwszym rozpoznany epizodem afektywnym, taki przebieg zaburzeń nawracających jest jednak rzadszy. Generalnie stany mieszane występują częściej u chorych z licznymi nawrotami, włączając w to ChAD z szybką zmianą faz, definiowaną jako cztery lub więcej epizodów afektywnych w ciągu roku [9].

Za czynniki egzogenne, mogące indukować obecność stanów mieszanych dość powszechnie uznaje się stosowanie leków przeciwdepresyjnych u chorych z zaburzeniami ze spektrum ChAD. [16]. Innymi czynnikami jatrogennymi, związanymi z wywoływaniem stanów mieszanych, mogą być na przykład leki steroidowe czy L-tyroksyna [15]. Stany mieszane depresyjne bywają także powikłaniem terapii interferonem alfa i rybawi-

ryną u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [17].

Konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na epizody mieszane wynika między innymi z implikacji klinicznych: częstość występowania myśli i tendencji suicydalnych jest tu istotnie wyższa. Sama obecność stanów mieszanych w przebiegu zaburzeń afektywnych stanowi niezależny czynnik niekorzystny prognostycznie — wiąże się z większą liczbą nawrotów, hospitalizacji, często koniecznością stosowania polifarmakoterapii lub elektrowstrząsów [18, 19]. Pużyński [9] wyróżnił dwie tendencje do definiowania stanów mieszanych:

szeroką — obejmującą ogół zespołów afektywnych, w których występują objawy z kręgu depresji i manii, a również zespoły lękowe oraz dysforia. W tym rozumieniu stanami mieszanymi są także na przykład depresja z nasilonym lękiem i niepokojem, depresja z pobudzeniem psychoruchowym (depresja agitowana); wąską — według której „stan mieszany” ogranicza się wyłącznie do tych zaburzeń, w których współlistnieją charakterystyczne objawy depresji i manii. To podejście było preferowane na przykład w DSM-IV.

W związku z różnie definiowanym pojęciem stanu mieszanego, odmienne są także podejścia terapeutyczne. Na przykład Pużyński [9] sugeruje częstszą konieczność kuracji złożonych z leków przeciwdepresyjnych oraz neuroleptyków lub elektrowstrząsów. Zwraca uwagę na mniejszą skuteczność litu w profilaktyce nawrotów, gdzie wyraźnie lepsze wyniki przynosi stosowanie walproinianów. Stosowania leków przeciwdepresyjnych nie wykluczają też standardy brytyjskie [20].

Z kolei Koszewska [19] podaje, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest niezalecane z uwagi na ryzyko dalszej destabilizacji przebiegu. Rekomenduje natomiast użycie leków normotymicznych pierwszej generacji (lit, walproinian, karbamazepina), niektórych neuroleptyków atypowych (olanzapina, kłozapina) lub lamotryginy jako leków normotymicznych drugiej generacji, porównując terapię stanów mieszanych do leczenia manii. Zarówno Koszewska, jak i Pużyński w wyżej wymienionych pozycjach zgadzają się, że rzadko wystarcza monoterapia oraz przedkładają działanie leków przeciwdrgawkowych nad leczenie litem w stanach mieszanym.

Według Świąćckiego i Sokół-Szawłowskiej [21] należy uznać, że w leczeniu stanów mieszanych powinno się unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych, a większej skuteczności należy spodziewać się po kuracjach skojarzonych lekiem normotymicznym i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Autorzy oceniają monoterapie jako mało skuteczne, natomiast elektrowstrząsy jako obiecującą metodę, która wymaga jednak dalszych badań. Kwestię porównania skuteczności litu w stosunku

do leków przeciwdrgawkowych uznają za niejednoznaczną w świetle dotychczas przeprowadzonych badań. Warto zatem dla przypomnienia przeanalizować usytuowanie stanów mieszanych wśród zaburzeń afektywnych w klasyfikacji ICD-10 [1]. Są one podzielone na:

- epizod maniakalny (F30),
- zaburzenia afektywne dwubiegunowe (F31),
- epizod depresyjny (F32),
- zaburzenia depresyjne nawracające (F33),
- uporczywe zaburzenia nastroju (F34):
 - a) dystymia,
 - b) cyklotymia;
- inne zaburzenia nastroju (F38),
 - a) epizod afektywny mieszany (pierwszorazowy),
 - b) nawracające krótkotrwałe zaburzenia depresyjne;
- zaburzenia nastroju nieokreślone (F39).

Według ICD-10 kryteria dla rozpoznania stanów mieszanych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (F31.6) przedstawiają się następująco:

- A. Obecny epizod charakteryzuje się współwystępowaniem, albo szybką zmiennością (tj. w ciągu kilku godzin) objawów hipomaniakalnych, maniakalnych i depresyjnych.
- B. Zarówno objawy maniakalne, jak i depresyjne, pozostają nasilone przez większość czasu w okresie co najmniej 2 tygodni.
- C. W przeszłości wystąpił co najmniej jeden dobrze udokumentowany epizod hipomaniakalny lub maniakalny (F30.-), epizod depresyjny (F32.-) lub afektywny mieszany (F38.00).

W powyższej definicji nie uwzględniono tzw. pojedynczego epizodu mieszanych zaburzeń afektywnych (F38.0), a więc epizodu pierwszorazowego, podobnie jak to jest w przypadku epizodu depresyjnego (F32.-) i epizodu manii/hipomanii (F30.-).

Warto zwrócić uwagę, że w związku z wydaną w 2013 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne piątą edycją klasyfikacji zaburzeń psychicznych, pojawiło się odmienne stanowisko, dotyczące pozycji stanów mieszanych. Zmiany w tej najnowszej z klasyfikacji wynikają z wątpliwości, które od wielu lat zgłaszali różni badacze, a które dotyczyły pozycji nozologicznej epizodów mieszanych, i co za tym idzie, ewentualnych różnic w podejściu terapeutycznym do tej grupy zaburzeń.

W klasyfikacji DSM-5 dwubiegunowe i pokrewne zaburzenia nastroju zostały wydzielone jako osobny rozdział obejmujący [2]:

- zaburzenie dwubiegunowe typu I,
- zaburzenie dwubiegunowe typu II,
- zaburzenie cyklotymiczne,
- zaburzenie dwubiegunowe i pokrewne wywołane substancjami psychoaktywnymi lub lekami,

- zaburzenie dwubiegunowe i pokrewne powstałe w wyniku choroby somatycznej,

- zaburzenie dwubiegunowe określone inaczej i pokrewne,

- zaburzenie dwubiegunowe nieokreślone i pokrewne.

Jak widać, w DSM-5 zniesiono kategorię diagnostyczną epizodu mieszanego, nie uwzględniono także opisu kryteriów dla rozpoznawania odrębnego stanu mieszanego. Czy oznacza to, że badacze amerykańscy postanowili całkowicie zrezygnować z koncepcji stanu mieszanego? Podejście takie przekreślałoby wieloletnie doświadczenia klinicystów, którzy już w XIX wieku używali pojęć jak: *melancholia moria*, *melancholia enthusiastae* (Cullen), *ecstasis melancholica*, *mania melancholica*, *athymia melancholico-maniaca* (Heinroth), czy wreszcie *melancholia agitans* (Richarz).

W DSM-5 stan mieszany został ujęty tym razem nie jako osobny epizod, a jako tak zwany „wariant” (*specifier*) dodatkowy, który może pojawić się w związku z każdym z epizodów afektywnych (depresyjnym, maniakalnym i hipomaniakalnym) zaburzenia dwubiegunowego. Tak więc do rozpoznania na przykład epizodu hipomaniakalnego/maniakalnego typu mieszanego (*with mixed features*) konieczne jest współwystępowanie co najmniej 3 z 6 objawów depresyjnych. Z kolei kryteria epizodu depresyjnego typu mieszanego obejmują występowanie co najmniej 3 z 7 objawów maniakalnych.

Autorzy DSM-5 podkreślają ponadto, że pojawienie się cech mieszanych w epizodzie depresji może wskazywać na obecność spektrum zaburzeń dwubiegunowych, dlatego też wymagają one uważnego monitorowania. Dodają jednak zastrzeżenie, że jeżeli u pacjenta dotychczas nie wystąpił epizod manii lub hipomanii, rozpoznanie większego zaburzenia depresyjnego (*major depressive disorder*) powinno zostać podtrzymane [2].

Czy kolejna zmiana w podejściu do ujęcia stanów mieszanych wpłynie na zmiany w podejściu terapeutycznym? Twórcy DSM-5 nie opublikowali aktualnych wytycznych postępowania w zaburzeniach nastroju po zmianach w stosunku do poprzedniej wersji klasyfikacji zaburzeń nastroju, oficjalne zalecenia APA pochodzą z 2002 roku i przez samych twórców są traktowane jako historyczne [22]. Możliwe jest korzystanie z innych niedawno opracowanych rekomendacji na przykład Międzynarodowego Towarzystwa Zaburzeń Dwubiegunowych (ISBD, *International Society of Bipolar Disorders*) [23]. Analizując naturalistyczny przebieg stanów mieszanych zarówno retro- i prospektywnie eksperci ISBD ocenili leczenie stanów mieszanych jako trudne. Podkreślają małą skuteczność terapii litem oraz innych form monoterapii. Na podstawie badań kontrolowanych placebo uznają za skuteczne zastosowanie walproinianów, karbamazepiny oraz atypowych leków przeciwpsychotycznych w stanach

Tabela 1. Polskie standardy leczenia stanów mieszanych według J. Rybakowskiego [25]

	Stan mieszany maniakalny	Stan mieszany depresyjny
Poziom I	— walproinian — olanzapina	— dodanie leku normotymicznego do stosowanego LPD (lit, kwetiapina) — monoterapia lekiem normotymicznym (lit, lamotrygina, kwetiapina)
Poziom II	Skojarzone: olanzapina + walproinian/lamotrygina/lit	Skojarzone: LPD (SSRI, moklobemid, bupropion) + 2 leki normotymiczne (lamotrygina, walproinian, kwetiapina, karbamazepina, lit) Lub terapia skojarzona lekami normotymicznym
Poziom III	— kłozapina w monoterapii lub skojarzona z lekiem normotymicznym (lit, lamotrygina, walproinian) — elektrowstrząsy	— dodanie innego atypowego LPP (olanzapina, arypiprazol) — elektrowstrząsy

LPD — leki przeciwdepresyjne; LPP — leki przeciwpsychotyczne; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) — selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

mieszanych. Podkreślają jednocześnie, że wyniki tych badań pochodzą z subanaliz większych randomizowanych badań klinicznych, w których kryteriami wykluczającymi były między innymi choroby współistniejące oraz tendencje samobójcze, co mogło wykluczyć część pacjentów z rozpoznaniem stanów mieszanych.

Szczególną uwagę eksperci ISBD zwracają na zagadnienie zasad leczenia stanów mieszanych depresyjnych i odsyłają do wyników badań Akiskala, który odradza terapię lekami przeciwdepresyjnymi z uwagi na wtórne pobudzenie i wzrost ryzyka samobójstwa [24]. W podsumowaniu Swann i wsp. [23] oceniają kurację lekami przeciwdepresyjnymi bez dołączenia leku normotymicznego jako mało skuteczną, a nawet potencjalnie szkodliwą dla przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Uznają, że stan mieszany depresyjny należy traktować jako składową zaburzeń dwubiegunowych.

Odnosząc się do terapii zapobiegającej nawrotom podkreślają mniejszą skuteczność ogólną profilaktyki farmakologicznej w stanach mieszanych, niemniej wskazują zasadność zastosowania litu pomimo braku pewnych dowodów na skuteczność w leczeniu ostrej fazy oraz w zapobieganiu nawrotom. Argumentem przemawiającym za taką formą leczenia profilaktycznego miałyby być przeciwsucydialne działanie preparatów litu, adekwatne do wzmożonego ryzyka popełnienia samobójstwa przez osoby, u których obserwowano obecność stanów mieszanych [23].

W zaktualizowanych „Standardach leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych” J. Rybakowski [25] formułuje zalecenia dotyczące terapii stanów mieszanych (tab. 1).

Jak widać, polskie standardy leczenia różnicują stany mieszane maniakalne i stany mieszane depresyjne w zależności od dominujących objawów w trakcie trwania aktualnego epizodu chorobowego. Tym samym o rozpoznaniu stanu mieszanego maniakalnego (manii dysforycznej) możemy mówić obserwując współistniejące co najmniej 3 objawy depresyjne u osoby spełniającej kryteria zespołu maniakalnego. Rozpoznanie epizodu mieszanego maniakalnego jest związane z ChAD typu I. Natomiast epizod mieszany depresyjny rozpoznajemy u osób spełniających kryteria epizodu depresyjnego, u których współistnieją co najmniej trzy objawy (hipo) maniakalne (zwykle drażliwość, rozpraszalność uwagi, gonitwa myśli i niepokój psychoruchowy). Taki obraz koresponduje z symptomatologią ChAD typu II. Warto zauważyć, że sporym wyzwaniem w praktyce klinicznej mogą być pacjenci, u których występuje stan mieszany i co najmniej jeden udokumentowany epizod depresji w wywiadzie. Wiadomo że w okresie hipomanii czy manii pacjenci z powodu anozognozji często nie poszukują pomocy psychiatrycznej, w związku z tym niełatwo udowodnić fakt przebycia przez nich takiego epizodu zaburzeń. W świetle obowiązujących zasad klasyfikacji nie należy rozpoznawać u tych pacjentów zaburzeń dwubiegunowych, natomiast leczenie stanu mieszanego, zgodnie z wyżej przywołanymi rekomendacjami, powinno być zbliżone do zasad terapii epizodu dwubiegunowego. Rodzi to problemy nie tylko kliniczne, w tym możliwość ordynacji leczenia jak w jednobiegunowych zaburzeniach nastroju, ale także orzecznicze i refundacyjne.

Analizując powyższe zalecenia ekspertów warto raz jeszcze podkreślić, iż sugerowane zasady terapii obu stanów mieszanych są bliższe postępowaniu w chorobie afektywnej dwu- niż w jednobiegunowej. Przesłanka ta może wskazywać na związek nie tylko kliniczny, ale również patogenetyczny, stanów mieszanych i spektrum zaburzeń dwubiegunowych. Wydaje się, że

kwestie związane z diagnostyką stanów mieszanych wymagają doprecyzowania. Prawdopodobnie jednak konieczne będzie opracowanie wskaźnika lub zbioru wskaźników zaburzeń dwubiegunowych, ponieważ rozstrzygnięcie wyżej zarysowanego dylematu jedynie na podstawie kryteriów klinicznych jest niezwykle trudne.

Streszczenie

Stany mieszane w przebiegu zaburzeń afektywnych są pojęciem, które nadal wzbudza wiele kontrowersji wśród psychiatrów. Wraz ze zmieniającą się koncepcją podziału zaburzeń nastroju równolegle zmieniają się podejścia do leczenia tej jednostki chorobowej. Pomimo powszechnego stosowania międzynarodowych systemów klasyfikacyjnych zaburzeń psychicznych ICD-10 oraz DSM-5 psychiatry nadal miewają trudności nie tylko z leczeniem epizodów mieszanych, ale także z prawidłowym ich rozpoznawaniem. Niniejsza praca jest próbą przybliżenia stanowisk ekspertów zajmujących się problematyką szeroko rozumianych zaburzeń nastroju — dotyczących definicji samego pojęcia, jego miejsca w kontinuum chorób afektywnych oraz wiążących się z tym implikacji farmakoterapeutycznych.

Psychiatria 2015; 12, 3: 142–146

Słowa kluczowe: stany mieszane, epizody mieszane, zaburzenia nastroju, zaburzenia afektywne

Piśmiennictwo

1. Pużyński S., Wciórka J. Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych i Zaburzeń Zachowania w ICD-10. Opisy Kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Warszawa-Kraków 2000.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington D.C., 2013.
3. Łojko D., Suwała A., Rybakowski J. Dwubiegunowe zaburzenia nastroju i zaburzenia depresyjne w klasyfikacji DSM-5. *Psychiatr. Pol.* 2014; 48: 245–260.
4. Vieta E., Valentí M. Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *J. Affect. Disord.* 2013; 148: 28–36.
5. Benazzi F., Koukopoulos A., Akiskal H.S. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur. Psychiatry* 2004; 19: 85–90.
6. Sani G., Vöhringer P.A., Napoletano F. i wsp. Koukopoulos diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J. Affect. Disord.* 2014; 164: 14–18.
7. Pae C.U., Vöhringer P.A., Holtzman N.S. i wsp. Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response. *J. Affect. Disord.* 2012; 136: 1059–1061.
8. Benazzi F. Challenging the unipolar-bipolar division: does mixed depression bridge the gap? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 97–103.
9. Pużyński S. Choroby afektywne nawracające. W: Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). *Psychiatria. t. II: Psychiatria kliniczna*. Wrocław 2011: 305–376.
10. Benazzi F. Depressive mixed state frequency: age/gender effects. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 56: 537–543.
11. Rybakowski J. Oblicza choroby maniako-depresyjnej. *Poznań 2008*: 52–54.
12. Goldberg J.F., Perlis R.H., Bowden C.L. i wsp. manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am. J. Psychiatry* 2009; 166: 173–181.
13. Sato T., Bottlender R., Schröter A., Möller H.J. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatrica Scand.* 2003; 107: 268–274.
14. Koukopoulos A., Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatric Clin. North Amer.* 1999; 22: 547–564.
15. Koukopoulos A., Albert M.J., Gabriele Sani G. i wsp. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int. Rev. Psychiatry* 2005; 17: 21–37.
16. Sani G., Napoletano F., Vöhringer P.A. i wsp. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother. Psychosom.* 2014; 83: 213–221.
17. Drózd W. Mieszane stany depresyjne: symptomatologia, rozpoznanie i zasady leczenia. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008; 3: 85–91.
18. Koszewska I. Rozwój koncepcji stanu mieszanego w chorobach afektywnych w ujęciu historycznym. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2006; 15: 93–98.
19. Koszewska I. Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 1: 41–44.
20. Goodwin G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol* 2009; 23: 346–388.
21. Świąćki Ł., Sokół-Szawłowska M. Leczenie stanów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria* 2013; 10: 134–138.
22. Hirschfeld R.M.A., Bowden C.L., Gitlin M.J. i wsp. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. Second edition. American Psychiatric Association Practice Guidelines, 2002. <http://psychiatryonline.org/guidelines>.
23. Swann A.C., Lafer B., Perugi G. i wsp. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am. J. Psychiatry* 2013; 170: 31–42.
24. Akiskal H.S., Benazzi F., Perugi G., Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J. Affect. Disord.* 2005; 85: 245–258.
25. Rybakowski J. Leczenie stanów mieszanych maniako-depresyjnych. W: Jarema M. (red.) *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk, 2015: 44–47.