

Praca pogładowa
Review

ŁUKASZ ŚWIĘCICKI, MARLENA SOKÓŁ-SZAWŁOWSKA

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz

Treatment of rapid-cycling bipolar disorder

Oddział Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrii, Instytut Psychiatrii i Neurologii

STRESZCZENIE

Artykuł zawiera przegląd danych z literatury na temat leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz (ChAD z szybką zmianą faz). We wprowadzeniu podano definicję opisywanego problemu klinicznego. O chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz mówi się wówczas, gdy w ciągu roku występują co najmniej cztery epizody choroby (depresji, manii, hipomanii lub zaburzeń mieszanych), które spełniają kryterium wystarczająco długiego czasu trwania i które oddzielają co najmniej dwumiesięczne okresy pełnej remisji. W praktyce klinicznej trudno znaleźć pacjentów o tak zdefiniowanym przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, ale jest to definicja najbardziej rozpowszechniona. Następnie autorzy – praktykujący psychiatry – przedstawili krytyczny przegląd danych z literatury z perspektywy użyteczności w codziennej pracy klinicznej. Opisano wyniki badań nad stosowaniem farmakologicznych i nefarmakologicznych metod leczenia szybkozmiennego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Do pierwszej grupy metod zaliczono leki przeciwdepresyjne i omówiono liczne kontrowersje związane z ich stosowaniem w szybkozmiennym przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Następnie przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych nowej generacji i leków normotymicznych. Przedstawiono również wyniki badań, w których podawano leki standardowo stosowane w chorobach somatycznych, takie jak blokery kanału wapniowego i hormony tarczycy. Alternatywą dla terapii farmakologicznej szybkiej zmiany faz w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest podtrzymująca terapia elektrowstrząsowa, a także, być może, przezczaszkowa stymulacja elektromagnetyczna. W dalszym ciągu wiedza na temat skutecznych metod leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz jest niewystarczająca, opiera się na wynikach nielicznych badań, często rozpoczynanych w okresach remisji. Zachodzi więc potrzeba przeprowadzenia kolejnych, długofalowych badań z udziałem bardziej jednorodnych grup pacjentów. Wyniki takich badań byłyby pomocne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

SUMMARY

The article focuses on a review of data, derived from the professional literature, concerning the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. The definition of the discussed problem has been presented in the introduction. The authors, who are practicing psychiatrists, also present a critical review of data, based on specialist literature, from the perspective of its usefulness in everyday clinical practice. The results of a study regarding the pharmacological and non-pharmacological treatment methods of rapid-cycling bipolar disorder have been also included. The pharmacological method involves the use of antidepressants in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder, although there are a number of controversies related to their use; these are also discussed. Next, the authors present the results of a study regarding the use of the new generation antipsychotic drugs and mood stabilizers, following which they have present the study results, involving standard medication such as calcium channel blockers and thyroid hormones applied in the treatment of somatic disorders. At present, an alternative to the pharmacotherapy of rapid-cycling bipolar disorder is electroconvulsive therapy, and also perhaps transcranial magnetic stimulation. However, our knowledge of effective treatment methods of rapid-cycling bipolar disorder, based on the results of the very few studies available – which are often undertaken in the remission periods – is still insufficient. Therefore, there is an urgent need to carry out long-term research on more diagnostically homogenous groups, the results of which would be unquestionably useful in the course of making therapeutic decisions.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, szybka zmiana faz, leczenie farmakologiczne, nefarmakologiczne metody leczenia
Key words: bipolar disorder, rapid cycling, pharmacological treatment, non-pharmacological methods of treatment

WPROWADZENIE

O chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz mówi się wówczas, gdy w ciągu roku występują co najmniej cztery epizody choroby (depresji, manii, hipomanii lub zaburzeń mieszanych) spełniające kryterium wystarczająco długiego czasu trwania i które oddzielają co najmniej dwumiesięczne okresy (pełnej) remisji. O dwóch odrębnych epizodach mówi się także wówczas, gdy mimo braku okresu remisji nastąpiła zmiana fazy, czyli bezpośrednie przejście jednego epizodu w drugi (depresji w manię lub odwrotnie) (DSM IV 2005). W praktyce bardzo rzadko zdarza się, by w ciągu roku wystąpiły cztery epizody choroby o tym samym znaku (cztery manie lub cztery depresje), które byłyby w wyraźny sposób przedzielone dwumiesięcznymi okresami pełnej remisji (a nie subdepresji lub hipomanii). Z tego względu można przyjąć, że u osób z ChAD z szybką zmianą faz z reguły występują również zmiany faz – obserwacja ta ma określone implikacje diagnostyczne. Należy również zdefiniować znaczenie pojęcia leczenia ChAD z szybką zmianą faz. Wyniki wielu (większości) badań dotyczą bezpośredniej skuteczności ocenianego leku, stosowanego w leczeniu depresji lub manii, tymczasem wydaje się, że leczenie szybkiej zmiany faz nie oznacza leczenia poszczególnych epizodów, ale takie postępowanie terapeutyczne, które prowadzi do zmiany niekorzystnego przebiegu choroby. Aby wykazać skuteczność leku czy metody leczenia należałoby więc udowodnić, że powodują one takie zmniejszenie częstości nawrotów, iż roczna ich liczba jest mniejsza od czterech. W innym wypadku nie można, logicznie rzecz biorąc, mówić o leczeniu szybkiej zmiany faz. Przy takim rozumieniu terminu „leczenie szybkiej zmiany faz” większość omawianych poniżej badań w rzeczywistości okaże się niedokładnie na temat.

Uważa się, że szybka zmiana faz występuje w jakimś okresie choroby nawet u 30% ogółu pacjentów z ChAD (Schneck 2006).

LECZENIE

W przeglądzie piśmiennictwa opracowanym przez Mahli i wsp. (Mahli i wsp. 2013) słusznie zwraca się uwagę na to, że uznane przewodniki dotyczące zasad leczenia ChAD często bardzo pobieżnie omawiają metody prowadzenia terapii u pacjentów z szybką zmianą

faz. Przyczyną jest niewielka liczba poprawnych metodologicznie badań dotyczących tej grupy pacjentów. Występowanie szybkiej zmiany faz jest jednym z żelaznych kryteriów wykluczających w większości badań oceniających skuteczność leków. Trudno się temu dziwić w wypadku badań krótkotrwałych – szybkie spontaniczne zmiany faz po prostu uniemożliwiają przeprowadzenie rzetelnej oceny. Natomiast badania długotrwałe są z natury rzeczy znacznie trudniejsze do przeprowadzenia i bardziej kosztowne. Wobec małej liczby rzetelnych wskazówek zwiększa się ryzyko nieodpowiedniego postępowania (np. zaniechania leczenia), co z kolei może zwiększać prawdopodobieństwo niekorzystnego przebiegu choroby, w tym także utrwalenia przebiegu z szybką zmianą faz (Drancourt i wsp. 2013).

Leki przeciwdepresyjne

Panuje ugruntowane przekonanie, że leki przeciwdepresyjne w ogóle nie powinny być stosowane w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, a w wypadku ChAD z szybką zmianą faz w szczególności (Wehr, Goodwin 1987; Tondo i wsp. 2003). Na ogół sądzi się, że leki przeciwdepresyjne skracają czas trwania epizodu depresyjnego, ale także czas trwania remisji, co miałyby się przyczyniać do szybkiego następowania po sobie kolejnych faz depresyjnych. Drugim mechanizmem działania, który miałby być niekorzystny z punktu widzenia szybkiej zmiany faz, mógłby być wpływ na występowanie indukowanych manii. Wbrew pozorom trudno znaleźć wyniki badań, które w sposób bezpośredni potwierdzałyby prawdziwość takiego przekonania. Publikowano natomiast wyniki badań wskazujących na skuteczność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu drugiego oraz na małe ryzyko indukowania zmian faz u tych pacjentów, co pośrednio mogłoby wskazywać na możliwość korzystnego wpływu leków z omawianej grupy także u osób z szybką zmianą faz (Altschuler 1995; Parker 2006).

Również praktyka kliniczna jest pod tym względem zastanawiająca. W badaniu przeprowadzonym w 2006 roku w Niemczech, w którym udział wzięło 306 pacjentów z ChAD leczonych w warunkach ambulatoryjnych i będących w czasie trwania obserwacji w stanie eutymii, stwierdzono na przykład, że aż 64% chorych otrzymywało leki przeciwdepresyjne (także

w monoterapii!), w tym także trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), których wpływ jest zwykle uważany za szczególnie niekorzystny. Trudno oprzeć się wrażeniu, że lekarze prowadzący uznawali taki sposób postępowania (monoterapię z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych) za właściwy sposób leczenia profilaktycznego. Ponieważ sądząc w ten sposób, z pewnością nie opierali się na publikowanych wytycznych, można przypuszczać, że decydujące były dobre doświadczenia własne.

Bardzo interesujące wyniki przyniosło badanie przeprowadzone ostatnio przez Amsterdama i wsp. (2013). W badaniu, przeprowadzonym z losowym doborem do grup, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo (a więc w pełni poprawnym metodologicznie), porównywano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania fluoksetyny i litu u osób z chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz i bez szybkiej zmiany faz. Oba leki stosowano w monoterapii (!). Do badania kwalifikowano osoby z ChAD w okresie depresji, następnie prowadzono leczenie fluoksetyną i do drugiego etapu badania kwalifikowano pacjentów, u których udało się uzyskać ustąpienie objawów depresji (liczba punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona nie większa niż 8). Pacjenci byli następnie losowo dzieleni na trzy grupy – jedna z grup otrzymywała fluoksetynę w dawce 10–40 mg/d, druga lit w dawce pozwalającej na uzyskanie poziomu we krwi od 0,5 do 1,5 mmol/l, a trzecia placebo. Leczenie trwało 50 tygodni. W badaniu wzięło udział 167 pacjentów, szybką zmianę faz obserwowano u 42 (25,3%). Autorzy nie stwierdzili żadnych istotnych różnic między fluoksetyną, litem i placebo, zarówno jeśli chodzi o występowanie kolejnych epizodów depresji, jak i o częstość występowania zmian fazy. Nie obserwowano także żadnych istotnych różnic między osobami z szybką zmianą fazy a osobami, u których szybkich zmian fazy nie obserwowano. Autorzy zwracają uwagę, że choć wyniki badania trudno uznać za rozstrzygające, to jednak z pewnością nie potwierdzają one zasadności zakazu stosowania leków przeciwdepresyjnych u osób z chorobą afektywną dwubiegunową typu drugiego z szybką zmianą faz, choć oczywiście trudno też na tej podstawie uznać, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest w takich sytuacjach celowe (ale na podstawie wyniku badania Amsterdama i wsp. ktoś mógłby powiedzieć: stosowanie leku przeciwdepresyjnego jest podobnie celowe jak stosowanie litu...).

Podsumowując, pozycja leków przeciwdepresyjnych w terapii osób ChAD z szybką zmianą faz nadal nie jest jasna. Leki te prawdopodobnie nie są skuteczne w terapii podtrzymującej, jednak ich stosowanie

w leczeniu depresji, także w tej grupie pacjentów, może być bezpieczniejsze, niż się na ogół sądzi.

Leki przeciwpsychotyczne

Autorka największego chyba artykułu przeglądowego dotyczącego stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz bez wahania stwierdziła, że badania dotyczące tego zagadnienia „znajdują się w powijakach” (Zupancic 2011). Nie znaczy to oczywiście, że leki z tej grupy nie są chętnie stosowane w tym wskazaniu, ponieważ jest to praktyka bardzo częsta – Zupancic ma na myśli bardzo niewielką liczbę poprawnych metodologicznie badań. Jedną z istotnych przyczyn jest fakt wykluczania pacjentów z szybką zmianą faz (jako „trudnych do oceny”) z większości dużych badań lekowych. Mimo wszystko pewne badania zostały jednak przeprowadzone.

Aripirazol

Opublikowano jedną pracę (Muzina 2008) dotyczącą skuteczności aripirazolu w terapii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu pierwszego z szybką zmianą faz. W badaniu wzięło udział tylko 28 chorych (14 w grupie przyjmujących aktywny lek). Mocną stroną był długi czas trwania badania: pierwsza faza – 26 tygodni, faza zasadnicza – 74 tygodnie (!), z drugiej jednak strony badanie ukończyły tylko trzy osoby z grupy leczonych aripirazolem, wszyscy pozostali pacjenci nie ukończyli badania. W tej sytuacji trudno uznać za znaczący fakt, iż w pierwszym okresie badania czas do wystąpienia nawrotu był istotnie dłuższy w grupie leczonych aripirazolem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo.

Klozapina

W największym badaniu dotyczącym klozapiny, przeprowadzonym przez Suppes i wsp. (2004) również wzięło udział jedynie 20 chorych (13 z szybką zmianą faz). Podczas dość długiej, trwającej 12 miesięcy, obserwacji stwierdzono, że u pacjentów bez szybkiej zmiany faz działanie klozapiny (mierzone wynikiem w skali BPRS) jest skuteczniejsze, choć pewną poprawę obserwowano także w grupie osób z szybką zmianą faz. Poprawa w tej drugiej grupie występowała zwłaszcza na początku obserwacji, a w miarę trwania leczenia skuteczność klozapiny wyraźnie słabła.

Interesujący opis kazuistyczny dotyczący stosowania klozapiny w wypadku lekoopornej choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz opublikowali Bastiampillai i wsp. (2013). Autorzy zastosowali skojarzoną kurację klozapiną i lamotry-

giną u 52-letniej chorej z ciężkim przebiegiem ChAD z szybką zmianą faz i obserwowali pełną i trwałą remisję, utrzymującą się przez kolejnych pięć lat trwania katamnezy.

Kwetiapina

Prawdopodobnie najwięcej badań, obejmujących również największe grupy pacjentów z szybką zmianą faz, dotyczy skuteczności kwetiapiny. Vieta i wsp. (2007) przeprowadzili osobną analizę dotyczącą skuteczności kwetiapiny w grupie 73 pacjentów z szybką zmianą faz, w porównaniu z 35 chorymi przyjmującymi placebo (w przeglądowym artykule Zupancic podano zupełnie inne liczebności, ale nie są one zgodne z tymi, które podano w źródle pierwotnym). Leczenie rozpoczynano w okresie depresji. Grupa pacjentów z szybką zmianą faz została wyselekcjonowana ze znacznie liczniejszej grupy osób z ChAD biorącej udział w badaniu. Autorzy stwierdzili, że kwetiapina zarówno w dawce 300, jak i 600 mg na dobę jest skuteczniejsza niż placebo (pomiar przy pomocy Skali Depresji Montgomery-Asberg), jednak tylko w wypadku mniejszej dawki różnica w porównaniu z placebo jest istotna statystycznie. Bardzo poważnym ograniczeniem badania jest wyjątkowo krótka, jak na taką grupę pacjentów, czas trwania. Obserwacja dotyczy jedynie 8 tygodni leczenia i nie sposób powiedzieć, jaki rzeczywiście był wpływ leku na niekorzystny przebieg choroby. Z kolei w znacznie dłuższym, bo trwającym rok, badaniu (Goldberg i wsp. 2008) wzięła udział znacznie mniejsza grupa chorych – jedynie 41 – z tego większość otrzymywała leczenie skojarzone. Co gorsza, aż 68% badanych przedwcześnie przerwało leczenie, co sprawia, że jakiegokolwiek wnioski (ostrożny optymizm dotyczący skuteczności kwetiapiny) trzeba by i tak traktować z dużą rezerwą.

Prawdopodobnie najistotniejsze z punktu widzenia możliwości wnioskowania o przydatności kwetiapiny w leczeniu ChAD z szybką zmianą faz jest badanie przeprowadzone przez Langoscha i wsp. (Langosch i wsp. 2008). Autorzy porównywali bowiem monoterapię uznanym lekiem normotymicznym (sól sodowa kwasu walproinowego) i monoterapię kwetiapiną. W badaniu wzięło udział 38 pacjentów z szybką zmianą faz (22 w grupie leczonych kwetiapiną). W punkcie startu wszyscy pacjenci byli w remisji. Obserwacja trwała przez rok. Badanie ukończyła niestety tylko połowa z zakwalifikowanych do niego pacjentów (w grupie leczonych kwetiapiną nieco ponad 40%). Stwierdzono, że w okresie objętym katamnezą osoby leczone kwetiapiną miały mniej dni podczas których występowała u nich depresja w porównaniu

z pacjentami przyjmującymi walproinian. Reakcja na lek była także lepsza w wypadku kwetiapiny (43% vs. 25%), ale ta różnica nie jest istotna statystycznie. Kwetiapina była lekiem gorzej tolerowanym niż walproinian – istotnie częste przerwania kuracji z powodu działań niepożądanych.

Olanzapina

Kontrolowane badanie dotyczące skuteczności stosowania olanzapiny u osób z ChAD z szybką zmianą faz przeprowadzili Sanger i wsp. (2003). W badaniu wzięło udział 45 osób (26 w grupie placebo) w manii lub stanie mieszanym. Czas obserwacji wynosił jedynie 3 tygodnie (monoterapia!) – trudno się dziwić, że w tej sytuacji u ponad 50% pacjentów przyjmujących placebo trzeba było przerwać udział w badaniu z powodu braku skuteczności, zaskakujący jest raczej fakt, że było ich tak mało. Trudno też na podstawie tego badania wnioskować o skuteczności olanzapiny w terapii ChAD z szybką zmianą faz, bo co do tego, że olanzapina jest skuteczniejsza od placebo w terapii manii, nie ma przecież żadnych wątpliwości. Znacznie istotniejsze wnioski można wyciągnąć na podstawie wyników opublikowanych przez Vietę i wsp. (Vieta i wsp. 2004). W pracy przedstawiono summaryczne wyniki dwóch badań przeprowadzonych z wykorzystaniem randomizacji, podwójnie ślepej próby i kontroli placebo. W badaniu wzięło udział 19 pacjentów z szybką zmianą faz i 164 chorych, u których cechy tej nie obserwowano. Badanie kontrolowane trwało co prawda jedynie 3 do 4 tygodni, możliwa była jednak przedłużona obserwacja w warunkach badania otwartego trwająca do roku. Pacjenci rozpoczynali leczenie w stanie maniakalnym. Stwierdzono, że w okresie 3–4 tygodni olanzapina jest istotnie skuteczniejsza w grupie pacjentów z szybką zmianą faz, w porównaniu z grupą chorych, u których szybkiej zmiany faz nie obserwowano. Jednak podczas długiej obserwacji sytuacja zmienia się na niekorzyść osób z szybką zmianą faz i ostatecznie w tej grupie olanzapina okazuje się mniej skuteczna. Trzeba zwrócić uwagę, że badani z obu grup różnili się od początku pod względem istotnych cech klinicznych i demograficznych – osoby z szybką zmianą faz były istotnie młodsze, rzadziej występowały u nich objawy psychotyczne, natomiast częściej nadużywały substancji psychoaktywnych. Różnice te mogły mieć wpływ na wynik badania.

Risperidon

Dane dotyczące stosowania risperidonu u pacjentów z szybką zmianą faz są niezwykle skąpe. W liście do redakcji Journal of Clinical Psychopharmacology

gy Vieta i wsp. (1998) przedstawili wyniki leczenia 10 pacjentów z ChAD I i ChAD II z szybką zmianą faz. Z opisu nie wynika, w jakiej fazie choroby rozpoczęto obserwację. Katamneza trwała 6 miesięcy. Badanie miało charakter otwarty. Wynik wydaje się wskazywać na skuteczność risperidonu w leczeniu zarówno depresji, jak i manii, nie można jednak wnioskować na temat ewentualnego korzystnego wpływu leku na przebieg choroby.

Wyniki badania retrospektywnego, przeprowadzonego przez Gianfrancesco i wsp. (2007) pozwalają jedynie na wyciągnięcie pośrednich wniosków – ponieważ częstość kolejnych hospitalizacji z powodu manii i depresji jest większa w grupie przyjmujących risperidon i olanzapinę w porównaniu z chorymi leczonymi kwetiapiną, można by sądzić, że stabilizujące działanie tego ostatniego leku, także w ChAD z szybką zmianą faz, powinno być korzystniejsze.

Leki normotymiczne

Wydaje się, że leki normotymiczne powinny stanowić najlepszy wybór w terapii ChAD z szybką zmianą faz. Z definicji nazywamy przecież środek normotymicznym wówczas, gdy wykazuje on nie tylko działanie przeciwdepresyjne i przeciwmaniakalne, ale także pozwala na zapobieganie obu fazom, albo przynajmniej istotnie wydłuża okres remisji. Problem polega oczywiście na tym, że stosowane przez nas leki normotymiczne na ogół (nigdy?) nie spełniają w pełni stawianych przed nimi wymagań, to znaczy nie są równie skuteczne w zapobieganiu obu fazom depresji i/lub w jej leczeniu. Najczęściej uważa się, że sole litu są najbardziej zbliżone pod tym względem do ideału, choć ich działanie przeciwdepresyjne bywa kwestionowane. Dość podobnie wygląda sytuacja z walproinianami. Na trzecim miejscu umieszcza się zwykle lamotryginę, jednak w tym wypadku zasadniczo wszyscy są zgodni, że nie wywiera ona działania przeciwmaniakalnego i może nie być wystarczająco skuteczna w zapobieganiu manii. Z tego względu leki normotymiczne, choć teoretycznie powinny być idealne w leczeniu ChAD z szybką zmianą faz, w praktyce klinicznej bywają rozczarowujące.

Sole litu i pochodne kwasu walproinowego

Litu nie podaje się nigdy w formie czystego pierwiastka – jest to metal aktywny, gwałtownie reagujący z wodą w temperaturze pokojowej, więc podawanie go w tej postaci byłoby bardzo ryzykowne, jednak w dalszej części tekstu będziemy używali terminu „lit” jako skrótu myślowego oznaczającego „sole litu” lub „węglan litu” (używamy także skróտowego określenia „walproinian”, choć w rzeczywistości może cho-

dzić o różne związki kwasu walproinowego). Lit jest tradycyjnie uważany za lek mało skuteczny u osób z ChAD z szybką zmianą faz; przyczyniły się do tego wyniki otwartego badania Dunnera i Fieve (1974). Mimo to w ostatnich latach przeprowadzono co najmniej dwa badania oceniające skuteczność tego leku u pacjentów z szybką zmianą faz, co prawdopodobnie można uznać za ciche potwierdzenie faktu dobrze znanego klinicystom, iż inne leki normotymiczne też nie są w tej grupie chorych rewelacyjnie skuteczne. W pierwszym z tych badań, przeprowadzonym przez Calabrese i wsp. (2005) wzięło udział 254 pacjentów z ChAD I i ChAD II z szybką zmianą faz, co byłoby liczebnością imponującą, gdyby nie fakt, iż leczenie przedwcześnie przerwano aż u 76% badanych! Pacjenci byli najpierw leczeni przy pomocy kuracji skojarzonej litem i walproinianem. Po uzyskaniu stabilizacji stanu psychicznego (choć z tekstu wynika, że w tym okresie chorzy mogli być oceniani nawet na 20 punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona lub 12 w Skali Manii Younga, co niewątpliwie wskazuje, że stabilizacja nie oznaczała w tym wypadku remisji) pacjenci byli losowo dzieleni na grupy i w dalszej fazie otrzymywali tylko jeden z dwóch przyjmowanych wcześniej leków – lit lub walproinian – w monoterapii. Autorzy oczekiwali, że odsetek nawrotów w okresie 20-miesięcznej katamnezy będzie mniejszy w wypadku walproinianu. Wyniki nie potwierdziły tych oczekiwań – w rzeczywistości wartości te były bardzo zbliżone i wynosiły 34% do 29% dla depresji i 19% do 22% dla manii, odpowiednio dla litu i walproinianu. Na tej podstawie autorzy wyciągnęli wniosek, iż walproinian nie jest skuteczniejszy od litu. Można też powiedzieć, że oba leki okazały się mało skuteczne, biorąc pod uwagę fakt, iż zdecydowana większość osób w ogóle nie ukończyła badania, czy to z powodu działań niepożądanych, czy z powodu niestosowania się do zaleceń, które przynajmniej częściowo oznacza zazwyczaj złą kontrolę objawów chorobowych. W innym badaniu (Muzina i wsp. 2011) porównywano skuteczność monoterapii z zastosowaniem litu ze skutecznością terapii skojarzonej z zastosowaniem litu i walproinianu. Także w tym badaniu odsetek osób, u których przerwano leczenie, był bardzo duży – z wstępnie zakwalifikowanych 149 pacjentów do drugiej fazy badania przeszło jedynie 31. U 55% chorych z tej grupy nawrót choroby nastąpił podczas półrocznej obserwacji – w rzeczywistości przeciętny czas do wystąpienia nawrotu wyniósł około 15 tygodni, a więc mniej niż 4 miesiące. Leczenie skojarzone litem i walproinianem nie było skuteczniejsze niż monoterapia litem, ani jeśli chodzi o długość czasu do kolejnego nawrotu, ani jeśli chodzi o odsetek nawrotów. Autorzy nie po-

twierdzili więc większej skuteczności leczenia skojarzonego, nie znaczy to jednak niestety, że stwierdzili dużą skuteczność monoterapii z zastosowaniem litu – obie metody okazały się bardzo mało skuteczne. Ciekawą obserwacją wynikającą z badania Muzina i wsp. było stwierdzenie, iż częstość nawrotów manii jest znacznie większa niż nawrotów depresji (13 do 44%) – zwykle uważa się bowiem, że poważniejszym problemem w przypadku częstej zmiany faz jest raczej zapobieganie fazom depresyjnym niż maniakałnym. Autorzy tłumaczą to doborem badanej grupy – wszyscy pacjenci nadużywali substancji psychoaktywnych lub byli od nich uzależnieni (było to kryterium włączenia do badania).

Walproinian w monoterapii

Skuteczność walproinianu w monoterapii osób ChAD z szybką zmianą faz w porównaniu z placebo oceniali Muzina i wsp. (2011). W badaniu wzięło udział 54 pacjentów z ChAD I (n = 20) i ChAD II (n = 34). W chwili rozpoczęcia badania chorzy byli w fazie depresyjnej. Obserwacja trwała jedynie 6 tygodni. W tym okresie walproinian był istotnie skuteczniejszy od placebo w leczeniu depresji, przy czym dokładna analiza wykazała, że istotna różnica dotyczyła pacjentów z ChAD I, ale nie z ChAD II. Oczywiście nie oceniano wpływu aktywnego leku na dalszy przebieg choroby, stąd też nie można na tej podstawie wnioskować o ewentualnej przydatności walproinianu stosowanego w monoterapii w leczeniu ChAD z szybką zmianą faz.

Lamotrygina

Jedno z dużych badań z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, randomizacją i kontrolą placebo przeprowadzili Calabrese i wsp. (2000). W badaniu wzięło udział aż 324 pacjentów z ChAD z szybką zmianą faz, z tego aż 182 chorych przeszło do drugiej fazy terapii. W ciągu półrocznej obserwacji czas do wystąpienia nawrotu był istotnie dłuższy w grupie osób leczonych lamotryginą w porównaniu do grupy przyjmujących placebo, jednak w liczbach bezwzględnych różnica czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła jedynie 6 tygodni, co można chyba uznać za różnicę raczej matematyczną niż kliniczną.

Pozytywny dla lamotryginy był także wynik badania Goldberga i wsp. (2012). Zasadniczo celem badania była ocena przydatności dzienniczek prowadzonych przez chorych w celu bardziej precyzyjnej oceny wahań nastroju, przy okazji stwierdzono jednak, że prawdopodobieństwo uzyskania stanu eutyminy przynajmniej raz w tygodniu w ciągu 6 miesięcy obserwacji było w grupie przyjmujących lamotryginę

1,8 raza większe niż w grupie placebo. Trzeba jednak przyznać, że występowanie eutyminy raz na tydzień nie jest najlepszym miernikiem skuteczności leku – nie stwierdzono natomiast choćby mniejszej liczby epizodów w grupie przyjmujących lamotryginę.

Kemp i wsp. oceniali skuteczność lamotryginy jako trzeciego (!) leku dodanego do kuracji skojarzonej litem i walproinianem, co wyraźnie wskazuje na stopień determinacji autorów (Kemp i wsp. 2012). W pierwszej fazie badania 133 pacjentów z ChAD I lub ChAD II z szybką zmianą faz przyjmowało lit i walproinian. Stabilizację stanu psychicznego uzyskano jedynie u 14% badanych z tej grupy! Do drugiego etapu zakwalifikowano jednak tylko 49 chorych (37%), ponieważ wszyscy pozostali przerwali udział z powodu objawów niepożądanych lub niestosowania się do zaleceń. 49 pacjentów podzielono losowo na grupy i do dotychczas stosowanego leczenia dołączono lamotryginę lub placebo. Dodanie lamotryginy nie spowodowało żadnej istotnej różnicy, jeśli chodzi o odsetek reakcji na leczenie lub remisji. Na tej podstawie autorzy wnioskują, że lamotrygina nie jest skuteczna w terapii osób z szybką zmianą faz. Trzeba jednak uwzględnić fakt, że druga faza badania trwała jedynie 12 tygodni (trzeba bardzo dokładnie wczytać się w tekst, aby uzyskać tak istotną przecież informację). Tymczasem okres trzech miesięcy może być zbyt krótki, co autorzy przyznają w dyskusji, dla oceny działania stabilizującego. Problemem jest jednak słabe stosowanie się do zaleceń i bardzo szybkie zmniejszanie się liczebności badanej grupy w miarę upływu czasu. Niemal identyczne wyniki, w podobnie przeprowadzonym badaniu (lamotrygina dodana do kuracji skojarzonej litem i walproinianem) uzyskano podobne wyniki (Wang i wsp. 2010). Opublikowano także doniesienie kazuistyczne (wspomniane w części rozdziału dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych) (Bastiampillai i wsp. 2010) dotyczące skutecznego działania skojarzonej kuracji klozapiną i lamotryginą u pacjentki z bardzo ciężkim przebiegiem ChAD, nie wiadomo jednak, czy o skuteczności leczenia decydowało połączenie tych dwóch leków, czy raczej któryś z nich, a jeśli tak, to który.

Po przeanalizowaniu dostępnych danych (autorzy nie mogli wówczas znać artykułu Kempa, który został opublikowany rok później) Amann i wsp. doszli do wniosku, iż nie ma podstaw do zalecania stosowania lamotryginy w leczeniu manii, stanów mieszanych i ChAD z szybką zmianą faz (Amann i wsp. 2011).

Werapamil

Werapamil jest blokerem kanału wapniowego stosowanym w chorobie niedokrwiennej serca, nad-

komorowych zaburzeniach rytmu i innych chorobach układu sercowo-naczyniowego. Jest również stosowany w leczeniu chorób nowotworowych, gdzie wykorzystuje się jego właściwości blokowania pomp białkowych. Badania prezentujące działanie werapamilu w opisywanych zaburzeniach są nieliczne i pochodzą sprzed wielu lat. Są to doniesienia kazuistyczne, w których opisano remisję lub poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu samego werapamilu, ale również werapamilu w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi i tyroksyną (Wehr i wsp. 1988; Solomon, Williamson 1986; Gitlin, Weiss 1984). Ponieważ nowszych doniesień na ten temat w dostępnych bazach danych nie ma, należy sądzić, że ostatecznie lek nie okazał się użyteczny w terapii ChAD z szybką zmianą faz.

Nimodypina

Nimodypina to bloker kanału wapniowego II generacji. Jest substancją wysoce lipofilną i może przenikać przez barierę krew-mózg. Goodnick opisał dwóch chorych z rozpoznaniem *ultra-rapid cycling*, opornym na wcześniejsze formy leczenia, u których zastosowano nimodypinę w dawce 30–60 mg/d. W trakcie takiej kuracji obserwowano u nich remisje trwające 5 i 12 miesięcy (Goodnick 1995). Davanzo i wsp. zaproponowali zastosowanie dawki dużo większej, bo 180 mg/d przez 9 dni. U chorego, który ją otrzymywał, ustąpiły wszystkie objawy szybkozmiennego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Co więcej, trwałą remisję obserwowano przez 36 miesięcy. Wyciągnięcie wniosków z tego badania komplikuje fakt, że chory jednocześnie otrzymywał L-tyroksynę (Davanzo i wsp. 1999).

Hormony tarczycy

W wielu badaniach wykazano związek pomiędzy stanem funkcjonalnym tarczycy a zaburzeniami nastroju (Barrios i wsp. 2001). Wykazano też, że przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z szybką zmianą faz istotnie częściej wiąże się z zaburzeniami tarczycy w porównaniu do chorych, którzy nie doświadczają szybkozmiennego przebiegu i odsetki te wynoszą 92% vs. 32% (Wehr i wsp. 1988; Oomen i wsp. 1996; Cowdry i wsp. 1983). Zazwyczaj zaburzenia hormonalne są subtelne i prawie u wszystkich chorych wiążą się z niedoczynnością tego gruczołu (Oomen i wsp. 1996; Cowdry i wsp. 1983; Bauer i wsp. 1990; Kusalic 1992). Obserwacje te dały asumpt do prób leczenia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych z szybką zmianą faz hormonami tarczycy. Brak jest badań na dużych grupach chorych, badań prospektywnych, a także z wykorzy-

staniem podwójnie ślepej próby. Wyniki dostępnych badań są jednak zachęcające – zastosowanie dawek 100–500 mikrogr/d L-tyroksyny przyniosło poprawę kliniczną lub remisję u większości chorych (Kusalic 1992; Stancer, Persad 1982). Efekt ten utrzymywał się przez wiele miesięcy, stwierdzono również zmniejszenie liczby epizodów chorobowych z 9,7 do 2,2 w ciągu jednego roku (Kusalic 1992). Efekty opisywanych kuracji nie były jednak oceniane w dłuższej perspektywie czasowej, co utrudnia wyciąganie wniosków praktycznych.

Niefarmakologiczne metody leczenia

Najnowszy przegląd piśmiennictwa dotyczącego niefarmakologicznych metod leczenia ChAD z szybką zmianą faz, jaki udało nam się znaleźć, powstał w 2006 (opublikowany w 2007) (Papadimitriou i wsp. 2007), może więc nie być w pełni aktualny. Autorzy opracowania, Papadimitriou i wsp., omawiają głównie doniesienia kazuistyczne albo ograniczają się do stwierdzenia, że określona metoda nie została zbadana pod kątem przydatności do terapii ChAD z szybką zmianą faz. Większość wniosków wyciąganych przez autorów opiera się na rozumowaniu pośrednim – jeśli np. zabiegi elektrowstrząsowe (EW) są skuteczne w terapii manii oraz w terapii depresji, to można oczekiwać, że powinny być również skuteczne w leczeniu ChAD z szybką zmianą faz.

Największą grupę pacjentów z szybką zmianą faz leczonych przy pomocy EW opisali Minnai i wsp. (Minnai i wsp. 2011). Autorzy stosowali zabiegi elektrowstrząsowe zgodnie z dość nietypowym rozkładem – rozpoczynali od jednego zabiegu raz w tygodniu i stopniowo zmniejszali liczbę zabiegów do jednego na dwa miesiące. U wszystkich 14 badanych osób stwierdzono ustąpienie szybkiej zmiany faz. U 8 chorych (58%) nie obserwowano ani jednego epizodu choroby przez kolejne dwa lata, a u pozostałych sześciu (42%) tylko jeden epizod choroby rocznie. Wyniki badania wskazują na niezwykle skuteczną podtrzymujących zabiegów EW w terapii ChAD z szybką zmianą faz. Na skuteczność EW w terapii pacjentów z chorobą afektywną z szybką zmianą faz wskazują także opisy kazuistyczne (Kho 2002; Nascimento i wsp. 2006; Amino i wsp. 2011). Za pośrednią przesłankę świadczącą o potencjalnej dużej skuteczności EW w ChAD można również uznać wynik badania Daly'ego i wsp. (2001) wskazujący na szybsze i wyraźniejsze działanie EW u osób z ChAD w porównaniu z pacjentami z chorobą afektywną jednobiegunową. Autorzy nie zaznaczyli wprawdzie, ilu z leczonych przez nich pacjentów miało przebieg z szybka zmianą faz, ale w pracy przeglądowej Fountoulakisa (2010)

ich praca jest przytaczana jako dowód na skuteczność działania EW także w tej grupie chorych. Warto zauważyć, że odnotowano także pojedynczy przypadek pogorszenia przebiegu ChAD na skutek leczenia EW – wystąpienie ultraszybkiej zmiany faz podczas kuracji (Zavorotny i wsp. 2009).

Nie publikowano badań dotyczących leczenia ChAD z szybką zmianą faz przy pomocy powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS), teoretycznie można by oczekiwać, że metoda powinna być przydatna.

Deprywacja snu i fototerapia – opisy kazuistyczne wskazują na skuteczność metod polegających na manipulowaniu czasem snu i warunkami oświetlenia przynajmniej u części pacjentów z ChAD z szybką zmianą faz, być może dotyczy to zwłaszcza osób, u których wystąpienie niekorzystnego przebiegu choroby miało związek z podawaniem leków przeciwdepresyjnych (Wehr i wsp. 1998; Wirz-Justice i wsp. 1999).

W polskich najnowszych standardach postępowania w ChAD z szybką zmianą faz autorstwa Rybakowskiego i Dudek podkreślono konieczność nieco odmiennego leczenia ChAD typu I i II z szybką zmianą faz. Postępowaniem pierwszego rzutu w przypadku ChAD typu I powinno być leczenie skojarzone: węglan litu plus walproinian lub karbamazepina, w przypadku

ChAD typu II można rozpocząć od monoterapii węglanem litu, walproinianami lub lamotryginą. Jako postępowanie drugiego rzutu w ChAD typu I należy prowadzić leczenie skojarzone inne niż w postępowaniu I rzutu. W wypadku ChAD typu II postępowanie powinno być skojarzone i polegać na podawaniu lamotryginy plus lit lub walproinian, lub karbamazepiny z węglanem litu. W wypadku nieskuteczności postępowanie III rzutu powinno uwzględnić dodanie do leczenia skojarzonego klasycznymi lekami normotymicznymi leku przeciwpsychotycznego II generacji (olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny, aripiprazolu). Lekiem ostatniego rzutu jest kłozapina, zwłaszcza w ChAD typu I (Rybakowski, Dudek 2011).

PODSUMOWANIE

Piśmiennictwo dotyczące metod leczenia osób z ChAD z szybką zmianą faz jest obszerne, ale stosunkowo mało użyteczne. Składa się na to kilka przyczyn:

1. Badania są zwykle prowadzone na bardzo małych grupach lub też duże początkowo grupy w miarę trwania obserwacji maleją do kilkunastu osób – jest to zwykle związane ze specyfiką tej szczególnie ciężkiej postaci choroby.

2. Bardzo często stosowane są różne kuracje skojarzone, które trudno ze sobą porównać. Niekiedy trudno także zorientować się, które z leków w kuracji skojarzonej były rzeczywiście niezbędne z punktu widzenia jej skuteczności.
3. W różnych badaniach kwalifikuje się do udziału pacjentów w różnych fazach choroby (w manii, depresji, stanie mieszanym) lub też badania rozpoczyna się w okresie remisji, co może mieć decydujący wpływ na wynik, w sytuacji kiedy obserwacja trwa (jak to się często zdarza) zaledwie kilka tygodni do kilku miesięcy.
4. Najpoważniejszym problemem jest brak jasności co do tego, jak należy definiować skuteczność działania leku u osób z szybką zmianą faz. Autorzy bardzo wielu badań przyjmują milczące założenie, że wskaźnikiem skuteczności jest zmniejszenie liczby punktów w skalach oceniających depresję lub manię, innymi słowy – oceniają jedynie skuteczność leku w leczeniu występującej aktualnie fazy. Z praktycznego punktu widzenia działanie takie ma bardzo niewielkie znaczenie, jeśli nie towarzyszy mu zmiana przebiegu choroby, to znaczy, jeśli nie udaje się doprowadzić do znacznego zmniejszenia częstości występowania faz chorobowych w ogóle. W rzeczywistości tylko tak zdefiniowany efekt ma sens.

Dokładna analiza piśmiennictwa, z uwzględnieniem wszelkich zastrzeżeń, oraz wyniki własnych doświadczeń klinicznych wskazują, że z dostępnych obecnie metod leczenia w terapii ChAD z szybką zmianą faz najskuteczniejsze są zabiegi EW stosowane w trybie leczenia podtrzymującego. Pewne nadzieje można również wiązać z kuracjami skojarzonymi lekiem normotymicznym i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (np. kłozapina i lamotrygina). Z całą pewnością istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w tym zakresie, muszą to być jednak długoterminowe badania prospektywne, definiujące skuteczność jako zmianę przebiegu choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Altschuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995. 52. 1130–1138.
2. Amann B, Born C, Crespo JM, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. *J Psychopharmacol* 2011. 25.10. 1289–1294.
3. Amino K, Katayama S, Iimori M. Successful treatment with maintenance electroconvulsive therapy for patient with medication-resistant rapid cycling bipolar disorder. *Psych Clin Neurosci*. 2011. 65. 299–300.

4. Amsterdam JD, 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. Doi: 10.1192/bjp.bp.111.104711.
5. Barrios C, Tanver AC, Goodnick PJ. Rapid cycling bipolar disorder. *Rev. Expert Opin. Pharmacother*. 2001; 2 (12) 1963–1973.
6. Bastiampillai TJ, Reid CE, Dhilon R. The long-term effectiveness of clozapine and lamotrigine in a patient with treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2010. 24. 12. 1834–1836.
7. Bauer M, Whybrow P, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch. Gen. Psych*. 1990; 47 (5): 427–432.
8. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Ganocy SJ, Findling RL. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005. 162. 2152–2161.
9. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher JA, Earl NL, Greene PL, Monaghan ET. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000.61.11. 841–850.
10. Cowdry R, Wehr T, Zis A, Goodwick F. Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Arch. Gen. Psych*. 1983; 40 (4): 414–420.
11. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Roose SP, Sackeim HA. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar dis*. 2001. 3. 95–104.
12. Davanzo P, Krah N, Kleiner J, McCracken J. Nimodipine treatment of adolescent with ultradian cycling bipolar affective illness. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol*. 1999; 9 (1): 51–61.
13. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. American Psychiatric Association. Waszyngton. 2005.
14. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, Mathieu F, Gard S, Mbailara K, Zanouy L, Kahn JP, Cohen RF, Wajsbrot-Elgrabli O, Leboyer M, Scott J, Bellivier F. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2013. 127. 2. 136–144.
15. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*. 1974. 30. 2. 229–233.
16. Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Curr Op Psych*. 2010. 23. 19–24.
17. Gianfrancesco F, Rajagopalan K, Goldberg JF, Wang RH: Hospitalization risks in the treatment of bipolar disorder: comparison of antipsychotic medications. *Bipolar Disord* 2007. 9. 3. 252–261.
18. Gitlin MJ, Weiss J. Verapamil as maintenance treatment in bipolar illness: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol*. (1984) 4: 341–343.
19. Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA, Suppes T, Post RM. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2008. 63. 1. 125–130.
20. Goldberg JF, Kelley ME, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Filkowski MM, Nassir Ghaemi S. Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder: a preliminary study. *J Affect Disord*. 2008. 105. 1–3, 305–310.
21. Goodnick P. Nimodipine treatment of rapid cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psych*. (1995) 56 (7): 330.
22. Kemp DE, Gao K, Fein EB, Chan PK, Conroy C, Obral S, Ganocy SJ, Calabrese JR. Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012. 14. 780–789.
23. Kho KH. Treatment of rapid cycling bipolar disorder in the acute and maintenance phase with ECT. *J ECT*. 2002. 18. 3. 159–161.
24. Kusalic M. Grade II and Grade III hypothyroidism in bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 1992; 25: 177–181.
25. Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sas-seJ, Bauer H, Walden J, Bauer M, Grunze H: Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol*. 2008. 28. 5, 555–560.
26. Mahli GS, Bargh DM, Cashman E, Frye MA, Gitlin M. The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model. *Bipolar Disord*. 2012. 14. Sup. 2. 66–89.
27. Minnai GP, Salis PG, Oppo R, Loche AP, Scano F, Tondo L. Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *J ECT*. 2011. 27. 2. 123–126.
28. Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, Khalife S, Ganocy SJ, Chan PK, Serrano MB, Conroy CM, Calabrese JR. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011. 72. 6. 813–819.
29. Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R, Carlson BX. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*; 2008. 62 (5), 679–87.
30. Nascimento AL, Appolinario JC, Segenreich D, Cavalcanti MT, Brasil MA. Maintenance electroconvulsive therapy for recurrent refractory mania. *Bipolar Dis*. 2006. 8. 301–303.
31. Oomen H, Schipperrijn A, Drexhage H. The prevalence of affective disorder and in particular of rapid cycling bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin. Endocrinol*. 1996; 45: 215–223.
32. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Soldatos CR, Calabrese JR. Non-pharmacological treatments in the management of rapid cycling bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007. 98. 1–10.
33. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder: a proof of concept study. *J Affect Disord*. 2006. 92. 205–214.
34. Rybakowski J, Dudek D. Standardy farmakologicznego leczenia chorób afektywnych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2011, 3–4, 135–157.
35. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, Feldman PD, Jacobs TG, Breier A: Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord*. 2003. 73. 1–2, 155–161.
36. Schneck CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006. 67. Sup. 1. 67–73.
37. Solomon L, Williamson P. Verapamil in bipolar illness. *Can. J. Psych*. 1986; 31: 442–444.
38. Stancer H, Persad E. Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. *Arch. Gen. Psych*. (1982) 39 (3): 311–312.
39. Suppes T, Ozcan ME, Carmody T. Response to clozapine of rapid cycling versus non-rapid cycling patients with a history of mania. *Bipolar Disord*. 2004. 6. 329–332.
40. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2003. 108. 4–14.
41. Vieta E, Gasto C, Colom F, Martinez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacology*. 1998. 18. 2. 172–174.
42. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course:

- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2007. 9.4, 413–425.
43. Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Yatham LN, Tohen M, Baldessarini RJ: Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *J Clin Psychiatry.* 2004. 65.10. 1420–1428.
44. Wang Z, Gao K, Kemp DE, Chan PK, Serrano MB, Conroy C, Fang Y, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Lamotrigine adjunctive therapy to lithium and divalproex in depressed patients with rapid-cycling bipolar disorder and a recent substance use disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacol Bull.* 2010. 43. 4. 5–21.
45. Wehr T, Sack D, Rosenthal N, Cowdry R. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responders in 51 patients. *Am J. Psych.* 1988, 145 (2): 179–184.
46. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressant cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry.* 1987. 144. 1403–1411.
47. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of a rapid cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of the sleep. *Biol Psychiatry.* 1998. 43. 822–828.
48. Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Wehr E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry.* 1999. 45. 1075–1077.
49. Zavorotny M, Diemer J, Patzelt J, Behnken A, Zwanzger P. Occurrence of ultra-rapid cycling during electroconvulsive therapy in bipolar depression. *World J Biol Psych.* 2009. 10. 4. 987–990.
50. Zupancic ML. Role of atypical antipsychotics In rapid cycling bipolar disorder: a review of the literature. *Ann Clin Psychiatry.* 2011. 23. 2. 141–149.

Adres do korespondencji:

Dr Marlena Sokół-Szawłowska

Instytut Psychiatrii i Neurologii

Oddział Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

e-mail: msokol@ipin.edu.pl
