

JANUSZ RYBAKOWSKI, DOMINIKA DUDEK

Standardy farmakologicznego leczenia chorób afektywnych

Spis treści

| | |
|--|-----|
| 1. Leczenie zespołów maniakałnych i hipomaniakałnych (J. Rybakowski) | 135 |
| 2. Leczenie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (D. Dudek) | 139 |
| 3. Leczenie stanów mieszanych maniakałnych i depresyjnych (J. Rybakowski) | 143 |
| 4. Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej z częstą zmianą faz (J. Rybakowski) | 145 |
| 5. Farmakologiczna profilaktyka nawrotów zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (J. Rybakowski) | 146 |
| 6. Piśmiennictwo | 151 |

1. LECZENIE ZESPOŁÓW MANIAKAŁNYCH I HIPOMANIAKAŁNYCH

Janusz Rybakowski

Wstęp: charakterystyka kliniczna

Zespół maniakałny

Zespół maniakałny stanowi składnik klasycznej choroby maniakałno-depresyjnej czyli choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) typu I. Według DSM-IV (1994), do rozpoznania zespołu maniakałnego konieczne jest stwierdzenie obecności co najmniej trzech z siedmiu następujących objawów: 1) nastawienie wielkościowe; 2) zmniejszona potrzeba snu; 3) nadmierna gadatliwość; 4) przyśpieszenie toku myślenia; 5) rozpraszalność uwagi; 6) wzmożenie aktywności socjalnej, seksualnej lub pobudzenie ruchowe; 7) zaangażowanie w czynności przyjemne (np. nadmierne zakupy) mogące spowodować przykre następstwa. W klasyfikacji ICD-10 (1992) dodatkowo wymienione są takie objawy, nawiązujące do powyższych jak: 1) zachowanie impulsywne i lekkomyślne, nie rozpoznanie ryzyka (zakupy, inwestycje, szaleńcza jazda samochodem); 2) utra-

ta zahamowań społecznych powodująca zachowanie nieodpowiednie do sytuacji (np. obnażanie się) oraz 3) wzmożenie energii seksualnej i tendencja do nadmiernego nawiązywania kontaktów w celach seksualnych.

Idee wielkościowe w manii osiągają niekiedy nasilenie psychotyczne pod postacią urojeń. Zwykle mamy do czynienia z urojeniami zgodnymi z nastrojem, takimi jak wyolbrzymianie realnych możliwości (np. posiadanie wielkiego talentu, wybitnej pozycji społecznej), rzadziej o treści całkowicie nieprawdopodobnej (przekonanie, że jest się Bogiem, prorokiem, zbawcą świata). Odmianą urojeń o charakterze wielkościowym są urojenia posłannictwa, kiedy pacjent jest przekonany, że ma szczególną misję do spełnienia, o wielkim znaczeniu dla ludzkości. Tego typu prospołeczna postawa nie przeszkadza jednak często pacjentowi w stanie maniakałnym odnosić się bardzo negatywnie do bliskiej mu osoby (np. współmałżonka). Jeżeli występują urojenia prześladowcze, to jako motyw prześladowania pacjent podaje często zainteresowanie jego osobą (np. przez mafię lub służby specjalne) ze względu na jego wielkie zdolności i możliwości.

Objawy manii mogą doprowadzić do istotnego pogorszenia funkcjonowania i sytuacji życiowej chorego. Znaczne nasilenie drażliwości może powodować skłonności do szybkiego popadania w złość i tendencji do agresywnego nastawienia do otoczenia. Kłopoty mogą wynikać z tendencji do nadmiernie łatwego nawiązywania kontaktów, w tym również seksualnych oraz czynienia niepohamowanych zakupów, często za pożyczone pieniądze, czym chory może doprowadzić rodzinę do ruiny materialnej. Poważne konsekwencje może też przynieść szybkie podejmowanie radykalnych i ryzykownych decyzji życiowych, takich jak wyjazd za granicę, zaciągnięcie znacznego kredytu, inicjatywa związana z rozpoczęciem nowej działalności czy radykalne decyzje dotyczące życia osobistego (rozwód, nawiązanie nowej znajomości) (Rybakowski, 2008).

Czas trwania objawów manii musi wynosić co najmniej 7 dni: długość ta może być mniejsza, jeżeli spowodowała konieczność hospitalizacji. Istotnym kryterium dla postawienia diagnozy manii jest powodowanie przez w/w objawy znacznego upośledzenia funkcjonowania lub/i konieczności hospitalizacji.

Zespół maniakałny wymaga leczenia farmakologicznego. W zdecydowanej większości przypadków, niepodjęcie takiego leczenia prowadzi do pogorszenia stanu chorego, nasilenia objawów oraz takiego zaburzenia funkcjonowania chorego, które może niekiedy stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia, zarówno pacjenta jak i innych osób.

Jednym z istotnych kryteriów CHAD typu I było występowanie stanu maniakałnego wymagającego leczenia w warunkach szpitalnych (Dunner i wsp., 1976). Mimo postępu w leczeniu stanów maniakałnych, jaki dokonał się w ostatnich latach, kryterium to wciąż zachowuje pewną wartość. Pacjent w stanie maniakałnym nie ma poczucia choroby i wydaje mu się, że posiada wiedzę na swój temat znacznie większą niż lekarz czy rodzina. Z tego względu często nie jest w stanie współpracować w procesie terapeutycznym, jakim jest przede wszystkim doustne przyjmowanie leków psychotropowych. U wielu chorych w stanie maniakałnym skuteczne leczenie w warunkach ambulatoryjnych jest z tego względu niemożliwe i wymagają oni leczenia szpitalnego. Celem hospitalizacji chorych maniakałnych jest konieczność podjęcia intensywnego leczenia oraz potrzeba zapobieżenia aktywności chorego maniakałnego, która to aktywność może przynieść szkody jemu lub jego otoczeniu.

Przyjęcie do szpitala psychiatrycznego może być dokonane za zgodą lub bez zgody chorego. W myśl polskiej ustawy o ochronie zdrowia psychicznego, kryterium do przyjęcia przymusowego (bez zgody) jest fakt zagrożenia dla życia własnego lub życia i zdrowia

otoczenia. Zachowanie pacjenta w stanie manii, który dokonuje olbrzymich zakupów, podejmuje ryzykowne decyzje czy aktywności niewątpliwie wymaga zdecydowanego przerwania i podjęcia leczenia w warunkach szpitalnych. Często jednak niełatwo jest wykazać, że zachowanie chorego stanowi bezpośrednie zagrożenie dla jego życia lub życia i zdrowia otoczenia.

Zespół hipomaniakałny

Termin hipomania oznacza, że mogą występować wszystkie objawy manii, ale mają one bardziej łagodne nasilenie. Często objawy te rozpoznaje tylko najbliższa rodzina, przyjaciele czy psychiatra. W stanie hipomanii występuje wesołość, wielomówność, łatwe nawiązywanie kontaktów społecznych. Nastrój jest lekko wzmóżony lub drażliwy, występuje lekka rozpraszalność uwagi. Aktywność jest zwiększona, występuje zmniejszona potrzeba snu i większa aktywność seksualna. Myślenie może być wzmóżone, z tendencją do większej kreatywności. Funkcjonowanie psychospołeczne nie wykazuje istotnych zaburzeń, a niektórzy pacjenci w stanie hipomanii mogą wykazywać nawet większą produktywność niż w stanie normy psychicznej. Klasyfikacja DSM-IV (1994) jako czynnik różnicujący manię i hipomanię podaje czas trwania objawów (minimum 7 dni dla manii i 4 dni dla hipomanii). Obecnie wyróżniamy również tzw. krótkotrwałą hipomanię (*brief hipomania*) jako stan trwający 1-3 dni (Angst, 1998). Wykazano, że cechy kliniczne pacjentów z krótkotrwałą hipomanią są identyczne do tych z hipomanią spełniającą kryteria czasowe DSM-IV.

Zespół hipomaniakałny zazwyczaj wymaga leczenia normotymicznego prowadzonego w warunkach ambulatoryjnych. Celem takiego leczenia jest zapobieganie ewentualnemu przejściu w stan maniakałny, jak również przejściu w stan depresyjny, kiedy to występuje znaczne ryzyko samobójstwa. Hospitalizacja może być celowa w przypadku uzasadnionego ryzyka rozwinięcia się pełnego zespołu maniakałnego (a może tak się zdarzyć, gdy obserwuje się wyraźną progresję objawów, lub gdy w przeszłości, epizody hipomaniakałne przechodziły u tego konkretnego chorego, w maniakałne) lub, gdy chory wykazuje rażący brak krytycznego wglądu w swoje zachowanie.

Leki stosowane w leczeniu manii i hipomanii

Leki normotymiczne I generacji

W leczeniu manii **lit** po raz pierwszy został zastosowany w 1949 roku (Cade, 1949), co uważane jest jako początek współczesnej psychofarmakologii. Terapeutyczne działanie **walproinianów** (amidu kwasu walproinowego) u pacjentów z ostrym epizodem ma-

niakalnym po raz pierwszy zaobserwowano w 1966 roku (Lambert i wsp., 1966). Pierwsze kontrolowane badanie porównawcze skuteczności **karbamazepiny** i chlorpromazyny w stanie maniakalnym, które nie wykazało różnicy między obiema lekami wykonali badacze japońscy (Okuma i wsp., 1976). Meta-analiza skuteczności terapeutycznej litu w manii wykonana po 50 latach od jego pierwszego zastosowania wykazała podobną efektywność litu w porównaniu z walproinianem i karbamazepiną, jak również w porównaniu z typowymi lekami neuroleptycznymi, takimi jak chlorpromazyna i haloperidol (Poolsup, 2000). Podobną skuteczność litu i walproinianu, zarówno w krótkoterminowym (do kilku tygodni), jak i długoterminowym (3 miesiące) leczeniu stanu maniakalnego wykazało badanie wielośrodkowe New Deli (Bowden i wsp., 2007).

Ze względu na stosowanie doustne i wpływ kilku dni do osiągnięcia efektu terapeutycznego monoterapią litem znajduje głównie zastosowanie w leczeniu stanów maniakalnych o umiarkowanym nasileniu. W przypadku walproinianów istnieje możliwość szybkiego zwiększania dawki (w ciągu 2-3 dni) do 30 mg/kg wagi. Karbamazepina ma własność indukcji enzymatycznej i nie jest zalecana do leczenia skojarzonego, gdyż powoduje obniżenie stężenia stosowanego jednocześnie leku przeciwpsychotycznego. W przypadku tych trzech leków w trakcie leczenia stanu maniakalnego konieczne jest monitorowanie poziomu w surowicy i ustalenie dawki w granicach górnego poziomu okna terapeutycznego. Zarówno walproinian jak i karbamazepina wykazują lepsze od litu działanie w stanie mieszanym maniakalnym.

Typowe leki przeciwpsychotyczne

W latach 1950-1990 typowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak chlorpromazyna i haloperidol stanowiły, obok litu, standard postępowania w leczeniu zespołów maniakalnych, szczególnie z związku z możliwością ich stosowania parenteralnego. Stosowano również inne typowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak m.in. lewomepromazyna, perfenazyna, flufenazyna, perazyna, zuklopentiksol czy flupentiksol. Wprowadzenie atypowych leków przeciwpsychotycznych o własnościach normotymicznych, mniejszym działaniu prodepresyjnym i mniejszej tendencji do wywoływania objawów pozapiramidowych spowodowało, że są one, bardziej niż typowe leki przeciwpsychotyczne rekomendowane dla leczenia stanów maniakalnych.

W chwili obecnej dwa typowe leki przeciwpsychotyczne zachowują istotną przydatność w leczeniu manii, stosowane zwłaszcza u chorych z nasilonymi objawami pobudzenia lub/i psychozy, odmawiających przyjmowania leków doustnych. Pierwszym z nich jest

haloperidol podawany w iniekcjach o krótkotrwałym działaniu, a drugim **zuklopentiksol** podawany w iniekcjach działających przez 48 godzin (Clopixol-acuphase). Należy pamiętać, że przy dłuższym stosowaniu haloperidolu, zwłaszcza w wysokich dawkach, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych oraz zmiany fazy na depresyjną. Dlatego oba te leki należy podawać tylko w okresie wstępnym, do czasu przejścia na doustne klasyczne leki normotymiczne oraz atypowe leki neuroleptyczne stosowane jako monoterapia lub w kombinacji.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Wszystkie atypowe leki przeciwpsychotyczne (**olanzapina, riperidon, kwetiapina, aripiprazol, ziprasidon**) wykazują skuteczność terapeutyczną w leczeniu stanu maniakalnego (Tohen i Vieta, 2008). Najwięcej doświadczeń zgromadzono w odniesieniu do olanzapiny, odnośnie jej działania zarówno w stanie maniakalnym, jak i maniakalnym mieszanym. Smith i wsp. (2007) dokonał meta-analizy porównania skuteczności terapeutycznej klasycznych leków normotymicznych (lit, karbamazepina, walproinian) oraz typowych (haloperidol) i atypowych (olanzapina, risperidon, kwetiapina, aripiprazol) leków przeciwpsychotycznych, która to analiza nie wykazała istotnych różnic między lekami. Atypowe leki przeciwpsychotyczne stosuje się w manii w wysokich dawkach, a w ciężkich stanach, w skojarzeniu z typowymi lekami normotymicznymi (lit, walproinian). W ostatnich latach niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne (olanzapina, ziprasidon, aripiprazol) stały się dostępne w iniekcjach o krótkotrwałym działaniu, co umożliwia ich stosowanie w początkowym okresie leczenia u pacjentów odmawiających przyjmowania leków doustnych.

Osobnego omówienia wymaga stosowanie **klozapiny**. Już w początku lat 1980. w ośrodku poznańskim wykazano jej skuteczność w stanach maniakalnych (Strzyżewski i wsp., 1981), a późniejsze badania potwierdzają jej efektywność w ciężkich i lekoopornych stanach maniakalnych. Ze względu na możliwość objawów ubocznych (leukopenii), stosowanie klozapiny w leczeniu manii jako monoterapii lub w skojarzeniu winno być traktowane jako postępowanie ostatniego wyboru po wyczerpaniu innych terapeutycznych możliwości. W czasie leczenia klozapiną obowiązuje zasada monitorowania obrazu białokrwinkowego. Skojarzenie klozapiny z litem może zmniejszać ryzyko wystąpienia leukopenii.

Inne sposoby leczenia

W algorytmach amerykańskich zalecano stosowanie pochodnych **benzodiazepiny** w iniekcjach

(lorazepam, diazepam, klonazepam, klorazepat), celem uspokojenia chorych i przygotowania do poprawy współpracy, zwłaszcza u chorych maniakalnych z dominującymi objawami pobudzenia i bezsenności (Evans, 2006). Leki te mogą powodować krótkotrwałą poprawę w tym zakresie, ale obecnie w takim wskazaniu można z powodzeniem stosować zyklopentisol oraz atypowe leki przeciwpsychotyczne w krótkotrwałych iniekcjach domięśniowych. Niektóre standardy uwzględniają również możliwość zastosowania **terapii elektrowstrząsowej (EW)** w zespołach maniakalnych, dla uzyskania szybkiej poprawy i „przygotowania” do stosowania doustnego leczenia normotymicznego (Greenhalh i wsp., 2005), ale wydaje się, że na stosowanie EW można zdecydować się tylko wówczas, gdy utrzymują się, mimo prowadzonego prawidłowo leczenia farmakologicznego, uporczywe objawy maniakalne. Leki normotymiczne I generacji mogą stanowić utrudnienie dla stosowania EW, ponieważ lit może niekorzystnie wpływać na procedurę zwiócenia mięśniowego, a karbamazepina i walproinian podwyższają próg drgawkowy.

Algorytm postępowania w zakresie leczenia zespołów maniakalnych i hipomaniakalnych

Chory uprzednio leczony

Jeżeli zespół maniakalny lub hipomaniakalny wystąpił u chorego leczonego z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej lekiem normotymicznym,

podstawowym działaniem jest weryfikacja leczenia normotymicznego. Należy sprawdzić, czy chory stosuje się do zaleceń (czy lek przyjmuje), czy przyjmuje właściwy lek normotymiczny i czy dawka tego leku jest odpowiednia. Szczególnie w przypadku wątpliwości co do stosowania się chorego do zaleceń lekarskich, należy zbadać poziom leku w organizmie. Pomocny w ocenie współpracy w przyjmowaniu leku, jest też wywiad od osób z otoczenia chorego. Jeżeli leczenie normotymiczne przebiegało prawidłowo, a mimo to wystąpił zespół maniakalny lub hipomaniakalny, należy rozważyć zmianę na inny lek normotymiczny, dodanie leku przeciwpsychotycznego lub dodanie drugiego leku normotymicznego. Wystąpienie zespołu maniakalnego lub hipomaniakalnego stanowi też wskazanie do zaprzestania podawania leku przeciwdepresyjnego, o ile lek ten był u chorego stosowany.

Zespół hipomaniakalny

W zespole hipomaniakalnym zazwyczaj wystarcza monoterapia klasycznym lekiem normotymicznym (lit, walproinian, karbamazepina), stosowanym w dawkach pozwalających na uzyskanie górnego poziomu okna terapeutycznego. Rzadko zachodzi konieczność skojarzonego stosowania dwóch klasycznych leków normotymicznych lub dodanie do któregoś z nich atypowego leku przeciwpsychotycznego w niskich dawkach.

Algorytm postępowania farmakologicznego w zespole maniakalnym przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Postępowanie farmakologiczne w zespołach maniakalnych

| | Zespół maniakalny o umiarkowanym nasileniu | Zespół maniakalny o znacznym nasileniu (z silnym pobudzeniem i/lub objawami psychotycznymi) |
|--|--|--|
| Postępowanie początkowe | Monoterapia Lit Karbamazepina Walproinian Olanzapina Kwetiapina Aripiprazol | Odmowa leczenia doustnego Haloperidol Clopixol-acuphase Olanzapina – iniekcje Aripiprazol – iniekcje Przy akceptacji leczenia doustnego Leczenie skojarzone Lit/walproinian + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol) |
| Postępowanie w razie braku poprawy po 4-8 tyg. | Leczenie skojarzone Klasyczny lek normotymiczny (lit/walproinian) + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol) | Klozapina jako monoterapia lub w skojarzeniu z klasycznym lekiem normotymicznym (lit, walproinian) Elektrowstrząsy |
| Postępowanie długoterminowe | Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych | Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych |

Mimo że najnowsze standardy leczenia manii tego nie uwzględniają (Yatham i wsp., 2009; Grunze i wsp., 2010), obecny algorytm rozróżnia postępowanie farmakologiczne w zespole maniakalnym w zależności od jego intensywności, tj. w stanach o umiarkowanym nasileniu oraz w stanach o znacznym nasileniu, z silnym pobudzeniem psychoruchowym lub/i objawami psychotycznymi.

Zespół maniakalny o umiarkowanym nasileniu

Postępowanie terapeutyczne można tutaj rozpocząć od monoterapii klasycznym lekiem normotymicznym, takim, jak lit, karbamazepina czy walproinian, stosowanym w dawkach zapewniających górny poziom okna terapeutycznego (lit 0,8-1,0 mmol/L, karbamazepina 8-10 mg/l, walproinian 80-100 mg/l) lub atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol) stosowanym w wysokich dawkach. W razie braku poprawy, zwykle skuteczne jest leczenie skojarzone klasycznym lekiem normotymicznym (lit/walproinian) i atypowym lekiem neuroleptycznym (olanzapina/kwetiapina/risperidon/aripiprazol).

Zespół maniakalny o znacznym nasileniu

W zespole takim leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od leków podawanych parenteralnie, takich jak haloperidol (do 15 mg/dobę), zyklopiksol (Clopixol acuphase), ewentualnie od iniekcji atypowych leków przeciwpsychotycznych o krótkotrwałym działaniu (olanzapina, aripiprazol). Po uzyskaniu możliwości leczenia doustnego, należy jak najszybciej przejść na skojarzone podawanie litu/walproinianu z atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (np. podawanym uprzednio w iniekcjach) i prowadzić takie leczenie przez okres 4-8 tygodni. W wypadku braku wystarczającej skuteczności po tym okresie, a zwłaszcza przy utrzymywaniu się objawów psychotycznych, można rozważyć stosowanie klozapiny w postaci monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub walproinianem. Przy możliwościach zastosowania terapii EW, należy również ją tutaj rozważyć. Zalecenia CANMAT (Yatham i wsp., 2009) dopuszczają również możliwość ponownego wprowadzenia haloperidolu.

Długość leczenia epizodu maniakalnego

Prowadzony schemat leczenia winien być prowadzony przez okres 8-12 tygodni. Po tym okresie należy kontynuować farmakologiczną profilaktykę za pomocą jednego lub dwóch leków normotymicznych I i II generacji, według zaleceń podanych w rozdziale 5. U osób, które nie wyrażają zgody na profilaktykę

farmakologiczną (zwykle są to osoby młode po przebiegu pierwszego epizodu maniakalnego, które nie doświadczyły jeszcze brzemienia choroby) leczenie normotymiczne należy kontynuować jeszcze przez kilka tygodni, a następnie stopniowo odstawiać.

2. LECZENIE DEPRESJI W PRZEBIEGU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

Dominika Dudek

Wstęp

Epizody depresyjne są najczęstszą formą ekspresji zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD) i najczęstszym powodem szukania pomocy lekarskiej. Stosunek częstości okresów depresji do okresów manii (hipomanii) wynosi w chorobie afektywnej dwubiegunowej I typu 4:1, a w chorobie II typu jest wielokrotnie większy. Od momentu zachorowania pacjent z CHAD I ma objawy depresji przez > 30% okresu życia, zaś z CHAD II przez > 50%. To właśnie epizody depresyjne w głównej mierze odpowiadają za upośledzenie funkcjonowania społecznego chorych i pogorszenie jakości życia.

Depresja dwubiegunowa stanowi często poważne wyzwanie diagnostyczne. Jak udowodniono w licznych badaniach, wśród pacjentów leczonych z powodu depresji można wykazać częstsze, niż do tej pory sądzono, występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej i cech dwubiegunowości (Allilaire i wsp., 2001; Kiejna i wsp., 2005; Rybakowski i wsp., 2005), co implikuje odmienną strategię terapeutyczną. Stosowanie w depresji dwubiegunowej leków przeciwdepresyjnych (LPD) w monoterapii jest mniej skuteczne niż w depresji nawracającej (Ghaemi i wsp., 2004), a cechy dwubiegunowości stanowią czynnik ryzyka lekooporności u pacjentów zgłaszających się do leczenia z objawami epizodu depresyjnego (Dudek i wsp., 2010). Dlatego też rekomenduje się wykorzystanie u chorych zgłaszających się z powodu depresji przesiewowych narzędzi badawczych, służących do wykrywania cech dwubiegunowości np. Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju – KZN (Siwek i wsp., 2009; Kiejna i wsp., 2010) czy Hypomania Checklist – HCL-32 (Rybakowski i wsp., 2010; Łojko i wsp., 2010).

U pacjentów z depresją w przebiegu CHAD zalecane jest monitorowanie funkcji tarczycy, ze względu na częstą subkliniczną niedoczynność gruczołu tarczowego w tej grupie pacjentów, która istotnie zmniejsza skuteczność terapii lub spowalnia wystąpienie odpowiedzi terapeutycznej oraz wiąże się z przebiegi-

em *rapid cycling*.

Farmakoterapia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Farmakoterapia depresji w przebiegu CHAD pozostaje przedmiotem kontrowersji. Warto pamiętać, że danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w depresji nawracającej nie należy ekstrapolować na depresję dwubiegunową, oraz że w większości badań randomizowanych, dotyczących leczenia depresji cechy dwubiegunowości stanowią kryterium wykluczające (Grunze i wsp., 2010). Ponadto decyzja terapeutyczna wymaga oceny wpływu proponowanej terapii na długoterminowy przebieg choroby, a nie tylko na zmiany w obrębie pojedynczego epizodu (Taylor i wsp., 2008) (np. czy dążyć do szybkiej poprawy objawów depresyjnych kosztem ryzyka zmiany fazy).

Leki przeciwdepresyjne (LPD)

Chociaż doświadczenie kliniczne przemawia za stosowaniem LPD w depresji dwubiegunowej, to nie ustają dyskusje i kontrowersje co do zasadności i sposobu (czy tylko w skojarzeniu z lekiem normotymicznym, czy w monoterapii) takiego postępowania. Ostrożność przy stosowaniu LPD u pacjentów z CHAD wynika z ryzyka zmiany fazy i indukcji manii/hipomanii, większego w CHAD typu I niż CHAD II. W naturalnym przebiegu choroby ryzyko wystąpienia epizodu maniakalnego bezpośrednio po epizodzie depresyjnym jest oceniane na 4-8%, monoterapia lekiem przeciwdepresyjnym może istotnie zwiększyć to ryzyko, zwłaszcza w przypadku stosowania TLPD i wenlafaksyny, (Malhi i wsp., 2009; Grunze i wsp., 2010). SSRI wiążą się z ryzykiem zmiany fazy w stopniu porównywalnym do placebo, jednak nawet w tym przypadku rekomenduje się ich stosowanie jedynie w połączeniu z lekiem normotymicznym – zwłaszcza u pacjentów z CHAD I (Malhi i wsp., 2009; Grunze i wsp., 2010), gdyż nie można wykluczyć, że w monoterapii mogą pogarszać przebieg CHAD. Nie powinno się podawać LPD w przypadku CHAD z szybką zmianą faz (*rapid cycling*).

Kontrowersyjna pozostaje skuteczność LPD w depresji dwubiegunowej. Jak już wspomniano, LPD w depresji dwubiegunowej są mniej efektywne niż w nawracających zaburzeniach depresyjnych i epizodzie depresyjnym (Ghaemi i wsp., 2004). Jakkolwiek istnieją badania i ich metaanalizy dokumentujące użyteczność LPD w depresji w przebiegu CHAD (Gijsman i wsp., 2004), to np. w badaniu STEP-BD dodanie paroksetyny lub bupropionu do LNT nie wiązało się z żadnymi korzyściami terapeutycznymi (Sachs

i wsp., 2007). Z kolei niektórzy autorzy sugerują, aby skuteczność i bezpieczeństwo LPD w depresji dwubiegunowej odnosić raczej do poszczególnych preparatów, a nie do całej kategorii antydepresantów (Grunze i wsp., 2010). Kontrowersje budzi również kwestia zalecanego czasu stosowania LPD. W większości przypadków powinno się je stopniowo wycofywać po okresie 2-3 miesięcy utrzymującej się remisji (Malhi i wsp., 2009), jednak należy brać pod uwagę, że ryzyko nawrotu depresji po odstawieniu LPD jest wyższe niż przy jego kontynuacji (Altshuler i wsp., 2009). A zatem u chorych z wyraźną przewagą faz depresyjnych, bez zmiany fazy po LPD w przeszłości można rozważyć długoterminowe podawanie leku przeciwdepresyjnego, zwłaszcza jeśli jest on podawany w połączeniu z lekiem normotymicznym (LNT).

Decyzja o włączeniu LPD powinna być poprzedzona oceną dotychczasowego przebiegu choroby (ilość, czas trwania i nasilenie epizodów depresji, manii i hypomanii, reakcja na LPD i ewentualne zmiany fazy w przeszłości) oraz oceną nasilenia i przebiegu aktualnego epizodu. W CHAD II i spektrum CHAD. W wypadku zdecydowanej dominacji faz depresyjnych i znacznego nasilenia objawów depresji dopuszcza się monoterapię LPD, najlepiej SSRI, moklobemidem lub bupropionem, ze względu na dostępne dane pokazujące niewielkie ryzyko zmiany fazy, jednakże preferowana i rekomendowana jest terapia kombinowana z lekiem normotymicznym (LNT) I lub II generacji. W przypadku wywiadu zmiany fazy po lekach przeciwdepresyjnych lub licznych epizodach hipomaniakalnych, LPD powinny być stosowane z LNT. Monoterapia LPD nie jest wskazana w depresji w przebiegu CHAD I. Należy też unikać LPD w CHAD z szybką zmianą faz.

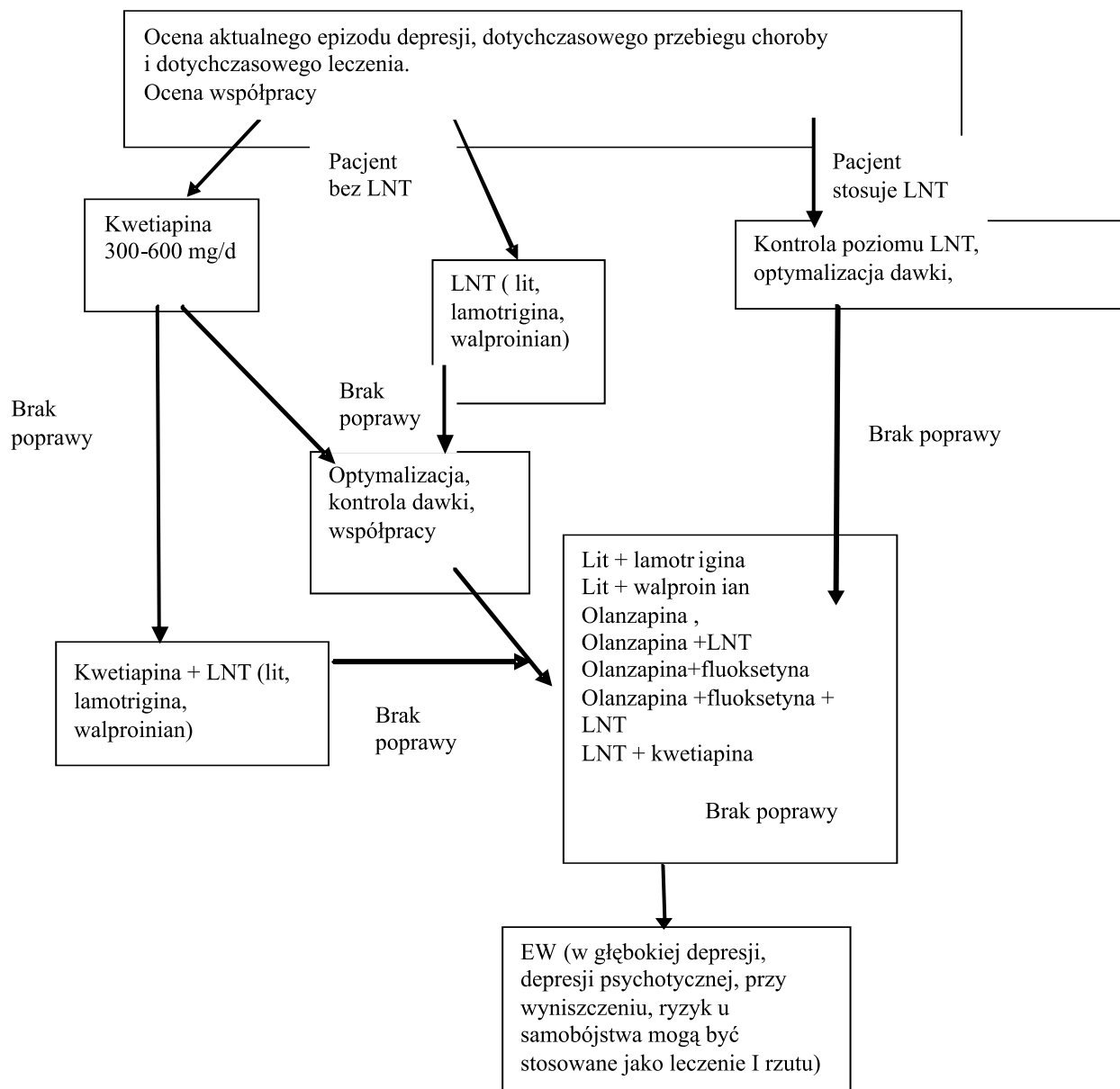
Lit

Miejsce monoterapii litem w leczeniu depresji dwubiegunowej pozostaje niejasne. Prawdopodobnie wykazuje działanie terapeutyczne w ostrym epizodzie depresyjnym (Bhagwagar i wsp., 2002), jednak lepsze wyniki uzyskuje się przy połączeniu litu z LPD. Również skuteczne jest połączenie litu z lamotryginą (Grunze i wsp., 2010). Istnieją dość liczne dowody, że lit zmniejsza tendencje samobójcze u chorych na zaburzenia dwubiegunowe (Baldessarini i wsp. 2006)

Walproinian

Dowody na skuteczność przeciwdepresyjną walproinianu w monoterapii są ograniczone. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o poprawie objawów depresyjnych pod wpływem leczenia walproinianem (Grunze i wsp., 2010; Yatham i wsp., 2009). Istnieją

Rycina 1. Depresja u pacjenta z CHAD I i II z przewagą epizodów manii/hipomanii lub zmianą fazy po uprzednim leczeniu LPD



również dane o skuteczności połączenia walproinianu z SSRI. Połączenie walproinianu z drugim LNT (np. węglanem litu) jest przydatne w terapii CHAD z szybką zmianą faz.

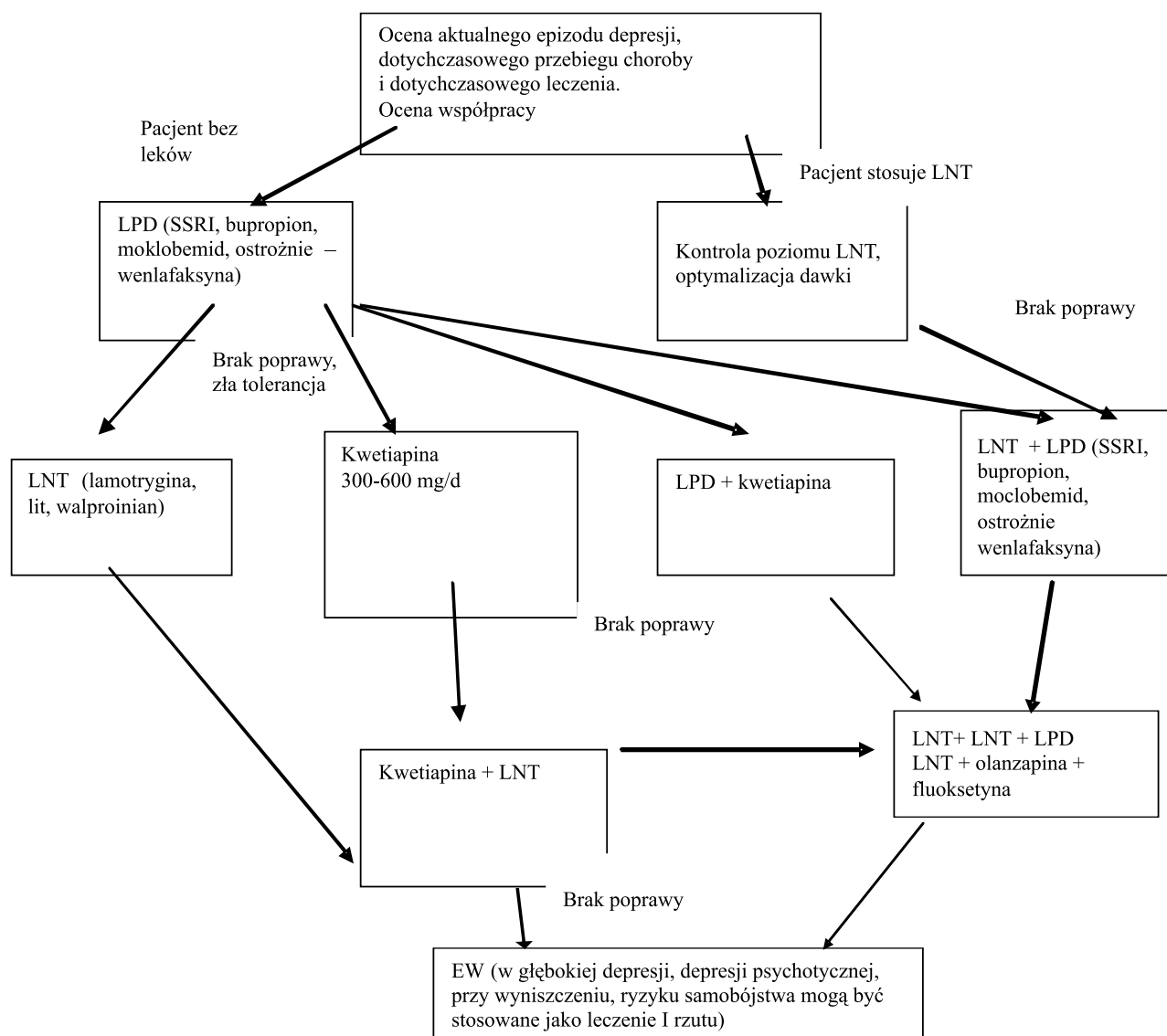
Lamotrygina

Wydaje się być skuteczna w leczeniu depresji dwubiegunowej, aczkolwiek ukazały się również badania negatywne (Calabrese i wsp., 2008). Przydatność kliniczną leku ogranicza konieczność powolnego zwiększania dawki (do 200 mg/d), w celu zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań dermatologicznych (Taylor i wsp., 2008). Skuteczną strategią terapeutyczną może być dołączenie lamotryginy do

węglanu litu (Grunze i wsp., 2010).

Karbamazepina

Istnieje niewielka ilość danych na temat działania terapeutycznego karbamazepiny w depresji dwubiegunowej. Lek ten może być przydatny w połączeniu z innym LNT u pacjentów z przebiegiem *rapid cycling*. Należy zwrócić uwagę na możliwość zwiększenia metabolizmu niektórych leków przeciwdepresyjnych przez karbamazepinę, co może zmniejszać efektywność terapii. W związku z tym, u pacjentów aktualnie nieleczonych lub o słabej odpowiedzi na karbamazepinę sugeruje się włączenie innego leku normotymicznego. Połączenie karbamazepiny z lekiem przeciwde-

Rycina 2. Depresja w przebiegu CHAD II z przewagą faz depresyjnych, spectrum CHAD

presyjnym jest uzasadnione w przypadku wtrąconego epizodu depresyjnego u pacjentów dotychczas leczonych profilaktycznie karbamazepiną.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne (ALP)

Lekiem o udowodnionej w kilku dużych badaniach randomizowanych skuteczności w depresji w przebiegu zarówno CHAD I, jak i CHAD II jest **kwetiapina** (również postać o przedłużonym uwalnianiu) stosowana w dawce 300 i 600 mg/d. Terapia kwetiapiną redukuje nie tylko objawy depresyjne, lecz również lękowe, zaburzenia snu i wpływa na jakość życia. Lek ten w postaci monoterapii okazał się skuteczny u pacjentów z CHAD z szybką zmianą faz. (Calabrese i wsp., 2005). Kwetiapina jest rekomendowana jako lek I rzutu w depresji dwubi-

gunowej (Malhi i wsp., 2009; Yatham i wsp., 2009; Grunze i wsp., 2010). Istnieją dane wskazujące na skuteczność przeciwdepresyjną w CHAD olanzapiny w monoterapii oraz w większym stopniu olanzapiny w połączeniu w fluoksetyną (Tohen i wsp., 2003). Pozostałe ALP ze względu na małą ilość danych lub wyniki negatywne nie są rekomendowane w terapii depresji dwubiegunowej.

Elektrowstrząsy (EW)

W głębokich stanach depresyjnych, z objawami psychotycznymi, tendencjami samobójczymi, wyniszczeniem leczeniem I rzutu powinny być zabiegi EW. Są one również zalecane w przypadku oporności na farmakoterapię.

Psychoterapia

Oprócz leczenia farmakologicznego istotne są oddziaływania psychoterapeutyczne, psychoedukacja, i terapia rodzin. Są one wskazane na każdym etapie choroby, powinny być prowadzone przez odpowiednio wyszkolonych terapeutów.

Algorytm postępowania w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przedstawiono na rycinach 1. i 2.

Tabela 1. Cechy epizodu depresyjnego wskazujące na możliwość występowania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

- Objawy depresji atypowej z hipersomnią i hiperfagią
- Wyraźne zaburzenia psychomotoryczne
- Objawy psychotyczne, urojeniuowe poczucie winy
- Wczesny początek choroby
- Duża liczba epizodów chorobowych
- Krótkotrwałe epizody, zakończone gwałtowną poprawą
- Depresja poporodowa
- Depresja lekooporna
- Wywiad rodzinny w kierunku CHAD

3. LECZENIE STANÓW MIESZANYCH MANIAKALNYCH I DEPRESYJNYCH

Janusz Rybakowski

Wstęp – charakterystyka kliniczna

Pojęcie stany mieszane dotyczy epizodów chorobowych w przebiegu dwubiegunowych zaburzeń afektywnych, podczas których jednocześnie występują objawy depresyjne i maniakalne. W pojęciu stany mieszane zawiera się zarówno mania z objawami depresyjnymi (stan mieszany maniakalny), jak i depresja z objawami maniakalnymi (stan mieszany depresyjny). W myśl DSM-IV (1994) dla rozpoznania stanu mieszane spełnione muszą być zarówno kryteria epizodu maniakalnego jak i epizodu dużej depresji niemal każdego dnia w ciągu przynajmniej jednego tygodnia. Zaburzenia nastroju winny być wystarczająco poważne, aby wywołać znaczne zaburzenia funkcjonowania zawodowego, wykonywania aktywności społecznych lub nawiązywania relacji z innymi ludźmi, lub też, aby spowodować konieczność hospitalizacji w celu ochrony pacjenta przed uczynieniem krzywdy sobie lub innym osobom, lub też występują objawy psychotyczne. Objawy nie mogą być bezpośrednim fizjologicznym następstwem przyjmowania substancji chemicznej (np. narkotyku, leku lub innej substancji) lub choroby somatycznej (np. nadczynności tarczycy). Tylko pacjenci z CHAD typu I spełniają kryteria stanu mieszane. Wg kryteriów ICD-10 (1992) stan mieszany charakteryzuje się albo współwystępowaniem,

albo szybką zmiennością (tj. w ciągu kilku godzin) objawów hipomaniakalnych, maniakalnych i depresyjnych. Zarówno objawy maniakalne, jak i depresyjne pozostają nasilone przez większość czasu w okresie co najmniej 2 tygodni. W przeszłości musi występować co najmniej jeden dobrze udokumentowany epizod hipomaniakalny lub maniakalny, epizod depresyjny lub afektywny mieszany (F38.00).

Zarówno kryteria DSM-IV jak i ICD-10, wymagające jednoczesnego występowania pełnoobjawowych zespołów maniakalnych i depresyjnych uważa się za zbyt restrykcyjne. Obecnie dla definicji stanów mieszanych najbardziej popularne są kryteria, w których przyjmuje się dwa lub trzy objawy fazy przeciwnej w przebiegu epizodu chorobowego. Tak więc możemy wyróżnić stan mieszany maniakalny i stan mieszany depresyjny, aczkolwiek ten ostatni nie znalazł jeszcze miejsca w żadnej z oficjalnych klasyfikacji. Stany mieszane są rzadko pierwszym epizodem chorobowym i u większości chorych pojawiają się dopiero po kilku nawrotach typowych. Ich wyróżnienie jest jednak istotne z tego względu, że stanowią one niekorzystny czynnik prognostyczny choroby (przebieg bez remisji, z częstymi nawrotami, ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa). Również leczenie tych stanów jest znacznie trudniejsze niż typowych epizodów maniakalnych czy depresyjnych.

Stan mieszany maniakalny

Stan maniakalny, w którym obok objawów manii występują co najmniej trzy objawy depresyjne, nazwany jest stanem mieszanym maniakalnym (manią dysforyczną). Występuje on w przebiegu CHAD typu I. Objawy depresji polegają głównie na poczuciu zmęczenia, niezdecydowania i labilności emocjonalnej (łatwe przechodzenie w obniżony nastrój). Stan mieszany maniakalny może dotyczyć około 1/3 osób z manią, częstszy jest u kobiet. Jego występowaniu sprzyja współchorobowość (zaburzenia lękowe) i obecność temperamentu depresyjnego (Akiskal i wsp., 1998).

Stan mieszany depresyjny

Stan depresyjny, w którym obok objawów depresji występują co najmniej trzy objawy hipo (maniakalne), nazwany jest stanem mieszanym depresyjnym. Objawy hipomanii polegają głównie na drażliwości, rozpraszalności uwagi, niepokoju psychoruchowym i gonitwie myśli. Koukopoulos i Koukopoulos (1999) uważają depresję agitowaną za postać stanu mieszane-go depresyjnego. Stan ten występuje w przebiegu CHAD typu II, gdzie w różnych okresach może dotyczyć nawet połowy pacjentów (Goldberg i wsp., 2008). Objawy hi-

pomanii mogą być również obecne w trakcie epizodu depresyjnego u 1/3 pacjentów rozpoznawanych jako choroba afektywna jednobiegunowa (Benazzi 2007). W powstaniu stanu mieszanego depresyjnego może mieć znaczenie intensywne leczenie przeciwdepresyjne oraz temperament hipertymiczny (Perugi i wsp., 1997).

Dotychczasowe zalecenia i standardy terapii stanów mieszanych

Dotychczasowe zalecenia terapii stanów mieszanych dotyczą głównie stanów mieszanych maniakałnych. W ostatnich standardach polskich (Koszevska, 2007) przedstawiono niektóre zasady postępowania, które mogą być przydatne dla propozycji algorytmów postępowania również w stanie mieszanym depresyjnym.

Uważa się, że postępowanie farmakologiczne w stanie mieszanym maniakałnym jest mniej skuteczne niż w stanie maniakałnym. Lit nie jest skuteczny w leczeniu ostrego stanu mieszanego, natomiast jego działanie profilaktyczne w tym zakresie wymaga dalszych badań. Walproinian mają znacznie bardziej udowodnioną skuteczność w leczeniu ostrego stanu mieszanego, ale niepewną w zapobieganiu nawrotom epizodów mieszanych (Swann i wsp., 1997). Amerykańskie 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 (APA, 2002). Podobnie Möller i Nasrallah (2003) rekomendują stosowanie walproinianów wraz z neuroleptykiem atypowym jako leczenie pierwszego rzutu, w drugim rzucie powinno dotyczyć zmiany leku przeciwpsychotycznego, a w przypadkach opornych na leczenie klozapinę lub elektrowstrząsy.

Zalecenia grupy ekspertów World Federation of Societies of Biological Psychiatry rekomendują unikanie leków przeciwdepresyjnych (niekorzystny wpływ na objawy maniakałne) oraz neuroleptyków klasycznych, które mogą nasilać objawy depresji czy drażliwość (Grunze i wsp., 2003). Natomiast autorzy standardów brytyjskich nie wykluczają stosowania leków przeciwdepresyjnych, w uzasadnionych przypadkach proponują podawać lek przeciwdepresyjny wraz z neuroleptykiem, litem, bądź walproinianami. Wskazują też na przydatność litu, zwłaszcza w sytuacjach, gdy obraz epizodu mieszanego nie przypomina manii z dysforią (Goodwin i wsp., 2003).

Wśród leków antypsychotycznych nowej generacji najlepiej udokumentowana w leczeniu stanów mieszanych maniakałnych jest skuteczność olanzapiny.

Lek ten jest prawdopodobnie równie skuteczny w manii typowej i mieszanym stanie maniakałnym. Wykazano przewagę olanzapiny nad haloperidolem w zapobieganiu przejścia stanu mieszanego w depresję (Tohen i wsp., 2000). Dodanie olanzapiny do walproinianu zwiększa skuteczność leczenia mieszanego stanu maniakałnego (Houston i wsp., 2009). Krüger i wsp. (2005) zalecają jako leczenie pierwszego rzutu walproinian lub olanzapinę, bądź oba te leki razem w przypadku nieskuteczności monoterapii. W dalszej kolejności proponują stosowanie karbamazepiny lub litu (w monoterapii lub łącznie). Przydatność innych atypowych leków przeciwpsychotycznych (risperidonu, kwetiapiny, aripiprazolu) wymaga dalszych badań. Zastosowanie tych ostatnich może wydawać się uzasadnione, ze względu na ich potencjalny efekt stabilizujący w odniesieniu do obu faz chorobowych.

W polskich standardach leczenia opublikowanych w roku 2004 (Pużyński i wsp., 2004) w terapii pierwszego rzutu stanów mieszanych maniakałnych zaproponowano leki przeciwpsychotyczne II generacji o działaniu przeciwdepresyjnym lub leki przeciwpsychotyczne I generacji wraz z lekiem normotymicznym, natomiast w terapii drugiego rzutu lek przeciwdepresyjny II generacji wraz z lekiem przeciwpsychotycznym II generacji.

Algorytmy postępowania w zakresie leczenia stanów mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Propozycję postępowania terapeutycznego w stanach mieszanych maniakałnych i depresyjnych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Postępowanie farmakologiczne w stanach mieszanych maniakałnych i depresyjnych

| | Stan mieszany maniakałny | Stan mieszany depresyjny |
|------------------------|--|--|
| Postępowanie I rzutu | Walproinian Olanzapina | Dodanie leku normotymicznego do stosowanego leku (ów) przeciwdepresyjnych |
| Postępowanie II rzutu | Leczenie skojarzone Olanzapina + walproinian/lamotrigina | Lek przeciwdepresyjny (tylko II generacji) + dwa leki normotymiczne (lamotrigina, lit, karbamazepina, walproinian) |
| Postępowanie III rzutu | Klozapina w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem normotymicznym (lit, walproinian, lamotrigina) Elektrowstrząsy | Dodanie atypowego leku przeciwpsychotycznego (kwetiapina, aripiprazol) Elektrowstrząsy |

W leczeniu stanów mieszanych maniakałnych należy całkowicie unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych. W stanach mieszanych depresyjnych z nasilonymi objawami depresji preferowane są leki przeciwdepresyjne takie, jak SSRI, moklobemid czy bupropion, wyłącznie w skojarzeniu z lekami normotymicznymi. Jako leki III rzutu, szczególnie w stanie mieszanym depresyjnym można spróbować zastosować w skojarzeniu atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak kwetiapina czy aripiprazol. Leczenie stanów maniakałnych powinno być ściśle monitorowane ze względu na duże ryzyko samobójstwa. Na każdym etapie leczenia powinna być stosowana psychoedukacja i psychoterapia podtrzymująca.

4. LECZENIE CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ Z CZĘSTĄ ZMIANĄ FAZ

Janusz Rybakowski

Wstęp – charakterystyka kliniczna

Choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) z częstą zmianą faz (ang. *rapid cycling*) określa zaburzenie, w którym liczba nawrotów epizodów, maniakałnych, hipomaniakałnych, depresyjnych lub mieszanych w ciągu roku wynosi cztery lub więcej. Badania epidemiologiczne wskazują, że taki naprzemienny, szybko nawracający przebieg dotyczy w danym momencie 9-33% osób z chorobą afektywną dwubiegunową (Azorin i wsp., 2008; Cruz i wsp., 2008; Hajek i wsp., 2008; Bauer i wsp., 2008; Schneck i wsp., 2008). Tylko u niewielkiego odsetka pacjentów przebieg z szybką zmianą faz występuje od początku choroby, natomiast w większości przypadków pojawia się on w późniejszym okresie jej przebiegu. Jako czynniki sprzyjające takiej zmianie wymienia się stosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz zaburzenia czynności tarczycy (Kupka i wsp., 2003, 2005). U części pacjentów może też po pewnym czasie dojść do ustąpienia takiego przebiegu i przejścia w przebieg normalny. Okresy naprzemiennego przebiegu mogą być też oddzielone okresami remisji. U niewielkiego odsetka chorych występują ekstremalne postaci choroby takie jak *ultra-rapid cycling* (naprzemiennie fazy chorobowe trwające od jednego do kilku dni) i *ultra-ultra-rapid cycling* (zmiany faz chorobowych w ciągu tego samego dnia, co kilka godzin). Ogólnie, CHAD z częstą zmianą faz występuje częściej u kobiet i u osób z II typem CHAD, ale są też dane, które podają, że przebieg ten może występować u osób z I typem CHAD z wczesnym początkiem choroby.

CHAD z częstą zmianą faz stanowi ciężką postać przebiegu choroby, w której występuje również zwiększone ryzyko samobójstwa. Wymaga przeto szczególnego postępowania terapeutycznego, ponieważ monoterapia za pomocą jakiegokolwiek leku normotymicznego jest zwykle skuteczna tylko w około 20% przypadków i brak jest dowodów na przewagę monoterapii jakimkolwiek lekiem normotymicznym (Calabrese i wsp., 2005). Wyjątek może stanowić tutaj lamotrygina w CHAD typu II (patrz dalej).

Dotychczasowe zalecenia i standardy terapii CHAD z częstą zmianą faz

Standardy i zalecenia leczenia zwykle poświęcają miejsce osobne przebiegowi CHAD z częstymi nawrotami, zwłaszcza wyszczególniając leczenie długoterminowe. Ogólna zasada (omawiana we wszystkich standardach) polega na unikaniu leków przeciwdepresyjnych w leczeniu epizodu depresyjnego, ze względu na możliwość indukcji manii i dalszego pogorszenia przebiegu choroby. Może to jednak stanowić ograniczenie możliwości leczenia depresji, w której występuje duże ryzyko samobójstwa. Wiadomo również, że leki przeciwdepresyjne w skojarzeniu z lekami normotymicznymi nie powodują wysokiego ryzyka niekorzystnego wpływu na chorobę. W zaleceniach niemieckich (Möller i Grunze, 2000) leki przeciwdepresyjne nie są przeciwwskazane.

Standardy Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 2002 roku proponują unikanie leków przeciwdepresyjnych, stosowanie walproinianów, lamotryginy oraz litu jako leków pierwszego rzutu, a w przypadku nieskuteczności leczenie skojarzone. Podobnie zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Psychofarmakologicznego podają jako lek I rzutu węglan litu, walproiniany lub lamotryginę, w przypadku nieskuteczności zalecają leczenie skojarzone. Leki przeciwpsychotyczne II generacji są w oby tych standardach zalecane jako leczenie III rzutu wraz ze skojarzonym podawaniem klasycznych leków normotymicznych (American Psychiatric Association, 2002; Goodwin i wsp., 2003).

Polskie standardy z roku 2004 proponują walproiniany jako lek pierwszego rzutu, leczenie skojarzone (walproinian z litem lub walproinian z karbamazepiną) oraz lek przeciwpsychotyczny II generacji jako postępowanie II rzutu (Pużyński i wsp., 2004). Standardy polskie nie uwzględniały lamotryginy, mimo że badania z początku XXI wieku wskazują na możliwość korzystnego działania monoterapii lamotryginą, zwłaszcza u chorych z II typem CHAD (Calabrese i wsp., 2000; Goldberg i wsp., 2008).

Kanadyjskie standardy z roku 2006 proponują węglan litu i walproinian jako lek pierwszego rzutu. W przypadku niepowodzenia zalecają leczenie skojarzone za pomocą tych leków normotymicznych. Lamotrygina (zalecana jako lek pierwszego rzutu w standardach z roku 2005) nie jest obecnie zalecana jako lek w monoterapii, lecz w skojarzeniu z litem lub walproinianami jako postępowanie drugiego rzutu. Jako lek drugiego rzutu proponowana jest także olanzapina. Leki przeciwdepresyjne są przeciwwskazane (Yatham i wsp., 2006).

W ostatnich latach coraz więcej badań dotyczy zastosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z szybką zmianą faz. Choć w monoterapii, żaden z tych środków nie przewyższa skuteczności klasycznych leków normotymicznych, wskazuje się na ich przydatność w leczeniu skojarzonym (Vieta i wsp., 1998, Suppes i wsp., 2005, Langosch i wsp., 2008, Muzina i wsp., 2008).

Ostatnie standardy polskie (Koszevska, 2007) postulują w pierwszej kolejności analizę dotychczasowego leczenia i rozważenie ewentualnego niekorzystnego wpływu dotychczasowego stosowania leków przeciwdepresyjnych, (zwłaszcza trójpierścieniowych) oraz czynników które mogłyby sprzyjać takiemu przebiegowi np. niedoczynność tarczycy (wskazane badanie hormonów i przeciwciał). Leczenie należy zogniskować na leki normotymiczne, a dla oceny skuteczności prowadzić kurację nie krócej niż 6 miesięcy. Chory powinien być monitorowany ze względu na duże ryzyko samobójstwa, zwłaszcza w przypadku nasilenia objawów depresyjnych czy stanu mieszanego. W przypadku konieczności leczenia depresji należy koniecznie prowadzić leczenie skojarzone z lekiem normotymicznym.

Obecne algorytmy oparte są w dużej mierze na tych zaleceniach, po wprowadzeniu drobnych modyfikacji. Postępowaniem I rzutu w przypadku CHAD typu I winno 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 II rzutu w CHAD typu I należy prowadzić leczenie skojarzone inne niż w postępowaniu I rzutu. W przypadku CHAD typu II postępowanie winno być skojarzone: lamotrygina plus lit lub walproinian, lub karbamazepina z węglanem litu. W przypadku nieskuteczności, postępowanie III rzutu powinno uwzględnić dodanie do leczenia skojarzonego klasycznymi lekami normotymicznymi leku przeciwpsychotycznego II generacji (olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny, aripiprazolu). Jako lek ostatniego rzutu uważana jest klozapina, zwłaszcza w CHAD typu I.

Algorytmy postępowania w zakresie farmakologicznego leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz

Kolejność postępowania farmakologicznego w CHAD z szybką zmianą faz przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Postępowanie farmakologiczne w chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz

| | CHAD typu I | CHAD typu II |
|------------------------|---|--|
| Postępowanie I rzutu | Lit + Karbamazepina Lit + Walproinian | Lamotrygina, Lit Walproinian |
| Postępowanie II rzutu | Leczenie skojarzone inne niż w postępowaniu I rzutu | Lamotrygina + Lit Lamotrygina + Walproinian Lit + Karbamazepina |
| Postępowanie III rzutu | Dodanie do leczenia skojarzonego atypowego leku antypsychotycznego (Olanzapina, Risperidon, Kwetiapina, Aripiprazol) Klozapina | Dodanie do leczenia skojarzonego atypowego leku antypsychotycznego (Olanzapina, Risperidon, Kwetiapina, Aripiprazol) |

Uwagi ogólne:

1. Przed rozpoczęciem leczenia celowe jest badanie funkcji tarczycy oraz przeciwciał przeciwciarczycowych i ewentualne podjęcie leczenia substytucyjnego.
2. Generalnie, leki przeciwdepresyjne nie powinny być stosowane, z wyjątkiem stanów nasilonej depresji, kiedy to należy je podawać w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem normotymicznym.
3. Dla lepszego monitorowania przebiegu procesu leczenia zaleca się prowadzenie pacjentowi dzienniczka zmian nastroju i dokonywanie wspólnej oceny co najmniej co 4 tygodnie.
4. Ocena skuteczności leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej za pomocą danego sposobu postępowania powinna być dokonywana co 3-6 miesięcy.
5. W przebiegu leczenia należy pamiętać o właściwej psychoedukacji i psychoterapii podtrzymującej.

5. FARMAKOLOGICZNA PROFILAKTYKA NAWROTÓW ZABURZEŃ AFEKTYWNYCH DWUBIEGUNOWYCH

Janusz Rybakowski

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) ma przebieg nawracający, a prawdo-podobieństwo nawrotu

sięga 100%. Nawroty mogą mieć postać stanów maniakalnych, hipomaniakalnych, mieszanych oraz depresji o różnym nasileniu. Średnio w ciągu życia może wystąpić 5-10 epizodów afektywnych. Choroba może jednak przybrać postać „szybkiej zmiany faz” (*rapid cycling*), kiedy to występuje 4 i więcej nawrotów w ciągu roku. W związku z wysoce nawrotowym przebiegiem choroby najlepszą strategią terapeutyczną jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie postępowania zmierzającego do zapobiegania nawrotom w postaci odpowiedniej farmakoterapii wspomaganej oddziaływaniem psychoterapeutycznym. Wskazaniem do takiego postępowania jest przebycie co najmniej 2 epizodów choroby, z których jeden ma charakter manii lub hipomanii. Niekiedy można rozważyć rozpoczęcie postępowania profilaktycznego już po pierwszym epizodzie maniakalnym.

Celem profilaktyki, rozumianej jako profilaktyka wtórna jest zapobieganie wystąpieniu nowych epizodów i uzyskanie optymalnego funkcjonowania społecznego, zawodowego i rodzinnego. Głównymi lekami stosowanymi w celu profilaktyki farmakologicznej CHAD są leki normotymiczne. Ostatnio zwraca się coraz większą uwagę na znaczenie postępowania psychoterapeutycznego i opracowywane są specyficzne metody takiej psychoterapii dostosowane do potrzeb pacjentów z CHAD.

Lek normotymiczny winien wywierać działanie lecznicze i profilaktyczne w obu biegunach psychopatologicznych. Dla celów niniejszego opracowania można jako kryterium leku normotymicznego zaproponować działanie terapeutyczne w manii/i lub depresji oraz działanie zapobiegające nawrotom manii i/lub depresji i nie powodowanie pogorszenia w żadnym z pozostałych aspektów terapii choroby. Działanie profilaktyczne winno być udokumentowane wynikami badań trwających co najmniej rok. Nie spełniają takiego kryterium typowe leki neuroleptyczne, które są efektywne w leczeniu manii, ale mają działanie depresyjne, jak również leki przeciwdepresyjne, które mogą sprzyjać pojawieniu się epizodów maniakalnych lub hipomaniakalnych. Wychodząc z powyższej definicji, leki normotymiczne możemy podzielić na leki I generacji (sole litu, walproinian i karbamazepina) oraz II generacji (niektóre atypowe leki neuroleptyczne i lamotrygina). Podział generacyjny uzasadniony jest odstępem czasowym około ćwierćwiecza, jaki związany jest z ich wprowadzeniem. Podczas, gdy leki normotymiczne I generacji wprowadzono na przełomie lat 1960. i 1970., o własnościach normotymicznych atypowych leków neuroleptycznych zaczęto mówić od połowy lat 1990., a o lamotryginie – na przełomie stuleci (Rybakowski, 2007).

W profilaktyce farmakologicznej CHAD leki normotymiczne mogą być stosowane w postaci monoterapii.

U około połowy pacjentów tego typu postępowanie nie przynosi jednak optymalnych rezultatów i wymagana jest terapia skojarzona.

Działanie profilaktyczne leków normotymicznych I generacji w CHAD

Sole litu

Lit w celach profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej stosuje się od pierwszej połowy lat 1960. W ostatnim dziesięcioleciu ukazały się dwie meta-analizy skuteczności profilaktycznej litu. Geddes i wsp. (2004) stwierdzili, że względne ryzyko wystąpienia nawrotu na kuracji litem w porównaniu z placebo wynosiło 0,65, a dla nawrotu manii i depresji odpowiednio 0,62 i 0,72. W analizie przeprowadzonej przez Nivoli i wsp. (2010) wykazano istotną skuteczność profilaktyczną litu w zapobieganiu stanom maniakalnym i umiarkowaną w odniesieniu do stanów depresyjnych. Monoterapia litem była nieco mniej skuteczna niż olanzapiną w zapobieganiu stanom maniakalnym i nieco mniej skuteczna niż lamotryginą w zapobieganiu stanom depresyjnym.

Działanie profilaktyczne monoterapii litem powodujące całkowite ustanie ekspresji choroby ma miejsce u 1/3 leczonych chorych, tzw. excellent lithium responders (Grof, 2010), u których występuje „klasyczna” forma choroby, z umiarkowaną częstością epizodów i bezobjawowymi okresami remisji między epizodami. Badania własne, którymi objęto osoby rozpoczynające profilaktykę litem w latach 1970. lub 1980., u których okres obserwacji wynosił 10 lat, nie wykazały zmiany odsetka excellent lithium responders w obu dekadach (Rybakowski i wsp., 2001). W ośrodku poznańskim długoterminową profilaktykę litem prowadzi się od początku lat 1970. i kilkadziesiąt osób ma ponad 20-letni okres takiej profilaktyki.

Istotnym elementem klinicznym długoterminowego podawania litu, jest jego działanie zapobiegające zachowaniom samobójczym. Działanie to zmniejsza pięciokrotnie ryzyko popełnienia samobójstwa (Baldessarini i wsp., 2006). Nie stwierdzono istotnego związku między skutecznością profilaktyczną litu zapobiegającą nawrotom epizodów afektywnych a jego efektem przeciwsamobójczym (Müller-Oerlinghausen i wsp., 1992).

Walproinian

Profilaktyczne działanie walproinianu w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykazano na przełomie lat 1960. i 1970. Badania polskie, w których stosowano amid kwasu waproinowego (walpromid), wykonywane w latach 1980. wykazały korzystne działanie

profilaktyczne tego leku u większości chorych, u których uprzednio stosowano profilaktykę litem, lepsze w odniesieniu do epizodów maniакаlnych niż depresyjnych (Pużyński i Kłosiewicz, 1984).

W ostatnich latach nastąpił w naszym kraju istotny wzrost stosowania walproinianu w celach profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej przy jednoczesnym spadku stosowania litu. Wyniki opublikowanego ostatnio porównawczego badania BALANCE (2010) wskazują jednak na większą skuteczność profilaktycznego stosowania litu. W badaniu tym porównywano skuteczność profilaktyczną monoterapii walproinianem, monoterapii litem i kombinacji obu leków przez okres 2 lat u 330 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (po 110 w każdej grupie). Nawrót choroby wystąpił u 54% pacjentów stosujących leczenie skojarzone, u 59% otrzymujących lit i u 69% otrzymujących walproinian.

Karbamazepina

Profilaktyczne działanie karbamazepiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej po raz pierwszy wykazano w początku lat 1970. Natomiast największe badanie porównawcze skuteczności profilaktycznej karbamazepiny i litu wykonali autorzy niemieccy w końcu lat 1990. (Greil i wsp., 1998), w ramach badania randomizowanego obejmującego 171 chorych i prowadzonego przez okres 2,5 roku. W badaniu tym stwierdzono lepszy efekt profilaktyczny litu u pacjentów z klasyczną postacią choroby, natomiast większą skuteczność karbamazepiny u pacjentów w postaciach atypowych. Meta-analiza wykonana przez Davisa i wsp. (1999), w której oceniano 10 badań porównujących karbamazepinę z litem stosowanych przez okres 1-3 lat nie wykazała istotnych różnic w częstości nawrotów.

Wyniki badań nad lekami normotymicznymi I generacji wskazują, że jako lek pierwszego rzutu do profilaktyki nawrotów afektywnych, lit w postaci monoterapii winien być stosowany w „klasycznych” postaciach choroby, podczas gdy walproinian lub karbamazepina w chorobie afektywnej dwubiegunowej z cechami atypowości, m.in. stanami mieszanymi, objawami schizofrenopodobnymi, cechami organicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, oraz uzależnieniu od substancji psychoaktywnych.

Działanie profilaktyczne leków normotymicznych II generacji w CHAD

Atypowe leki neuroleptyczne

Na możliwość normotymicznego działania atypowych leków neuroleptycznych zwrócono po raz pierw-

szy uwagę w połowie lat 1990., w kontekście obserwacji długoterminowego działania klozapiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii (Zarate, 1995). W kolejnych latach działanie profilaktyczne zapobiegające nawrotom w CHAD udokumentowane badaniem trwającym przez co najmniej rok wykazano w odniesieniu do olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu. Istnieje realna szansa refundacji stosowania tych leków w CHAD w naszym kraju, co pozwoli na postępowanie terapeutyczne w tej chorobie zgodne z najnowszymi standardami.

Klozapina

Doświadczenia z długoterminowym stosowaniem klozapiny dotyczą głównie ciężkich i lekoopornych przypadków choroby afektywnej dwubiegunowej i psychozy schizofrenii. Mimo braku badań kontrolowanych, klozapina uważana jest za lek bardzo przydatny w profilaktyce takich zaburzeń, stosowana zarówno jako monoterapia, jak i w skojarzeniu z lekami normotymicznymi I generacji. Ze względu na ograniczenia w stosowaniu klozapiny związane z możliwością objawów ubocznych (np. leukopenii), lek ten zalecany jest głównie do długotrwałego podawania w lekoopornych postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza tych, w których występują nasilone objawy psychotyczne.

Olanzapina

W odniesieniu do olanzapiny wykonano szereg kontrolowanych badań skuteczności profilaktycznej monoterapii tym lekiem w chorobie afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z placebo oraz z lekami normotymicznymi I generacji, jak również badano skuteczność terapii kombinacji olanzapiny z litem lub walproinianem. Skuteczność profilaktyczna monoterapii olanzapiną jest bezsporna i ma miejsce bardziej w odniesieniu do stanów maniакаlnych niż depresyjnych (Tohen i wsp., 2006). W badaniu porównawczym olanzapiny i litu odsetek nawrotów manii był istotnie niższy w przypadku olanzapiny (Tohen i wsp., 2005). Stwierdzono również lepszy efekt profilaktyczny po dodaniu olanzapiny do monoterapii litem lub walproinianem (Tohen i wsp., 2004).

Kwetiapina

Badania kontrolowane skuteczności profilaktycznej monoterapii kwetiapiną w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykazują jej znaczną efektywność zarówno dla zapobiegania nawrotom epizodów maniакаlnych, jak i depresyjnych (Ketter i wsp., 2010). Stwierdzono również lepszy efekt profilaktyczny po dodaniu kwetiapiny do monoterapii litem lub walproinianem (Suppes i wsp., 2009).

Aripiprazol

Jedyne badanie kontrolowane skuteczności profilaktycznej monoterapii aripiprazolem w chorobie afektywnej dwubiegunowej wskazuje na jej efektywność w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych (Keck i wsp., 2007). Stwierdzono również lepszy efekt profilaktyczny po dodaniu aripiprazolu do monoterapii litem lub walproinianem (Vieta i wsp., 2010). Wydaje się, że na obecnym etapie w zakresie profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej aripiprazol może być rekomendowany głównie do terapii kombinowanej (np. połączenie z lekiem normotymicznym I generacji w przypadku nasilonej tendencji do zaburzeń metabolicznych).

Lamotrygina

Ten lek przeciwpadaczkowy został wprowadzony do profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej dopiero na początku XXI wieku. Lamotryginę uważa się za szczególny rodzaj leku normotymicznego (*mood-stabilizer from below*), ponieważ lepiej zapobiega wystąpieniu epizodów depresyjnych niż maniakalnych (Ketter i wsp., 2002). Ostatnie kontrolowane badania porównujące skuteczność lamotriginy i litu wykazały, że lamotrygina lepiej zapobiega wystąpieniu epizodów depresji, podczas gdy lit – manii i hipomanii (Goodwin i wsp., 2004). Wstępne badania wskazują na możliwość dobrego efektu monoterapii lamotryginą w CHAD typu II z szybką zmianą faz (Calabrese i wsp., 2000).

Passmore i wsp. (2003) porównywali cechy kliniczne pacjentów wykazujących dobre działanie profilaktyczne lamotriginy bądź litu. Okazało się, że w pierwszej grupie byli chorzy o przebiegu przewlekłym lub z szybką zmianą faz, u których często współwystępowały zaburzenia lękowe i nadużywanie substancji psychoaktywnych, a w rodzinach choroba schizofrenia, depresja nawracająca i zaburzenia lękowe.

Leczenie skojarzone w profilaktyce nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej

Doświadczenia uzyskane z grupą tzw. excellent lithium responders, stanowiącą ok. 1/3 populacji leczonych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, wskazują, że za pomocą monoterapii lekiem normotymicznym optymalnego efektu można spodziewać się u ok. 1/3 chorych. Prawdopodobnie odsetek ten dotyczy również pozostałych leków normotymicznych, choć charakterystyka kliniczna „excellent responders” może być w każdym przypadku różna (patrz przykład lamotriginy). Oznacza to,

że u ponad połowy pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową optymalny efekt terapeutyczny można uzyskać za pomocą leczenia skojarzonego przy zastosowaniu dwóch leków normotymicznych I generacji (lit, karbamazepina, walproinian) lub skojarzeniu leku normotymicznego I generacji z atypowym lekiem neuroleptycznym czy lamotryginą. U pacjentów z CHAD I z częstą zmianą faz terapia kombinowana za pomocą dwóch leków normotymicznych wskazana jest od początku leczenia (patrz rozdział).

Wyniki badań wskazują, że stosowanie dwóch leków normotymicznych jest lepsze pod względem skuteczności profilaktycznej niż każdego z nich. W badaniu, które przeprowadzili Denicoff i wsp. (1997) porównywano lit, karbamazepinę oraz leczenie skojarzone tymi lekami przez okres 3 lat. Okres remisji do wystąpienia epizodu afektywnego wynosił odpowiednio 90 dni, 66 dni i 179 dni, a odsetek popraw u chorych z postacią z częstą zmianą faz wynosił odpowiednio 28%, 19% i 56%. W badaniu BALANCE (2010) porównywano lit, walproinian oraz leczenie skojarzone tymi lekami przez okres 2 lat. Nawrót choroby wystąpił u 59% pacjentów otrzymujących lit, u 69% otrzymujących walproinian oraz u 54% stosujących leczenie skojarzone.

W odniesieniu do wszystkich 3 atypowych leków przeciwpsychotycznych o własnościach normotymicznych (olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu) wykazano, że ich dodanie do monoterapii litem lub walproinianem powoduje istotnie większy efekt profilaktyczny (Tohen i wsp., 2004; Suppes i wsp., 2009; Vieta i wsp., 2010). Altamura i wsp. (2008) oceniali zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej za pomocą monoterapii lekami normotymicznymi oraz kombinacji kwetiapiny z litem lub walproinianem, stosowanych przez okres 4 lat. Odsetki pacjentów z całkowitym efektem profilaktycznym były następujące: lit 46%, walproinian 33%, kwetiapina 29%, lamotrygina 42%, lit+kwetiapina 80%, walproinian+kwetiapina 78%.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych w profilaktyce CHAD

Większość rekomendacji zaleca stosowanie leków przeciwdepresyjnych zwłaszcza w CHAD I razem z lekami normotymicznymi, a po ustąpieniu epizodu depresyjnego ich odstawienie dla zapobieżenia wystąpienia manii lub choroby z częstą zmianą faz. Wykazano jednak, że u 20% chorych (których cech klinicznych jak dotąd nie udało się zidentyfikować), odstawienie leków przeciwdepresyjnych związane jest z nawrotem depresji, a kontynuacja tych leków nie powoduje zwiększenia ryzyka wystąpienia manii (Post i wsp., 2003).

Algorytmy postępowania w zakresie farmakologicznej profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej

Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

Propozycje wyboru leku/leków dla stosowania profilaktycznego w poszczególnych postaciach CHAD I przedstawiono w tabeli 1.

W klasycznej postaci choroby afektywnej dwubiegunowej (średnia częstość epizodów manii i depresji, wyraźne okresy bezobjawowej remisji między epizodami, brak objawów wskazujących na patologię OUN) lekiem z wyboru pozostają sole litu. W wypadku braku optymalnego efektu po roku stosowania można zaproponować leczenie kombinowane za pomocą litu z drugiego leku normotymicznego I lub II generacji.

W postaci choroby z dominującymi epizodami maniakalnymi można po przebytych epizodzie maniakalnym rozpocząć profilaktykę za pomocą olanzapiny. W przypadku nieoptymalnego efektu wskazane jest skojarzenie olanzapiny z jednym z leków normotymicznych I generacji. W wypadku korzystnego efektu takiego skojarzenia, ale pojawienia się objawów ubocznych olanzapiny (np. przyrost wagi) można zamiast olanzapiny wprowadzić kwetiapinę lub aripiprazol.

W postaci choroby z dominującymi epizodami depresyjnymi można po przebytych epizodzie depresyjnym rozpocząć podawanie lamotryginy lub kwetiapiny. W przypadku nieoptymalnego efektu wskazane jest skojarzenie lamotryginy lub kwetiapiny z którymś z leków normotymicznych I generacji, najlepiej z litem, lub stosowanie kombinacji lamotryginy i kwetiapiny.

W postaci choroby afektywnej z cechami atypowości (stany mieszane, występowanie urojeń niezgodnych z nastrojem, współchorobowość zaburzeń lękowych) jako leki pierwszego rzutu wskazane są leki przeciwdrgawkowe (walproinian, karbamazepina). W przypadku niepełnego efektu można dodać lit lub atypowe leki neuroleptyczne.

W chorobie z szybką zmianą faz monoterapia jest nieskuteczna i można rozpocząć od kombinacji 2 leków normotymicznych I generacji, najczęściej stosowane jest skojarzenie litu z walproinianami lub karbamazepiną. W przypadku niepełnego efektu można dodać jako trzeci lek normotymiczny II generacji.

W CHAD lekoopornej lekiem z wyboru jest klozapina jako monoterapia, do której można dodać w wypadku niepełnego efektu któryś z leków normotymicznych I generacji.

Choroba afektywna dwubiegunowa typu II

Propozycje wyboru leku/leków dla stosowania profilaktycznego w poszczególnych postaciach CHAD I przedstawiono w tabeli 2.

W klasycznej postaci choroby lekiem z wyboru pozostają sole litu, które można skojarzyć z innym lekiem normotymicznym I generacji. Podobnie, jak w CHAD I, w atypowej postaci choroby w pierwszym rzucie wskazana jest karbamazepina lub walproinian, do których można dodać lit w razie nieoptymalnego efektu.

Istnieją zachęcające doświadczenia co do stosowania lamotryginy jako monoterapii w CHAD II z szybką zmianą faz. W przypadku niepełnego efektu wskazane jest dodanie leku normotymicznego I generacji, w pierwszej

Tabela 1. Leki zalecane w postępowaniu profilaktycznym w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I

| Typ choroby | Monoterapia | Leczenie skojarzone |
|-----------------------|----------------------------|--|
| Klasyczny | Lit | + Karbamazepina/walproinian lub + atypowy lek neuroleptyczny lub + lamotrygina |
| Z dominującą manią | Olanzapina | + Lek normotymiczny I generacji |
| Z dominującą depresją | Lamotrygina lub kwetiapina | + Lek normotymiczny I generacji (gł. lit) lub lamotrygina+ kwetiapina |
| Atypowy | Karbamazepina/walproinian | + Lit lub + atypowy lek neuroleptyczny |
| Z szybką zmianą faz | – | Lit + karbamazepina/walproinian ++ lek normotymiczny II generacji |
| Lekooporny | Klozapina | + Lek normotymiczny I generacji |

Tabela 2. Leki zalecane w postępowaniu profilaktycznym w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II

| Typ choroby | Monoterapia | Leczenie skojarzone |
|---------------------|---------------------------|--|
| Klasyczny | Lit | + Karbamazepina/walproinian |
| Atypowy | Karbamazepina/walproinian | + Lit |
| Z szybką zmianą faz | Lamotrygina | + Lek normotymiczny I generacji (gł.lit) ++ atypowy lek przeciwpsychotyczny |

kolejności soli litu. W dalszej kolejności można dodać jako trzeci lek atypowy lek przeciwpsychotyczny.

Czynniki wyboru leku dla profilaktyki farmakologicznej CHAD

Przy wyborze leku dla profilaktyki farmakologicznej, oprócz postaci choroby warto brać pod uwagę czynniki wymienione poniżej. Jeżeli zalecany lek uwzględniający dany czynnik nie jest stosowany jako monoterapia, to wtedy zaleca się dodanie go do stosowanego leku normotymicznego, jako składnika leczenia kombinowanego. Jeżeli zalecany lek nie wchodzi w skład stosowanego leczenia kombinowanego, to wtedy zaleca się zamianę jednego z tych składników (np. zamiana olanzapiny na aripirazol w przypadku znacznego przyrostu wagi).

1. Zachowania samobójcze – jedynym lekiem o potwierdzonym działaniu na zachowania samobójcze jest lit.
2. Zmiany strukturalne mózgu w badaniu TK i NMR, nieprawidłowy zapis EEG – wskazane są leki p/drgawkowe I lub II generacji.
3. Występowanie stanów mieszanych – najlepsze działanie wykazują leki p/drgawkowe (walproiany, karbamazepina) oraz atypowe leki neuroleptyczne.
4. Nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych – korzystne działanie u pacjentów z takimi zaburzeniami wykazują leki przeciwdrgawkowe (I i II generacji) oraz niektóre atypowe leki neuroleptyczne (klozapina, kwetiapina).
5. Przyrost masy ciała: z pośród leków normotymicznych I generacji najbardziej obojętna dla przyrostu masy ciała jest karbamazepina, a wśród leków II generacji aripirazol i lamotrygina.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML i wsp. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J. Affect. Disord.* 1998; 50, 175-186.
2. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd i wsp.: Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. *Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients.* Postgrad Med. 2001;1-86.
3. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, i wsp.: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54:915-22.
4. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet.* 2005;365:1961-70.
5. Alillaire JF, Hantouche EG, Bechter D i wsp.: Frequence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une etude multicentrique francaise: EPIDEP. *L'Encephale.* 2001, 27, 149-158.
6. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B i wsp. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of bipolar disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008; 110: 135-141.
7. Altshuler LL, Post RM, Helleman 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;70:450-7.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-789.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists.* *Obstetr Gynecol* 2007; 110: 1179-1198.
10. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *American Psychiatric Association:* 2007.
11. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). Washington, DC, APA, 2000
12. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Third Edition, October 2010
13. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am. J. Psychiatry* 2002, 159 (suppl. 4), 1-50.
14. American Psychiatric Association: The Practice of Electroconvulsive Therapy: recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association), Second Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001
15. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L: Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25:1099-1104
16. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F i wsp.: The HCL-32: Toward a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88:217-33.
17. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143-151.
18. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M i wsp. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study. *CNS Spectr* 2008; 13: 780-787.
19. BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM i wsp. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385-395.
20. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P i wsp. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium-treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625-639.
21. Baldwin RC, Anderson D, Black S. i wsp.: Guideline for the management of late-life depression in primary care *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 829-838.
22. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL i wsp. *Rapid cycling bipolar disorder – diagnostic concepts.* *Bipolar Disord* 2008; 153-162.
23. Bauer M, Whybrow PC, Angst J i wsp., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2002, 3, 5-43
24. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, i wsp.: The World Federation Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of unipolar depressive disorders, part II: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 69-86.

25. Bauer M, Bschor T, Pfenig A i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 67-104.
26. Bauer M, Bschor T, Pfennig A i wsp. WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, 8(2), 67-104
27. Bazire S: Psychotropic Drug Directory . HealthComm, 2010
28. Benazzi F. Challenging the unipolar-bipolar division: does mixed depression bridge the gap? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 97-103.
29. Berman RM, Marcus RN, Swanink R i wsp.: The efficacy and safety of aripiprazol as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68, 843-853
30. Bhagwagar Z, Goodwin GM: The role of lithium in the treatment of bipolar depression. *Clin Neurosci Res.* 2002, 2, 222-227.
31. Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B i wsp. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med.* 1997; 27:71-80.
32. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 404-409.
33. Bowden C, Gogus A, Grunze H i wsp. A 12-week, open randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 254-262.
34. Browne G, Steiner M, Roberts J i wsp.: Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002; 68:317-330
35. Bruce ML Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry.* 2002;52:175-84.
36. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-352.
37. Calabrese J, Shelton MD, Rapport D i wsp. A 20-month double-blind, maintenance trial of lithium vs divalproex in rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2152-2161.
38. Calabrese J, Suppes T, Bowden C.L., Sachs G.S., Swann A.C., McElroy S.L.: A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, 841-850.
39. Calabrese JR, Huffman RF, White RL i wsp.: Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results from five double blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008;10:323-33.
40. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W i wsp: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression *Am J Psychiatry*, 2005, 162, 1351-1360
41. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-1819.
42. Cipriani A, Barbui C: Review: antidepressant plus antipsychotic increases clinical response rates in psychotic depression. *Evid Based Ment Health*, 2007, 10(1), 10
43. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i wsp. :Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009, 379, 746-758.
44. Cooper-Kazaz R, Lerer B: Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11, 685-699
45. Coppen A. Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl 9): 52-56.
46. Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F i wsp. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intra-ocular pressure. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6:293-310.
47. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30:83-90
48. Cruz N, Vieta E, Comes M i wsp. Rapid cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 1068-1075.
49. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D i wsp. : Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo and duloxetine – controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2009,70, 526-529
50. Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 406-417.
51. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470-478.
52. Dew MA, Whyte EM, Lenze EJ.: Recovery from major depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry.* 2007;164:892-9.
53. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
54. Djulus J, Koren G, Einarson TR i wsp. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1280-1284.
55. Dolder C, Nelson M, Stump A. Pharmacological and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs Aging.* 2010;27:625-40
56. Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M i wsp.: Risk factors of treatment resistance in major depression., *J Affect Disord* 2010, 126, 268-271
57. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 31-42.
58. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs*, 2006; 20: 187-198.
59. Edwards KR, Sackellares JC, Vuong A, i wsp. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: a efficacy. Results of open-label studies of lamo- double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 28-36
60. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009;15:183-92
61. Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;10:148-54.
62. Evans DL: Bipolar disorder: diagnostic challenges and treatment considerations. *J Clin. Psychiatry.* 2006, 61, suppl. 13, 26-31.
63. Even C, Schröder CM, Friedman S i wsp. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2008; 108:11-23.
64. Fava M, Schmidt ME, Zhang S, i wsp.: Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom* 2002; 71:195-199
65. Fiske A., Wetherell JL, Gatz M.: Depression in Older Adults *Annu Rev Clin Psychol.* 2009; 5: 363-389.
66. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD i wsp.: Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:47-53.
67. Franchini L, Gasperini M, Perez J, i wsp.: Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depres-

- sive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 229-32.
68. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM i wsp. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093-9.
69. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM i wsp. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord.* 1993; 27: 139-45.
70. Freemantle N, Anderson IM, Young P: Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry*, 2000, 177, 292-302
71. Furukawa T, Streiner DL, Young LT: Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Update Software, Oxford, 2001
72. Gallo JJ, Rabins PV. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *Am Fam Physician.* 1999; 60:820-6.
73. Galvão-de Almeida A, Guindalini C, i wsp.: Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression? A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010; 32:401-5
74. Geddes JR, Burgess S, Kawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-222.
75. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa i wsp.: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003; 361: 653-61.
76. Gentile S: Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2006; 8: 207-220.
77. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, i wsp.: Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7: 1-28.
78. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY i wsp.: Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2004;161:163-165.
79. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord.* 2008 Dec;10(8):957-68
80. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM i wsp.: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, 2004, 161, 1537-1547.
81. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM i wsp.: Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002;288:701-9
82. Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA. Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2005;7(5):225-30.
83. Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR i wsp. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 125-130.
84. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL 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.
85. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD i wsp.: The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry.* 2005;162:656-662.
86. 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.
87. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR i wsp. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
88. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverly C, Walters S: Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modeling studies. *Health Technol Assess.* 2005, 9, 1-156.
89. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 455-460.
90. Grof P Sixty years of lithium responders. 2010. *Neuropsychobiology* 62: 8-16.
91. Grunze H, Kasper S, Goodwin G i wsp. WFSBP Task on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 2003, 4, 5-13.
92. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM i wsp. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 85-116.
93. Grunze H, Vieta E, Goodwin G i wsp. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorder: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010, 11, 81-109.
94. Hajek T, Hahn M, Slaney C i wsp. *Rapid cycling bipolar disorders in primary and tertiary care treated patients. Bipolar Disord* 2008; 10: 495-502.
95. Hansen R, Gaynes B, Thieda P i wsp.: Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv.* 2008;59:1121-30.
96. Harden CL, Lazar RM, Pick LH, i wsp.: A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1129-34,
97. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL i wsp: Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry,* 2000, 157, 1873-5
98. Hughes S, Cohen D. A systematic review of long-term studies of drug treated and non-drug treated depression. *J Affect Disord.* 2009;118:9-18
99. International Classification of Diseases. Tenth Edition. ICD-10. Classification of mental and behavioral Disorders. World Health Organization, Geneva, 1992.
100. Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS i wsp. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 88: 1480-1491.
101. Keller, M.B., Trivedi, M.H., Thase, M.E., i wsp.: The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68, 1246-1256.
102. Kellner CH, Knapp R, Husain MM i wsp.: Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2010;196:226-34
103. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME: *Treating Depression Effectively. Applying Clinical Guideline.* Martin Dunitz Informa UK, 2007
104. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P i wsp.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord.* 2009;117 Suppl 1:S44-53.
105. Ketter T, Calabrese J.R.: Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: A new nomenclature. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 146-151.

106. Ketter TA, Brooks JO, Hoblyn JC i wsp. Long-term effectiveness of quetiapine in bipolar disorder in a clinical setting. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 921-929.
107. Kiejna A, Pawlowski T, Dudek D i wsp. : The utility of Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar diathesis in treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2010, 124, 270-274.
108. Kiejna A, Rymaszewska J, Hadryś T i wsp.: Występowanie cech dwubiegunowości u osób z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi – ogólnopolskie, wieloośrodkowe badanie uni-DEP-BI. *Psychiatr Pol* 2005, 39, 951-962
109. Kok R. M., Heeren, T. J. Nolen, W. A. Continuing Treatment of Depression in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blinded Randomized Controlled Trials With Antidepressants *Am. J. Geriatric Psychiatry*. 2010 doi: 10.1097/JGP.0b013e3181ec8085
110. Kok RM, van Baarsen C, Nolen WA i wsp.: Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:1299-303
111. Kok RM, Vink D, Heeren TJ, Nolen WA. Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment-resistant depression in the elderly: an open, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:1177-85.
112. Koszewska I. *Choroba afektywna dwubiegunowa o przebiegu z częstymi nawrotami/ częstą zmianą faz (ang. rapid cycling). Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23: 45-46.
113. Koszewska I. Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23: 41-44.
114. Koukopoulos A., Koukopoulos A.: Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr. Clin. North Am. Bipolarity: Beyond classic mania*. 1999, 22, 547-564.
115. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J. Psychiatr. Pract.* 2002;8:270-275
116. Krüger S., Young L.T., Bräunig P.: Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord.* 2005, 3, 205.
117. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, i wsp. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769-73.
118. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM. *Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: A metaanalysis of clinical studies. J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1483-1494.
119. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM i wsp. *Comparison of rapid-cycling and non-rapid cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. Am J Psychiatry* 2005; 162: 1273-1280.
120. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 (Suppl.1): S26-S43.
121. Lambert PA, Cavaz G, Borselli S i wsp. Action neuropsychotrope d'un novel antiepileptique: Le Depamide. *Ann Med Psychol* 1966; 1: 707-710.
122. Landowski J: Niepowodzenia farmakoterapii depresji: Rady praktyczne. W: Kiejna A (red): *Oblicza depresji. Wybrane zagadnienia epidemiologiczne, kliniczne i społeczne*. Medipress, Szwajcaria, 2008, str. 129-160
123. Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC i wsp. *Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 555-560.
124. Lee HC, Lin HC. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord* 2010; 121: 100-105
125. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D i wsp.: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007; 297: 367-379.
126. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, i wsp.: Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association *Circulation*. 2008;118:1768-75.
127. Lima MS, Moncrieff J. A comparison of drugs versus placebo for the treatment of dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD001130.
128. Łojko D, Rybakowski J: L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *J Affect Disord*, 2007, 103, 253-256
129. Łojko D, Rybakowski JK, Dudek D i wsp.: Hypomania Check List (HCL-32) – kwestionariusz objawów hipomanii: charakterystyka i zastosowanie. *Psychiatr Pol* 2010, 44: 39-46
130. Luijendijk HJ, van den Berg JF, Dekker MJ i wsp.: Incidence and recurrence of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:1394-401
131. Mahli GS, Adams D, Porter R i wsp.: Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119 (suppl. 439): 8-26
132. Mahli GS, Adams D, Lampe L i wsp. : Clinical recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 119 (suppl. 439): 27-46.
133. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR i wsp.: Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:267-275.
134. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH i wsp.: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28, 156-165
135. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL i wsp.: A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. *J Affect Disord* 2005; 89:167-175
136. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V i wsp. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45:651-60
137. Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, et al. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 397-401.
138. Mazza M, Martini A, Scoppetta M, i wsp. : Effect of levetiracetam on depression and anxiety in adult epileptic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (2): 539-43
139. Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:406-13
140. Modrego PJ. Depression in Alzheimer's Disease. *Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. J Alzheimers Dis*. 2010 Aug 6.
141. Müller-Oerlinghausen B, Müser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992; 25: 261-270.
142. Musselman D, Lawson D, Gumnick J i wsp.: Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon- α . *N Engl J Med* 2001; 344:961-966
143. Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM i wsp. *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: 679-687.
144. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM i wsp.: Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1097-104.
145. National Institute for Clinical Excellence: Depression: Management of depression in primary and secondary care. *Clinical Guideline 23*. London, NICE, 2004

146. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:558-67
147. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. 2010. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 62: 27-35.
148. O'Connor C M, Jiang W, Kuchibhatla M i wsp.: Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure: Results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692 - 699.
149. O'Connor MK, Knapp R, Husain M i wsp.: The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:382-390
150. O'Connor DW, Gardner B, Eppingstall B, i wsp.: . Cognition in elderly patients receiving unilateral and bilateral electroconvulsive therapy: a prospective, naturalistic comparison. *J Affect Disord*. 2010 ;124:235-40
151. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S i wsp. Comparison of antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1976; 66: 211-217.
152. Oshika T. Ocular adverse effects of neuropsychiatric agents. Incidence and management. *Drug Safety*. 1995;12:256-63.
153. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S I i wsp.: Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J. ECT* 2004 ; 20: 13-20.
154. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M: Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medication for treatment resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68, 826-831
155. Papakostas, G.I., Perlis, R.H., Seifert, C i wsp.: Antidepressant dose reduction and the risk of relapse in major depressive disorder. *Psychother.Psychosom*. 2007; 76, 266-270.
156. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C i wsp. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord*. 2003; 5: 110-114.
157. Paykel ES. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 20: 1-6.
158. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA i wsp. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin. Psychiatry*, 2006, 67, 1747-1753.
159. Perugi G., Akiskal H.S., Micheli C I i wsp. *J. Affect. Disord*. 1997, 43, 169-180.
160. Pezawas L, Angst J, Kasper S. Recurrent brief depression revisited. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 63-70.
161. Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1493-501
162. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 139-156.
163. Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye A i wsp. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord*. 2003; 6: 396-406.
164. Pużyński S, Kalinowski A, Koszewska I i wsp. Zasady leczenia nawracających zaburzeń afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2004; 20, 5-46.
165. Pużyński S, Klosiewicz L. Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 1984; 6: 115-121.
166. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 2005.
167. Pużyński S: Postępowanie w depresji lekoopornej. W: Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J, i wsp.: Standardy leczenia chorób afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2007, 1(7)
168. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL i wsp.: A double-blind, placebo controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003; 44:216-221
169. Reynolds CF III, Dew MA, Pollock BG i wsp.: Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354:1130-1138.
170. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs*. 2010;24:501-26.
171. Rogóż Z, Dziedzicka – Wasylewska M, Daniel W A, Wójcikowski J i wsp. : Effects of joint administration of imipramine and amantadine in patients with drug – resistant unipolar depression. *Polish Journal of Pharmacology*, 2004, 56, 735-742
172. Rush A, George M, Sackeim H i wsp.: Vagus nerve stimulation (VNS™) for treatment-resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:276-286
173. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR i wsp.: Bupropion SR, sertraline or venlafaxine XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, 354, 1231-1242
174. Rush, A.J., Marangell, L.B., Sackeim, H.A.: Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 347-354.
175. Rybakowski J K, Angst J, Dudek D i wsp. : Polish version of the Hipomania Checklist (HCL-3) scale: the results in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010, 260, 139-144
176. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J i wsp. Standardy leczenia chorób afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23: 6-61.
177. Rybakowski J, Kiejna A, Nawacka-Pawlaczyk D i wsp.: Obraz kliniczny i leczenie kolejnych epizodów depresji: wyniki wielośrodkowego badania. *Psychiatr Pol*. 2003; 37: 419-31.
178. Rybakowski J, Suwalska A, Łojko D i wsp: Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J Affect Disord*, 2005, 84, 141-147
179. Rybakowski J. *Oblicza choroby maniako-depresyjnej*. Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2008.
180. Rybakowski J: *Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1995
181. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M i wsp. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63-67.
182. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
183. Rybakowski JK: Moclobemide in pregnancy. *Pharmacopsychiatry*, 2001; 34: 82-83
184. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR i wsp.: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356:1711-1722.
185. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R I i wsp.: The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:244-254
186. Sackeim, H.A., George, M.S.: Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 522-534.
187. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C i wsp.: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:368-77
188. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A i wsp.: Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med*. 2008;38:651-61
189. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H; WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimu-

- lation Treatments in Psychiatry World J Biol Psychiatry. 2010;11:2-18
190. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S i wsp. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from The STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 370-377.
 191. Schramm T, Lawford B, Macdonald G i wsp.: Sertraline treatment of interferon- α -induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000; 173:359-361
 192. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39:65-75.
 193. Siwek M, Dudek D, Rybakowski J i wsp.: Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju – charakterystyka i zastosowanie. *Psychiatr Pol* 2009, 43, 287-299
 194. Siwek M, Dudek D, Paul IA i wsp. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord.*, 2009, 118, 187-195
 195. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW i wsp.: Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:873-84.
 196. Smith LA, Cornelius V, Warnock A i wsp. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9: 551-560.
 197. Sockalingam S, Abbey SE. Managing depression during hepatitis C treatment. *Can J Psychiatry.* 2009;54:614-25
 198. Solomon DA, Keller MB, Leon AC: Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2000, 157 (2), 229-233
 199. Spinelli M, Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 555-562
 200. Steffens DC, Skoog I, Norton MC i wsp.: Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:601-607.
 201. Strzyżewski W, Rybakowski J, Chłopocka-Woźniak M i wsp. Kłozapina w leczeniu stanów maniakałnych. *Psychiatr Pol* 1981; 15: 331-332.
 202. Suppes T, Brown E, Schuh LM I wsp. *Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance in remission: post hoc analyses of 47-week data.* *J Affect Disord* 2005; 89: 69-77.
 203. Suppes T, Vieta E, Liu S i wsp. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 476-488.
 204. Swann A.C., Bowden C.L., Morris D.: Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 37-42.
 205. Taylor D, Paton C, Kerwin R: Przewodnik psychofarmakologii. *Via Medica*, Gdańsk, 2008.
 206. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O i wsp.: randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine and fluoxetine in treatment resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68, 224-236
 207. Thase ME: Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 (suppl 18), 3-7
 208. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL i wsp. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*, 2002, 159, 1011-1017.
 209. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL et al. Relapse prevention in bipolar disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337-345.
 210. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Orlinghausen BM i wsp. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month randomized double-blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-1290.
 211. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL i wsp. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The olanzapine HGGW Study Group. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 841-849.
 212. Tohen M, Vieta E, Calabrese J i wsp. : Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60:1079-1088.
 213. Tohen M, Vieta E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord* 2009; 11 (Suppl.2), 45-54.
 214. Tohen MF, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke H, Risser R i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247-256.
 215. Trevino K, McClintock SM, Husain MM.: A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. *J ECT.* 2010;26:186-95.
 216. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR i wsp.: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006, 163, 28-40
 217. Vieta E, Gasto C, Colom F i wsp. *Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone.* *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 172-174.
 218. Vieta E, Owen R, Baudelet C i wsp. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1485-1496.
 219. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S i wsp. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2102-2104.
 220. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW i wsp.: Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. *J Consult Clin Psychol.* 2007;75(3):475-488.
 221. Ward S, Wisner KL. Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *J Midwif Womens Health* 2007; 52: 3-13.
 222. Wiart L, Petit H, Joseph PA i wsp.: Fluoxetine in early post-stroke depression a double blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829-1832.
 223. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ i wsp. : Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression. Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2006, 188, 410-415
 224. Wisner K, Perel J, Wheeler S. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1541-1542
 225. Woroń J, Siwek M. Interakcje leków normotymicznych. Cz.I – karbamazepina i okskarbazepina. *Medycyna Praktyczna Psychiatria* 2010; 01: 73-77.
 226. Woroń J, Siwek M: Interakcje wybranych leków przeciwdepresyjnych. *Medycyna Praktyczna Psychiatria*, 2009, 6, 102-106
 227. Wuerth DW, Finkelstein SH, Ciarica J.: Identification and treatment of depression in a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. *Am Kidney Dis* 2001; 37:1011-7
 228. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721-739.

229. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225-255.
230. Yonkers KA, Wisner KL, Steward DE i wsp. : The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 403-413.
231. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z i wsp. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-620.
232. Zarate CA. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108-112.