

Łukasz Świącicki, Marlena Sokół-Szawłowska

II Klinika Psychiatrii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

# Leczenie stanów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

## *Treatment of mixed episodes in the course of bipolar disorder*

### **Abstract**

The presented scientific text includes the contemporary, complex definition of a mixed episode occurring in the course of bipolar disorder. Furthermore, the authors showed the results of reports concerning pharmacological and non-pharmacological methods used in treating the described episode. Next, the following groups of medicaments were discussed: antipsychotics, mood stabilizing drugs and memantine. Unquestionably, an alternative for pharmacotherapy of mixed episodes has been electroconvulsive therapy which was described at the end. The authors also attempted to critically evaluate available reports as well as take advantage of the research findings in everyday clinical practice.

**Psychiatry 2013; 10, 3–4: 134–138**

**key words:** bipolar disorder, mixed episodes, pharmacological treatment, electroconvulsive therapy

### **Wstęp**

Prawdopodobnie pierwsze wzmianki dotyczące czegoś, co można by określić jako stan mieszany, pochodzą z pism Hipokratesa („depresja agitowana”). Od czasów starożytnych do koncepcji wielokrotnie wracano, po czym znów o niej zapomniano, niekiedy na wieki. Do dziś brakuje jednej precyzyjnej definicji, można raczej mówić o trzech odmiennych sposobach ujmowania stanów mieszanych [1]. Należą do nich:

1. Definicja szeroka — w przebiegu zaburzeń maniakalnych lub hipomaniakalnych występuje jakikolwiek (pojedynczy) objaw depresji.
2. Definicja pośrednia — w przebiegu manii występuje kilka objawów depresyjnych.
3. Definicja wąska — mania współwystępuje z pełnoobjawowym zespołem depresyjnym.

Niestety, różni autorzy stosują odmienne zestawy kryteriów, dość często nie przekazując nawet informacji, jakiego zestawu użyli, co znacznie ogranicza możliwość uogólniania wyników badań dotyczących skuteczności leczenia. Dodatkowym problemem utrudniającym wyciąganie wniosków z badań jest fakt, że pacjenci

z zaburzeniami mieszany są bardzo często włączani do grupy osób z zaburzeniami maniakalnymi. W części pracy opisującej metodę autorzy z reguły informują, że kwalifikowali do udziału pacjentów z manią i stanem mieszanym, natomiast w części dotyczącej wyniku badania najczęściej tego podziału na grupy nie można już odnaleźć, częściowo z tego powodu, że grupa osób z zaburzeniami mieszany jest niewielka. W rezultacie trudno orzec, w jakim stopniu wyniki badania odnoszą się także do chorych z zaburzeniami mieszany, a w jakim do pacjentów z rozpoznaniem manii. W obowiązujących obecnie klasyfikacjach zaburzeń psychicznych można znaleźć opisy epizodów mieszanych. Zgodnie z ICD-10 (*International Classification of Diseases*) do rozpoznania epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wymagane jest ujawnianie przez pacjenta objawów manii, hipomanii i depresji lub szybkie zmiany takiego obrazu. We wskazówkach diagnostycznych podkreślono kryterium czasowe (tj. taki epizod utrzymuje się co najmniej 2 tygodnie) oraz to, że dwie grupy objawów utrzymują się przez większą część nawrotu [2]. W DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) uszczegółowione kryteria (przy użyciu specifier) epizodu depresji, hipomanii lub manii, w których występują cechy stanu mieszanego, obejmują występowanie prawie każdego dnia w przez

### **Adres do korespondencji:**

Łukasz Świącicki  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
Al. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa  
e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

większość aktualnego epizodu stanu, w którym spełnione są kryteria tych epizodów oraz co najmniej trzech objawów z list dodatkowych. W manii i hipomanii na tej liście znajdują się między innymi dysforia, zmniejszenie zainteresowania otoczeniem, znaczne zmniejszenie napędu psychomotorycznego (obserwowane przez innych), poczucie zmęczenia, obniżone poczucie własnej wartości, myśli o śmierci. Na analogicznej liście dla epizodu depresji z cechami mieszanyymi znajdują się: podniesiony nastrój, podwyższone poczucie własnej wartości, gonitwa myśli, wzmożony napęd, podejmowanie ryzykownych aktywności, zmniejszona potrzeba snu. Co ciekawe, jeśli jednocześnie u danego pacjenta występują w równym stopniu nasilone objawy depresji i manii, autorzy klasyfikacji zalecają rozpoznanie epizodu manii z cechami mieszanyymi [3].

### Leki przeciwdepresyjne

W przeciwieństwie do choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) z szybką zmianą faz, gdzie stosowanie leków przeciwdepresyjnych może nie wywierać niekorzystnego wpływu na przebieg choroby [4] (choć prawdopodobnie nie wywiera także wpływu korzystnego), wyniki badań wskazują dość jednoznacznie na szkodliwy wpływ leków z tej grupy w przypadku stanu mieszanego. Sussman i wsp. [5] oceniali przebieg choroby u 2126 pacjentów leczonych w momencie kwalifikacji z powodu epizodu maniakałnego lub stanu mieszanego w przebiegu ChAD I. Obserwacja trwała rok. W tym czasie ryzyko ponownej hospitalizacji było około 1,5 raza większe, po uwzględnieniu innych czynników mogących wpływać na wynik, w grupie przyjmujących jakiegokolwiek lek przeciwdepresyjny w porównaniu z osobami, które takiego leku nie otrzymywały. Z publikacji nie wynika, w jakim zakresie zjawisko to dotyczyło osób ze stanem mieszanym, można jednak przyjąć, że podawanie takim pacjentom leków przeciwdepresyjnych nie jest dla nich korzystne. Tymczasem w praktyce, jak to wynika choćby z badania Azorina i wsp. [6], leczenie takie jest stosowane bardzo często. Autorzy oceniali leczenie i przebieg choroby w grupie składającej się z 334 osób z rozpoznaniem „czystego” epizodu maniakałnego i 262 z rozpoznaniem stanu mieszanego. W momencie rozpoczęcia badania 36% osób z całej grupy przyjmowało leki przeciwdepresyjne, pod koniec 2 lat obserwacji odsetek ten w grupie chorych z zaburzeniami mieszanyymi wynosił aż 55% (w grupie osób z manią 27%). Jest bardzo prawdopodobne, że taki sposób postępowania sprzyja obserwowanemu przez wielu klinicystów wzrostowi częstości występowania stanów mieszanych. Można się jednak także spotkać z opinią, że w szczególnych przypadkach, w sytuacji kiedy leki normotymiczne i przeciwpsychotyczne są nieskuteczne, możliwe jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych [7].

### Leki przeciwpsychotyczne

Nie ma badań dotyczących wpływu typowych neuroleptyków na stan mieszanym [za 1].

#### *Aripiprazol*

Sachs i wsp. [8] oceniali skuteczność aripirazolu stosowanego w monoterapii w grupie 272 pacjentów z manią lub stanem mieszanym (ok. 40% badanej grupy). Wyniki badania wykazały, że lek jest istotnie skuteczniejszy od placebo, zarówno jeśli chodzi o wpływ na objawy depresji, jak i manii.

Yatham i wsp. [9] opublikowali wyniki badania skuteczności aripirazolu stosowanego jako leku dodanego do kuracji litem lub walproinianem w grupie osób z ChAD, u których leczenie rozpoczynano podczas trwania epizodu maniakałnego lub stanu mieszanego. Wyniki rocznej obserwacji wykazały, że dodanie aripirazolu zwiększało skuteczność profilaktyczną leczenia, ale jedynie w grupie osób, u których na początku leczenia obserwowano „czystą” manię, efektu takie nie stwierdzono u chorych ze stanem mieszanym, co mogłoby wskazywać na brak skuteczności aripirazolu w tym wskazaniu.

#### *Olanzapina*

Publikowano wyniki badań wskazujące na skuteczność olanzapiny stosowanej w skojarzeniu z lekami normotymicznymi w zapobieganiu stanów mieszanych [10], autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy [11] uważają jednak, że nie ma podstaw do twierdzenia, jakoby olanzapina była lekiem skutecznym w leczeniu i zapobieganiu stanom mieszanym. Autorzy przeglądu zwracają także uwagę na to, że cztery z pięciu prac dotyczących skuteczności olanzapiny w ChAD były badaniami sponsorowanymi przez producenta leku.

#### *Risperidon*

Zdaniem Viety [12] nie ma dobrych metodologicznie wyników badań wskazujących na skuteczność risperidonu w leczeniu stanów mieszanych. Autor podkreśla, że stosowanie tego leku przeciwpsychotycznego w stanie mieszanym może zwiększać ryzyko zmiany fazy na depresyjną.

#### *Kwetiapina*

Wyniki jednego badania otwartego wskazują na pewną skuteczność kwetiapiny w terapii osób w stanie mieszanym [13], w badaniu wzięło udział jednak tylko 3 takich chorych, co znacznie ogranicza możliwość wyciągania jakichkolwiek wniosków.

#### *Ziprazidon*

Skuteczność ziprazidonu w terapii stanów mieszanych oceniano w badaniu przeprowadzonym przez Kecka i wsp. [14].

### Leki normotymiczne

Lit (skrót myślowy oznaczający w rzeczywistości „sole litu”) w monoterapii jest uważany za mało skuteczny w leczeniu zaburzeń mieszanych. Zdaniem Swanna lekiem skuteczniejszym jest walproinian (skrót myślowy oznaczający różne pochodne kwasu walprionowego i sam kwas walprionowy) [15]. Wyniki badań Goldberga i wsp. [16] wskazują jednak, że skuteczność litu, walproinianu i karbamazepiny jest w tym wskazaniu zbliżona. Autorzy opublikowanego w 2012 roku systematycznego przeglądu dotyczącego terapii stanów mieszanych zidentyfikowali tylko jedno badanie z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej placebo [17]. Na podstawie doniesień kazuistycznych i wyników badań otwartych autorzy wysnuwają wniosek, że leki przeciwdrgawkowe są jednak w terapii stanów mieszanych skuteczniejsze od litu, zwłaszcza jeśli stosuje się je w skojarzeniu z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.

### Memantyna

Keck i wsp. [18] przedstawili wyniki badania otwartego, w którym oceniano skuteczność memantyny w terapii manii u pacjentów z ChAD I. Wyniki leczenia oceniono jako porównywalne z tymi, które uzyskuje się u osób przyjmujących lit lub walproinian. Z opisu badania wynika, że do udziału kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem stanu mieszanego, nie napisano jednak, ilu takich chorych było, ani nie analizowano osobno wyników w tej podgrupie, stąd też trudno choćby wstępnie ocenić przydatność memantyny w tym wskazaniu.

### Elektrowstrząsy

Gruber i wsp. [19] leczyli przy użyciu elektrowstrząsów (EW) 7 pacjentów z rozpoznaniem stanu mieszanego opornych na farmakoterapię. U wszystkich badanych stwierdzono ustąpienie zaburzeń psychicznych. Medda i wsp. [20] porównywali skuteczność EW w grupie pacjentów z depresją lub stanem mieszanym w przebiegu ChAD I. W badaniu wzięło udział 96 chorych (50 z rozpoznaniem stanu mieszanego) opornych na farmakoterapię. Skuteczność EW była w tej grupie bardzo dobra, nieco lepsza u pacjentów ze stanem mieszanym (współczynnik reakcji na leczenie 76%) niż u chorych z depresją (67,4%), ale różnica nie jest znamienna statystycznie.

### Zalecenia towarzystw naukowych

Amerkańskie Towarzystwo Psychiatryczne w przypadku leczenia ostrego stanu mieszanego zaleca walproinian lub lit w połączeniu z neuroleptykiem atypowym, w stanach przewlekłych — karbamazepinę, klozapinę lub elektrowstrząsy. Leki przeciwdepresyjne są przeciwwskazane,

gdyż mogą pogarszać przebieg choroby i niekorzystnie wpływać na stan ogólny [21].

Zalecenia grupy ekspertów *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* to unikanie leków przeciwdepresyjnych (niekorzystny wpływ na objawy maniakalne) oraz neuroleptyków klasycznych, które mogą nasilać objawy depresji czy drażliwość [22]. Autorzy standardów brytyjskich nie wykluczają natomiast stosowania leków przeciwdepresyjnych, w uzasadnionych przypadkach proponują podawać lek przeciwdepresyjny wraz z neuroleptykiem, litem bądź walproinianem. Wskazują też na przydatność litu, zwłaszcza w sytuacjach, gdy obraz epizodu mieszanego nie przypomina manii z dysforią [23].

W najnowszych polskich standardach pod redakcją Jaremy [24] postępowanie farmakologiczne jest nieco odmienne w przypadku stanów mieszanych maniakalnych i stanów mieszanych depresyjnych. W stanach mieszanych maniakalnych należy całkowicie unikać leków przeciwdepresyjnych. Właściwe leczenie maniakalnego stanu mieszanego powinno się rozpoczynać od zalecenia pacjentowi walproinianu lub olanzapiny. Gdy to leczenie zawiedzie, zalecane jest leczenie skojarzone: olanzapina w połączeniu z walproinianem lub lamotryginą. Wobec niepowodzenia wcześniejszych kuracji farmakologicznej należy rozważyć podawanie klozapiny w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami normotymicznymi (lit, walproinian, lamotrygina) lub kuracją elektrowstrząsową.

W stanach mieszanych depresyjnych z nasilonymi objawami depresyjnymi postępowanie pierwszego rzutu polega na dodaniu leku normotymicznego do stosowanej kuracji przeciwdepresyjnej (autorzy omawianych standardów uważają za właściwe podawanie w takiej sytuacji klinicznej leków z grupy SSRI [*selective serotonin reuptake inhibitor*], moklobemidu czy bupropionu). Wobec niepowodzenia takiego postępowania należy rozważyć zastosowanie leku przeciwdepresyjnego (wyłącznie II generacji) oraz dwóch leków normotymicznych (lamotrygina, lit, karbamazepina, walproinian). Leczenie III rzutu stanowią: dodanie atypowego leku przeciwpsychotycznego (kwetiapina, aripiprazol) lub elektrowstrząsy [24]. Rybakowski i Dudek, autorzy wydanych również w 2011 roku polskich standardów farmakologicznego leczenia chorób afektywnych, dodatkowo podkreślają, że na każdym etapie leczenia należy stosować psychoedukację i psychoterapię podtrzymującą oraz nie należy zapominać o wysokim ryzyku zachowań samobójczych w maniakalnym stanie mieszanym [25].

### Podsumowanie

Badania dotyczące stanów mieszanych mają liczne, istotne ograniczenia:

1. Jest kilka sposobów definiowania zaburzeń mieszanych, autorzy publikacji dotyczących terapii

tych stanów często nie wyjaśniają, jakie kryteria stosowali.

2. Pacjenci w stanie mieszanym są z reguły łączeni w jedną grupę z chorymi w stanie manii (bardzo rzadko z pacjentami w depresji), natomiast analiza wyników dotyczy łącznie całej grupy, wyjątkowo jedynie prezentowane są dodatkowo wyniki analizy dla obu podgrup.
3. Większość badań to oceny krótkoterminowe, dające wgląd w bezpośrednią skuteczność danej metody, ale na ogół niepozwalające na wypowiedzianie się co do odległych efektów leczenia.

Uwzględniając wszystkie te zastrzeżenia, można uznać, że u pacjentów w stanie mieszanym należy unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych — dowody są w tym przypadku mocniejsze niż w przypadku ChAD

z szybką zmianą faz. Oceniane monoterapie są z reguły bardzo mało skuteczne. Większej skuteczności można się spodziewać po kuracjach skojarzonych lekiem normotymicznym i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (aripirazolem?, olanzapiną?). Nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy lit jest lekiem mniej skutecznym niż leki przeciwdrgawkowe. Elektrowstrząsy są metodą obiecującą i zdecydowanie wymagającą dalszych badań w tym wskazaniu.

Nierozwiązany problem właściwego leczenia nie jest jedynym, jaki sprawiają psychiatrom stany mieszane. Co najmniej równie poważny jest problem statusu tego zaburzenia — w przypadku żadnego chyba inne zespołu psychopatologicznego nie ma aż tylu specjalistów, którzy powątpiewaliby w istnienie czegoś takiego jak stan mieszany.

### Streszczenie

*W prezentowanej pracy przedstawiono współczesną złożoną definicję stanu mieszanego, a także wyniki doniesień poświęconych farmakologicznym i niefarmakologicznym metodom leczenia opisywanego stanu. Opisanie kolejno grupy leków to leki przeciwpsychotyczne, leki normotymiczne oraz memantyna. Alternatywą dla farmakoterapii stanów mieszanych jest terapia elektrowstrząsowa, której zastosowanie opisano na końcu. Autorzy podjęli próbę krytycznej oceny dostępnych doniesień, a także przeniesienia wyników prezentowanych prac na codzienną praktykę kliniczną.*

**Psychiatria 2013; 10, 3–4: 134–138**

**słowa kluczowe:** choroba afektywna dwubiegunowa, stan mieszany, leczenie farmakologiczne, elektrowstrząsy

### Piśmiennictwo

1. Koszewska I. Stany mieszane. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Warszawa 2007.
2. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. UWM „Versalius” Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 1997.
3. Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5. American Psychiatric Publishing. Waszyngton, DC, London 2013.
4. Amsterdam J.D., Luo L., Shults J. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Brit. J. Psychiatry* 2013; 202 (4): 301–306
5. Sussman M., Friedman M., Korn J.R., Hassan M., Kim J., Menzin J. The relationship between use of antidepressants and resource utilization among patients with manic or mixed bipolar disorder episode: findings from a managed care setting. *J. Affect. Disord.* 2012. 138. 425–432.
6. Azorin J.-M., Aubrun E., Bertsch J., Reed C., Gerard S., Lukaszewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months — European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry* 200; 7 (9): 33.
7. Montgomery S.A., Schatzberg A.F., Guelfi J.D. i wsp. Pharmacotherapy of depression and mixed state in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2000; 59: 39–56.
8. Stock E., McQuade R., Carson W. i wsp. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J. Psychopharmacol.* 2006; 20 (4): 536–546.
9. Yatham L.N., Fountoulakis K.N., Rahman Z. i wsp. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episode. *J. Affect. Disord.* 2013; 147 (1–3): 365–372.
10. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T., Baker R., Zarate C.A., Bowden C.L. 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer vs mood stabilizer alone. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 337–345.
11. Cipriani A., Rendell J., Geddes J.R. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24 (12): 1729–1738.
12. Vieta E. The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur. Psychiatry* 2005; 20 (2): 96–100.
13. Vieta E., Parramon G., Padrell E. i wsp. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* 2002; 4 (5): 335–340.
14. Keck P.E. Jr., Versiani M., Potkin S., West S.A., Giller E., Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160 (4): 741–748.
15. Swann A.C. Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56 (supl. 3): 6–10.
16. Goldberg J.F., Garino J.L., Leon A.C., Kocsis J.H., Portera L. Rapid titration of mood stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 (4): 151–158.
17. Fountoulakis K.N., Kontis D., Gonda X., Siamouli M., Yatham L.N. Treatment of mixed bipolar states. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012; 15 (7): 1015–1026.
18. Keck P.E., Hsu H.-A., Papadakis K., Russo J. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with

- bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin. Neuropharm.* 2009; 32 (4): 199–204.
19. Gruber N.P., Dilsaver S.C., Shoaib A.M., Swann A.C. ECT in mixed affective states: a case series. *J. ECT* 2000; 16 (2): 183–188.
  20. Medda P., Perugi G., Zanello S., Ciufa M., Rizzato S., Cassano G.B. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J. ECT* 2010; 26 (2): 82–86.
  21. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am. J. Psychiatry* 2002; 159 (supl. 4): 1–50.
  22. Grunze H., Kasper S., Goodwin G. i wsp. WFSBP Task on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 2003; 4: 5–13.
  23. Goodwin G.M.; for the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations for British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacology* 2003; 172: 149–173.
  24. Jarema M. (red.) Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2011; 86–87.
  25. Rybakowski J., Dudek D. Standardy farmakologicznego leczenia chorób afektywnych. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2011; 3–4: 135–157.