

Praca pogładowa

Review

JOANNA RYMASZEWSKA

Terapia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w chorobach przewlekłych

Therapy of bipolar disorder in chronic diseases

Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

STRESZCZENIE

U osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (choroba afektywna dwubiegunowa, CHAD) częściej występują przewlekłe schorzenia somatyczne. Wyższa jest w tej populacji śmiertelność w porównaniu do osób zdrowych. U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi o dwubiegunowym charakterze opisuje się częstsze występowanie m.in. nadciśnienia, hiperlipidemii, wirusowego zapalenia wątroby typu C, cukrzycy typu II, choroby niedokrwiennej serca. Częstsze współwystępowanie chorób somatycznych jest spowodowane szeregiem czynników zależnych od pacjenta, choroby i stosowanego leczenia. Obecność choroby somatycznej ogranicza możliwości stosowania leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych czy przeciwpsychotycznych.

W oparciu o doniesienia naukowe w pracy omówiono ograniczenia co do stosowania leków normotymicznych klasycznych i tzw. drugiej generacji oraz leków przeciwdepresyjnych w najczęstszych chorobach przewlekłych, takich jak choroby układu krążenia, cukrzyca i inne zaburzenia metaboliczne, niewydolność wątroby, nerek, padaczka, jaskra.

Świadomość tych ograniczeń i uwzględnianie ich w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u osób ze schorzeniami somatycznymi ustrzeże przed niepowodzeniami terapeutycznymi.

ABSTRACT

People who suffer from bipolar affective disorder are also more commonly afflicted with chronic somatic conditions. Higher mortality is observed in this population compared to healthy subjects. In patients with bipolar disorder a more frequent occurrence of such conditions as hypertension, hyperlipidemia, hepatitis C, type II diabetes and coronary heart disease is noticed. High somatic comorbidity is due to a number of factors, depending on the patient, the disease itself and the treatment used. The presence of a somatic disease restricts the use of antidepressants, mood stabilizers and antipsychotics. Based on the research available, the author discusses some restrictions regarding the use of classic and second-generation mood stabilizers and antidepressants in the most common chronic diseases, such as cardiovascular disease, diabetes and other metabolic disorders, liver failure, kidney, epilepsy and glaucoma. The awareness of these limitations allows us to incorporate them in the treatment of bipolar disorder in somatically ill patients, which is a safeguard against therapeutic failure.

Słowa kluczowe: zaburzenie afektywne dwubiegunowe, choroby przewlekłe, leczenie wieloma lekami

Key words: bipolar disorder, chronic disease, polypharmacy

WSPÓŁWYSTĘPOWANIE

Schorzenia somatyczne częściej współwystępują u osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

(choroba afektywna dwubiegunowa, CHAD). Wyższa jest w tej populacji śmiertelność w porównaniu do osób zdrowych. Szczególnie dotyczy to takich schorzeń, jak choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, schorzenia

układu oddechowego, infekcje czy otyłość. Wskaźniki śmiertelności z naturalnych przyczyn są od 35 proc. do 2,5 raza wyższe u osób z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu do populacji ogólnej. Wiodącą przyczyną zgonów jest choroba niedokrwienna serca (Crump i wsp. 2013; Roshanaei-Moghaddam, Katon 2009). Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej, takie jak nadwaga i otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie, insulinooporność, gorsza tolerancja glukozy, są częste u osób z CHAD. Występowanie u tych chorych zespołu metabolicznego i cukrzycy typu II jest dwukrotnie częstsze niż w populacji ogólnej (McIntyre i wsp. 2005). Badania wskazują, że osoby z CHAD mają większy apetyt w okresie eutymii (McLaren, Marangell 2004). Otyłość jest częstsza u osób z CHAD, a ilość epizodów depresyjnych koreluje z nadwagą (BMI 25–29 kg/m²) oraz otyłością (BMI ≥30 kg/m²) (Fagiolini i wsp. 2002).

W badaniu Cassidy i wsp. z 1999 r. (n = 345, 20–74 lata) potwierdzono trzykrotnie częstsze występowanie cukrzycy u chorych z CHAD niż w populacji ogólnej (9,9% vs 3,4%) (Cassidy i wsp. 1999). W dużym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych depresja współwystępowała z 14 kategoriami schorzeń, w tym szczególnie z chorobami układu pokarmowego, oddechowego, udarami, schorzeniami układu ruchu, chorobą Parkinsona i otyłością (Nuyen i wsp. 2006). Rozpowszechnienie cukrzycy wśród osób z depresją sięga 9%, a w wypadku badań z zastosowaniem narzędzi samooceny wskaźniki sięgają aż 26% (Musselman i wsp. 2003). Co więcej, mimo wątpliwości co do bezpośredniej i prostej zależności pomiędzy depresją a nowotworami, obserwuje się immunosupresję, która może prowadzić do większej skłonności do nowotworów (Leucht, Fountoulakis 2006). W innych badaniach potwierdzono, iż u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi o dwubiegunowym charakterze opisuje się częstsze występowanie nadciśnienia, hiperlipidemii, wirusowego zapalenia wątroby typu C, cukrzycy typu II, choroby niedokrwiennej serca (Kilbourne 2005, Newcomer 2006).

Jednym z największych populacyjnych badań ostatnich lat jest analiza autorów kanadyjskich oparta na danych z Canadian Community Health Survey, gdzie zbierano informacje od 36 984 osób. Oceniano obecność schorzeń somatycznych u osób z potwierdzonym wystąpieniem w ciągu życia epizodu manii (2,4%) oraz ich konsekwencje dla pracy zawodowej, życia osobistego, związane z opieką medyczną i stosowanym leczeniem. Wśród osób z CHAD obserwowano statystycznie istotnie wyższe – w stosunku do osób bez epizodu manii w ciągu życia – wskaź-

niki występowania zespołu przewlekłego zmęczenia (3,8% vs 1,1%), migreny (24,8% vs 10,3%), astmy (15,9% vs 8,3%), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – POChP (7,9% vs 3,1%) oraz choroby wrzodowej żołądka (10,8% vs 3,9%) i, co ciekawe, odwrotne wskaźniki w przypadku nadciśnienia (10,4% vs 14,9%). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zakresie chorób tarczycy, serca, cukrzycy, fibromyalgii oraz nowotworów. Występowanie schorzeń somatycznych u osób z CHAD (informacje od samych badanych) wiązało się z kolei z gorszym przebiegiem CHAD, zmniejszeniem aktywności zawodowej, wzrostem odsetka rencistów i częstości korzystania z opieki zdrowotnej (McIntyre 2006).

W najnowszym, opublikowanym w 2013 r., badaniu Crump i wsp. oceniali w latach 2003–2009 współwystępowanie schorzeń somatycznych i przyczyny zgonów u osób z chorobą dwubiegunową (6618 osób w populacji szwedzkiej liczącej ponad 6,5 mln osób dorosłych). Okazało się, iż kobiety i mężczyźni z chorobą afektywną dwubiegunową umierali odpowiednio 9 i 8,5 roku wcześniej niż kobiety i mężczyźni w populacji ogólnej. Pacjenci z CHAD częściej chorowali na chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę, POChP, infekcje i zapalenia płuc, niezamierzone urazy oraz samobójstwa. Kobiety z CHAD były bardziej narażone na wystąpienie choroby nowotworowej. Ryzyko samobójstwa było 10 razy wyższe u kobiet i 8 razy wyższe u mężczyzn z CHAD w stosunku do populacji ogólnej (Crump i wsp. 2013).

Częstsze współwystępowanie chorób somatycznych jest spowodowane szeregiem czynników zależnych od pacjenta, choroby i stosowanego leczenia. Niewątpliwie wśród nich można wymienić rzadsze korzystanie z opieki medycznej, niestosowanie się do zaleceń lekarskich, objawy uboczne stosowanych leków psychotropowych, niekorzystne nałogi i ryzykowne zachowania oraz nieregularny tryb życia odmienny w epizodach (hipo)manii i depresji (spadek aktywności fizycznej, niekontrolowana dieta etc.) (Rymaszewska 2013).

UKŁAD KRĄŻENIA

Choroby układu krążenia u pacjenta z CHAD ograniczają możliwości wyboru leków normotymicznych, w tym karbamazepiny (ryzyko nasilenia nadciśnienia), okskarbamazepiny oraz litu (nasilenie bradykardii, spłaszczenie załamka T, miopatie), a także klozapiny z uwagi na ryzyko pogłębienia tachykardii, a jednocześnie ortostatycznych spadków ciśnienia, wydłużania odcinka QTc oraz ryzyka

kardiomiopatii zapalenia mięśnia sercowego po jej stosowaniu (Bazire 2009). Najbezpieczniejszymi lekami z tej grupy są dla układu krążenia kwetiapina oraz aripiprazol (niosące jednak ryzyko spadków ciśnienia), następnie olanzapina, która z kolei, poza ortostatycznymi spadkami ciśnienia, może być przyczyną wzrostu poziomu trójglicerydów. Aripiprazol może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych. Stąd u osób ze skłonnością do spadków ciśnienia tętniczego należy uwzględnić wpływ leków normotymizujących klasycznych oraz drugiej generacji (przeciwpyschotycznych) na ten parametr. Spadki ciśnienia tętniczego są najczęściej przemijające, a także zależne od dawki oraz stosowanego leczenia skojarzonego. U większości chorych rozwija się tolerancja względem hipotensyjnego działania leków. Hipotonia może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zawrotów głowy, zaburzeń widzenia, upośledzenia funkcji poznawczych, a omdlenia niosą za sobą ryzyko upadków, złamań i innych urazów. Hipotonię obserwuje się u 2/3 osób stosujących klozapinę, nieco mniejsze ryzyko jest w przypadku kwetiapiny, olanzapiny, risperidonu, amisulpridu, sertindolu, a najmniejsze – aripiprazolu i ziprasidonu.

Wskaźnik QTc (ang. *rate corrected QT*) oznacza wyliczony i skorygowany względem częstości rytmu serca (>450 ms) odcinek QT. Najwyższe ryzyko wydłużania odcinka QTc wiąże się z przyjmowaniem kwetiapiny, sertindolu i ziprasidonu. Wykazano, że sertindol ma powinowactwo do kanałów potasowych komórek mięśnia sercowego, stąd możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca i wydłużania odcinka QT. Nieco mniej ryzykowne jest stosowanie klozapiny, olanzapiny, risperidonu i amisulpridu, natomiast najbezpieczniejsze – aripiprazolu. Ryzykowne jest stosowanie leków przeciwpyschotycznych wydłużających odcinek QTc z innymi lekami mającymi takie właściwości (moksyflokscyna, niektóre leki przeciwartymiczne, wazodylatacyjne, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, antybiotyki makrolidowe i fluorochinolonowe, ketokonazol, leki przeciwhistaminowe). Wydłużaniu QTc i groźnym jego konsekwencjom sprzyjają: występowanie innych schorzeń serca (niewydolność serca, choroba wieńcowa, kardiomiopatia, bradykardia, bloki), rodzinie występujące wydłużone QTc, wolny metabolizm, niewydolność nerek lub wątroby, starszy wiek, niedożywienie, alkoholizm, hipokaliemia, hipomagnezemia (Rymaszewska 2012).

Ziprasidon powoduje uzależnione od dawki wydłużenie odcinka QTc, więc jest przeciwwskazany u chorych z tym problemem, po zawale i w niewydolności serca. Z drugiej strony – co zauważono na pod-

stawie krótkiej obserwacji – ziprasidon powodował spadek trójglicerydów i cholesterolu. Pozostałe leki normotymiczne (gabapentyna, pregabalina, lamotrigina, topiramata, walproiniany) są stosunkowo bezpieczne. Nie zaleca się stosowania litu w wypadku ciężkiej niewydolności serca. Leki przeciwnadciśnieniowe, takie jak diuretyczne, szczególnie tiazydowe, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści wapnia, mogą podwyższać poziom litu w surowicy.

Przy obecnej szerokiej ofercie leków przeciwdepresyjnych sięganie po klasyczne leki przeciwdepresyjne u chorych ze schorzeniami układu krążenia wymaga uzasadnienia, np. lekoopornością czy występowaniem zaburzeń afektywnych o ciężkim przebiegu. TLPD wywołują u większości chorych ortostatyczne spadki ciśnienia oraz mogą być przyczyną arytmii, wydłużenia odcinka QTc, stałego przyspieszenia akcji serca u osób z chorobą niedokrwienną serca, zmniejszając zmienność rytmu serca. Amitryptylina może czynić nieskutecznymi leki przeciwnadciśnieniowe, w tym klonidynę. Podwyższone ryzyko w chorobach serca występuje przy stosowaniu wenlafaksyny (wzrost ciśnienia przy dawkach powyżej 200 mg/dobę) oraz moklobemidu, a także reboksetyny i bupropionu (tachykardia i ortostatyczne spadki ciśnienia). Rejestrowano przypadki przyspieszenia akcji serca po reboksetynie, tachykardię *torsade de points* po doksepinie oraz tachykardię i wydłużenie odcinka QT po trazodonie. Hipotonię najczęściej nasilają klasyczne leki przeciwdepresyjne, moklobemid i mirtazapina, rzadziej – fluwoksamina, paroksetyna i citalopram. W związku z tym w schorzeniach układu krążenia za najbezpieczniejsze można uznać agomelatynę, mianserynę, mirtazapinę oraz SSRI (poza paroksetyną, która może zwiększać poziom LDL do 11%). Co więcej, stosowanie SSRI (szczególnie dobrze przebadane citalopram i sertralina) u osób z niestabilną chorobą niedokrwienną serca oraz świeżo po zawale wiąże się z poprawą stanu psychofizycznego, jakości życia i może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania incydentów wieńcowych oraz śmiertelności (Rymaszewska 2013).

ZABURZENIA METABOLICZNE

Patofizjologiczne podstawy zespołu metabolicznego są złożone, a wśród nich należy wymienić zaburzenia rytmów biologicznych, zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, a w konsekwencji wystąpienie hyperkortyzolemii oraz zaburzenia

funkcji immunologicznych. Prowadzenie niezdrowego trybu życia (brak ruchu, nieprawidłowa dieta, nałogi, nieregularność lub brak wizyt lekarskich) skutkuje cukrzycą, otyłością, POChP itp. Istnieje prawdopodobnie wspólny patomechanizm hipertroglucydemii, insulinooporności i hiperinsulinemii. Badania nad działaniem leków przeciwpsychotycznych wskazują na związek pomiędzy wzrostem trójglicerydów a glikemią i insulinemią oraz między stężeniem całkowitego cholesterolu w surowicy krwi a glikemią (Bazire 2009). Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych celem normalizacji nastroju, szczególnie olanzapiny i kłozapiny, wiąże się z rozwojem zespołu metabolicznego. Nieco mniejsze ryzyko związane jest ze stosowaniem kwetiapiny, następnie risperidonu, a najmniejsze z aripiprazolem i ziprasidonem.

Spośród klasycznych leków normotymicznych pochodne kwasu walproinowego mogą mieć niekorzystne działanie z uwagi na zwalnianie metabolizmu insuliny poprzez inhibicję enzymów wątrobowych, a jednocześnie działanie stymulujące na jej sekrecję i wzrost insuliny na czczo. Karbamazepina prawdopodobnie nie ma znaczącego wpływu na gospodarkę węglowodanową – w przeciwieństwie do litu, który wykazuje pośrednie działanie przeciwcukrzycowe. Lit działa podobnie do insuliny w zakresie transportu glukozy do komórek mięśni i tkanki tłuszczowej oraz aktywuje syntezę glikogenu.

Występowanie u pacjenta choroby somatycznej może powodować ograniczone możliwości stosowania leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych czy przeciwpsychotycznych w zaburzeniu afektywnym dwubiegowym.

ZABURZENIA PROLAKTYNY

U osób, u których występuje hiperprolaktynemia, niewskazane jest stosowanie amisulprydu, olanzapiny, risperidonu, sulpirydu, kłozapiny, ziprasidonu czy kwetiapiny, natomiast aripiprazol i sertindol nie wpływają na poziom prolaktyny (Bazire 2009). Spośród leków przeciwdepresyjnych nasilają wydzielanie prolaktyny moklobemid, mianseryna i paroksetyna, mniej ryzykowne są pozostałe leki z grupy SSRI. Sertralina wyróżnia się spośród nich pobudzającym działaniem na układ dopaminergiczny (hamowanie transportera dopaminy), co powoduje, że jako jedyny lek z grupy SSRI nie wpływa na zwiększenie sekrecji prolaktyny.

CUKRZYCA

Związki cukrzycy z depresją są znane. W depresji występuje przejściowy hyperinsulinizm, insulinooporność oraz nietolerancja glukozy, która może się utrwalić mimo ustąpienia epizodu depresyjnego (Everson-Rose i wsp. 2004). Przeciwwskazana w wypadku cukrzycy jest olanzapina z uwagi na wysokie ryzyko wzrostu poziomu glukozy oraz wzrostu masy ciała, a także zwiększenia poziomu trójglicerydów i cholesterolu, wzrostu poziomu insuliny oraz leptyny podczas jej stosowania. Nieznacznie mniejsze ryzyko związane jest z kłozapiną, mniejsze z kwetiapiną, a najmniejsze z risperidonem, aripiprazolem i ziprasidonem. Topiramata i pochodne kwasu walproinowego nie są wskazane w cukrzycy, natomiast pozostałe klasyczne leki normotymiczne, lit i karbamazepina oraz oksykarmazepina, gabapentyna, lamotrygina nie niosą istotnego ryzyka w tym schorzeniu.

Należy pamiętać, że niebezpiecznym dla życia powikłaniem nieleczonej lub rozregulowanej cukrzycy jest kwasica metaboliczna. Klasyczne jej objawy to symptomy gastryczne (nudności, bóle brzucha, wymioty), poliuria, polidypsja, odwodnienie, spadek masy ciała, duszność, przyspieszony oddech, różnego stopnia zaburzenia świadomości.

Spośród leków przeciwdepresyjnych trójcykliczne mogą zwiększać poziom glukozy nawet do 150%, często występuje też przyrost masy ciała. TLPD i moklobemid mogą zaburzać metabolizm glukozy. Mianseryna i mirtazapina podobnie zwiększają ryzyko nadwagi, a bupropion w badaniach na zwierzętach zwiększał ryzyko wystąpienia cukrzycy typu II. Z kolei agomelatyna, moklobemid, SSRI i trazodon są bezpieczne, podobnie jak wenlafaksyna i duloksetyna, które dodatkowo są skuteczne w bólu neuropatycznym często towarzyszącym pacjentom z cukrzycą. Natomiast przy stosowaniu SSRI u osób z cukrzycą trzeba pamiętać, że mogą one (fluwoksamina, paroksetyna, sertralina etc.), z uwagi na hamowanie metabolizmu doustnych leków przeciwcukrzycowych, nasilać efekt hipoglikemizujący.

Porównywano wpływ stosowania przez 4 miesiące sertraliny (50–100 mg/dobę) i agomelatyny (25–50 mg/dobę) u osób z depresją i cukrzycą typu II na parametry gospodarki węglowodanowej. Stwierdzono, że mimo braku zmian w masie ciała badanych i glikemii, stężenie HbA1c było niższe w grupie agomelatyny w porównaniu do sertraliny (7,2% vs 7,6%) (Karaikos i wsp. 2013).

SCHORZENIA WĄTROBY

Schorzenia wątroby są obarczone prostą zależnością wobec niemal wszystkich leków psychotropowych – im bardziej zaawansowana niewydolność narządu, tym gorszy metabolizm leku i wyższe ryzyko toksyczności oraz wystąpienia objawów niepożądanych. W związku z tym dawki leków w większości powinny być zmniejszone, a rozpoczynać kurację należy od niższych dawek i powoli, stopniowo zwiększać, monitorując enzymy wątrobowe, początkowo co tydzień. W zaawansowanej niewydolności powinno się unikać leków wywołujących senność i zaparcia (Rymaszewska 2013).

W łagodnej i umiarkowanej niewydolności wątroby aripiprazol i ziprasidon nie wymagają redukcji dawek, natomiast klozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon i sertindol wymagają zmniejszenia dawki dobowej. W zaawansowanej niewydolności wątroby klozapina jest przeciwwskazana, podobnie jak walproinian, z uwagi na ich hepatotoksyczność. Te ostatnie mogą być stosowane w wypadku zapalenia wątroby typu B, ale funkcje narządu muszą być często i systematycznie monitorowane. Lamotrigina wymaga wolniejszego wprowadzania leku u chorych z niewydolnością wątroby i redukcji dawek o 50% w umiarkowanej, a o 75% w zaawansowanym stopniu niewydolności. Z kolei karbamazepina i topiramatu są stosunkowo bezpieczne. Powikłania po karbamazepinie występują stosunkowo rzadko, ale powinna ona być stosowana z ostrożnością. Topiramatu nie jest intensywnie metabolizowany i w większości (60%) wydalany w niezmienionej formie przez nerki, dzięki czemu nie wymaga zmniejszenia ilości przyjmowanego leku.

Leki z grupy SSRI w większości nie wymagają zmiany dawek w niewydolności wątroby, ale wzrost enzymów wątrobowych obserwowano przykładowo u 0,5% pacjentów przyjmujących fluoksetynę, 0,8% – sertralinę. Dlatego też fluoksetyna powinna być stosowana w wypadku uszkodzenia funkcji wątroby bardzo ostrożnie, a dawka początkowa obniżona, gdyż jej okres półtrwania wydłuża się w takich przypadkach znacznie (w marskości poalkoholowej nawet trzykrotnie).

Duloksetyna nie jest zalecana w przypadku niewydolności wątroby, u nadużywających alkoholu. Stosowanie klasycznych leków przeciwdepresyjnych i bupropionu wymaga ostrożności i redukcji dawek. Agomelatyna, która może podwyższać enzymy wątrobowe, nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, takimi jak marskość wątroby (włóknienie w wątrobie) lub czynna choroba wątroby.

SCHORZENIA NEREK

Niewydolność nerek zwiększa ryzyko akumulacji leków, które rośnie wraz ze stopniem niewydolności, stąd częściej mogą być obserwowane objawy hipotenzji ortostatycznej, senność, zmęczenie świadomości. Należy uważać na działanie cholinolityczne stosowanych leków oraz te leki, które są wydalane przez nerki. Dawki amisulprydu oraz risperidonu powinny być zmniejszone o 50–75%, podobnie klozapiny (przeciwwskazana w zaawansowanej niewydolności nerek), olanzapiny i kwetiapiny, czego nie wymaga stosowanie aripiprazolu, sertindolu ani ziprasidonu (jedynie 1% wydalany przez nerki i nie jest eliminowany podczas hemodializy). U pacjentów hemodializowanych z kolei poziom risperidonu obniża się co wymaga korekty dawki dobowej. Umiarkowane ryzyko w niewydolności nerek niesie stosowanie karbamazepiny, lamotriginy oraz topiramatu z niewielką, 25-procentową, redukcją dawki w ostrej niewydolności. W dniach dializy jest wymagana 50-procentowa suplementacja dawki dobowej topiramatu. Niewskazane są w niewydolności nerek gabapentyna, okskarbamazepina oraz walproinian. Te ostatnie są wydalane głównie z moczem i wymagają redukcji dawki. Gabapentyna, lamotrigina i topiramatu są usuwane podczas hemodializy, dlatego może zaistnieć potrzeba zwiększenia ich dawki dobowej u chorych dializowanych.

W wypadku leków przeciwdepresyjnych (klasycznych, bupropionu) wskazane jest zredukowanie dawki o 25–50%, w zależności od stopnia niewydolności narządu. Dawka fluoksetyny, mimo wydalania przez nerki, nie musi być zredukowana w ich niewydolności, ale jej stosowanie wiąże się z wyższym ryzykiem stosowania głównie z uwagi na ryzyko kumulacji i długi okres półtrwania. Podobnie wenlafaksyna nie jest zalecana z uwagi na istotny spadek jej klirensu i konieczność redukcji dawki o 50% niezależnie od zaawansowania niewydolności nerek. U pacjentów dializowanych kolejna dawka wenlafaksyny nie powinna być podawana do czasu zakończenia dializy. Duloksetyna w łagodnej i umiarkowanej niewydolności może być stosowana bez zmiany dawkowania, natomiast nie jest zalecana w zaawansowanej ani u chorych wymagających dializ. Citalopram, escitalopram, paroksetyna i fluwoksamina wymagają niższych dawek w ostrej lub zaawansowanej niewydolności nerek. Leki z tej grupy, w tym fluoksetyna, sertralina, nie są eliminowane w trakcie hemodializy. Zarówno mirtazapina, jak i reboksetyna wymagają redukcji dawek z uwagi na wzrost poziomu w osoczu w ostrej niewydolności nerek. Bupropion

nie jest wskazany w niewydolności nerek, wymaga obniżenia dawki i częstości podawania. Bezpiecznie i bez zmiany dawkowania mogą być stosowane ponadto agomelatyna, mianseryna, moklobemid, tianeptyna, trazodon.

JASKRA

Jaskrę mogą zaostrzyć lub spowodować jej pierwszy napad, poza klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi, niektóre leki przeciwdepresyjne nowej generacji, a wśród nich citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna oraz topiramid, a z atypowych leków przeciwpsychotycznych – olanzapina. Z umiarkowanym ryzykiem jaskry związane jest stosowanie SSRI, wenlafaksyny, duloksetyny, mirtazapiny oraz karbamazepiny, a spośród leków przeciwpsychotycznych – aripiprazolu, kłozapiny i ziprasidonu. Z mniejszym ryzykiem wiąże się stosowanie risperidonu. Znając czynniki ryzyka jaskry (zaćma, nadwzroczność, niski ciśnienie tętnicze, zimne dłonie i stopy będące objawami zwiększonej kurczliwości naczyń obwodowych oraz rodzinne obciążenie jaskrą), należy skierować pacjenta na kontrolę do okulisty. Niepokojące objawy zgłaszane przez pacjenta, pojawiające się zwykle po 5–24 godzinach po zastosowaniu leku, to: pogorszenie widzenia, kolorowe kręgi wokół przejaśnień, intensywny ból, łzawienie, obrzęk powiek, przekrwienie oczu, wzrost temperatury ciała, nudności i wymioty. W tym wypadku także wskazana jest konsultacja okulisty.

NAPADY PADACZKOWE

W wypadku współwystępowania padaczki z chorobą afektywną dwubiegunową należy pamiętać o działaniu leków przeciwdepresyjnych na próg drgawkowy. Ryzykowne jest stosowanie bupropionu (0,4% ryzyka napadu związanego z dawką), leków przeciwdepresyjnych trójcyklicznych, duloksetyny, wenlafaksyny (0,26%), mianseryny, mirtazapiny, trazodonu. Za stosunkowo bezpieczne w tym schorzeniu uważane są agomelatyna, moklobemid, SSRI (w kolejności od najbezpieczniejszego: citalopram i escitalopram, sertralina, fluoksetyna – 0,2%, fluwoksamina, paroksetyna) oraz tianeptyna. U pacjentów leczonych karbamazepiną należy zawsze uwzględnić jej działanie indukujące enzymy wątrobowe i powodujące zmniejszenie skuteczności leku przeciwdepresyjnego w standardowej dawce (fluoksetyny, fluwoksami-

ny, paroksetyny). Przeciwwskazana w padaczce jest kłozapina (1–4,4% wzrasta ryzyko napadu), niewskazana olanzapina (0,88%), ziprasidon (0,4%), kwetiaapina i sertindol. Za stosunkowo bezpieczne uważane są aripiprazol (0,1%) oraz risperidon (0,3%).

PODSUMOWANIE

Zarówno diagnostyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, jak i prowadzenie terapii zmienia się dynamicznie w ostatnich latach i wymaga stałego uaktualniania wiedzy (Dudek i wsp. 2012, Dudek i wsp. 2013). Niewątpliwie częstsze współwystępowanie z CHAD chorób somatycznych jest spowodowane szeregiem czynników zależnych od pacjenta, od choroby i stosowanego leczenia. Obecność choroby somatycznej ogranicza możliwości stosowania leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych czy przeciwpsychotycznych. Dotyczy to takich chorób przewlekłych, jak choroby układu krążenia, cukrzyca i inne zaburzenia metaboliczne, niewydolność wątroby, nerek, padaczka. Przed podjęciem leczenia należy zawsze przeanalizować możliwe niekorzystne interakcje lekowe (Rymaszewska 2011).

Świadomość tych ograniczeń i uwzględnianie ich w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u osób ze schorzeniami somatycznymi ustrzeże przed niepowodzeniami terapeutycznymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Bazire S. Psychotropic drug inventory 2009. HealthComm Uk Ltd, Tarxien 2009.
2. Cassidy F, Ahearn E, Carrol B. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1417–1420.
3. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder A Swedish National Cohort Study. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70: 931–939.
4. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J. Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne 2012.
5. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J. Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne 2013.
6. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatr* 2002; 63: 528–533.
7. Karaiskos D i wsp. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*, 2013; 67: 257.
8. Kilbourne AM. The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7: 471–477.
9. McIntyre RS. Medical Comorbidity in Bipolar Disorder: Implications for Functional Outcomes and Health Service Utilization *Psychiatric Services* 2006; 57: 1140–1144.

10. Melkersson KL, Hulting AL, Brismar KE. Elevated level of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psych.* 2000; 10: 742–749.
11. Leucht S, Fountoulakis K. Improvement of the physical health of people with mental illness. *Curr Opin Psychiatr* 2006; 19: 411–412.
12. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatr* 2005; 17: 83–93.
13. McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical comorbidities. *Ann Gen Hosp Psychiatr* 2004; 3: 7.
14. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes type 1 and 2: epidemiology, biology and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 317–329.
15. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatr* 2006; 67: e16.
16. Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1274–1284.
17. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 147–156.
18. Rymaszewska J (red.). *Psychiatria – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2011; 234–267.
19. Rymaszewska J. *Leczenie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w chorobach somatycznych*. W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (red.). *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne*. Termedia, Poznań 2013; 135–142.

Autor do korespondencji:

Prof. Joanna Rymaszewska

Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

ul. Pasteura 10, 50-367 Wrocław

tel.: +48 601 982 624

e-mail: Joanna.Rymaszewska@umed.wroc.pl
