

Praca poglądowa Review

WIESŁAW JERZY CUBAŁA

Farmakoterapia zaburzeń lękowych współwystępujących z chorobą afektywną dwubiegunową

The pharmacological treatment of anxiety disorders co-occurring with bipolar disorder

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych Katedry Chorób Psychiczych, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD) charakteryzuje duże zróżnicowanie obrazu klinicznego oraz częste współwystępowanie także innych zaburzeń psychicznych, spośród których na czołowe miejsce wysuwają się zaburzenia lękowe. Współchorobowość ta dotyka około trzech czwartych chorych i stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy.

Leczenie zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD obejmuje metody nefarmakologiczne, ze szczególną rolą psychoedukacji i psychoterapii poznawczo-behawioralnej. Wymaga jednak przede wszystkim właściwego doboru farmakoterapii, co wynika ze swoistej odrębności tej grupy chorych w zakresie reakcji na leczenie normotymiczne, a także wiąże się bezpieczeństwem stosowania leków klasycznie używanych w farmakoterapii zaburzeń lękowych.

Dobierając farmakoterapię w zaburzeniach lękowych współwystępujących z ChAD, należy przede wszystkim ocenić prawidłowość leczenia oraz możliwość modyfikacji w obrębie leków wykazujących działanie normotymiczne. Lekami normotymicznymi z wyboru w monoterapii mogą być: walproinian, kwetiapina, olanzapina oraz lamotrygina. Wyniki badań wskazują, że w tej grupie chorych istnieje większe ryzyko wystąpienia oporności na normotymiczne działanie litu, wskazują także na nieskuteczność litu w leczeniu objawów lękowych. Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny wiąże się z kolei z ryzykiem wywołania niekorzystnego przebiegu ChAD i nie ma odpowiedniej skuteczności terapeutycznej.

Stabilizacja nastroju jest bezwzględnie pierwszorzędowym celem leczenia w wypadku zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD i planując farmakoterapię, należy mieć to na uwadze. W miarę możliwości należy dążyć do prowadzenia leczenia farmakologicznego w oparciu o leki o udowodnionym działaniu normotymicznym.

SUMMARY

Bipolar disorder (BD) is characterised by the high complexity of its symptomatology and frequent co-occurrence of psychiatric disorders. Anxiety disorders are among the most commonly co-occurring psychiatric conditions, and have a negative impact on the course of the disease and its prognosis.

The treatment of anxiety disorders comorbid to BD employs a wide array of non-pharmacological interventions, including psychoeducation and cognitive-behavioural psychotherapy. The choice of an adequate pharmacological approach is crucial in the planning and management of the treatment, as specific concerns regarding its efficacy and safety arise in this subpopulation of patients.

The first line of pharmacological intervention should be focused on the assessment of the adequacy of mood stabilizing treatment. Pseudoresistance to pharmacological agents and their dosing needs to be excluded at the outset. In patients with BD and any other comorbid anxiety disorder, there is evidence of the effective use of valproate, quetiapine, olanzapine, and lamotrigine. There is also mounting evidence for specific lithium resistance in BD patients, with regard to its mood stabilizing properties and the lack of therapeutic impact as such on the accompanying anxiety disorders. The use of antidepressants, particularly selective serotonin reuptake inhibitors, may pose the risk of an induction into a more severe course of bipolar disorder, and has shown poor therapeutic efficacy.

Therefore in patients with comorbid bipolar and anxiety disorders, the initial goals of treatment should aim, above all, at mood stabilization and the selection of thymoleptic agents, which are efficient in the treatment of the co-occurring anxiety disorder.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia lękowe, farmakoterapia, współwystępowanie

Key words: bipolar disorder, anxiety disorders, pharmacotherapy, co-occurrence

Współwystępowanie zaburzeń lękowych z chorobą afektywną dwubiegunową

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem obrazu klinicznego. Różnorodność manifestacji klinicznych zaburzeń nastroju ze spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej dodatkowo komplikuje częste współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych, spośród których na czołowe miejsce wysuwają się zaburzenia lękowe (Grabski 2012; El-Mallakh i Hollifield, 2008; Merikangas i wsp. 2007).

Badania epidemiologiczne wskazują, że w grupie pacjentów ambulatoryjnych z zaburzeniami dwubiegunowymi współwystępowanie zaburzeń lękowych sięga 74,9% (badanie US National Comorbidity Survey – Replication) (Merikangas i wsp. 2007). Badania w populacji polskiej oceniają współchorobowość zaburzeń lękowych w ChAD na poziomie 63% (za: Grabski 2012).

Obecność zaburzeń lękowych w ChAD implikuje określone problemy kliniczne związane z odpowiedzą na leczenie i rokowaniem długoterminowym. W grupie tej obserwuje się (Grabski 2012; Merikangas i wsp. 2007; Provencher i wsp. 2011; Kauer-Sant'Anna i wsp., 2009):

- podwyższone ryzyko zachowań samobójczych,
- gorszą reakcję na farmakoterapię,
- częstszy przebieg z szybką zmianą faz,
- większą liczbę epizodów depresji i mieszanych,
- nasilenie epizodów depresji,
- dłuższy czas potrzebny do uzyskania remisji w trakcie leczenia fazy ostrej,
- skrócenie czasu eutymii,
- zwiększoną chorobowość ogólnomedyczną,
- obniżenie jakości życia,
- pogorszenie funkcjonowania społecznego,
- zwiększone ryzyko używania szkodliwego bądź też uzależnienia od substancji psychoaktywnych,
- wcześniejszy początek choroby.

Pomimo częstego współwystępowania zaburzeń lękowych wraz z ChAD dostępne są jedynie nieliczne wyniki badań klinicznych dotyczących strategii postępowania terapeutycznego w tego rodzaju przypadkach, a większość literatury stanowią opracowania eksperckie.

Strategie leczenia zaburzeń lękowych współwystępujących w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Zaburzenia lękowe współwystępujące z ChAD wykazują dużą różnorodność. Kluczowe dla określenia prawidłowego postępowania leczniczego jest postawienie diagnozy uwzględniającej specyfikę zaburzenia lękowego oraz ocena jego nasilenia i stopnia dysfunkcyjności przez nie powodowane (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Landowski i Cubała 2012).

Szczegółnej uwagi wymagają zwłaszcza zaburzenia lękowe o niewielkim nasileniu, gdyż modyfikacja farmakoterapii z uwagi na zaburzenia lękowe może mieć negatywny wpływ na leczenie ChAD. W wypadku zaburzeń lękowych o niewielkim nasileniu, krótkim czasie trwania oraz obecności stresorów psychospołecznych często dochodzi do samoistnej remisji. Postępowaniem z wyboru jest w tym wypadku wsparcie psychologiczne oraz psychoedukacja. Natomiast w razie dysfunkcyjnego nasilenia zaburzeń lękowych (o długim czasie trwania i z nasilonymi zachowaniami zabezpieczającymi) wymagane jest kompleksowe podejście do leczenia (Provencher i wsp. 2011; Landowski i Cubała 2012).

Właściwa diagnoza ma bardzo duże znaczenie dla skutecznego leczenia zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD. Leczenie powinno uwzględniać preferencje chorego, nasilenie dysfunkcji oraz ciężkość i przewlekłość zaburzenia lękowego, występowanie także innych zaburzeń psychicznych i somatycznych wraz z leczeniem im towarzyszącym, a także dostępność określonych metod.

W terapii osób cierpiących na zaburzenia lękowe istotną rolę odgrywa monitorowanie skuteczności leczenia – przy zastosowaniu narzędzi psychometrycznych specyficznych dla danego zaburzenia, np. Skali Lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Scale – HAM-A) w ocenie zaburzenia lękowego uogólnionego. Pozwala ono dobrać leczenie w oparciu o odpowiedź terapeutyczną oraz umożliwia wprowadzenie ewentualnych modyfikacji w wypadku braku reakcji na leczenie, ponadto jest wskazówką w leczeniu objawów rezydualnych. Pamiętać należy, że specyficz-

ne zaburzenia lękowe obejmują wymiary: poznawczy, emocjonalny, fizjologiczny i behawioralny lęku. Celem leczenia jest uzyskanie pełnej i trwałej remisji objawów zaburzenia lękowego, a także rehabilitacja psychospołeczna. Niezależnie od rodzaju postępowania na każdym etapie leczenia należy systematycznie oceniać efekty leczenia oraz podjąć w tym celu współpracę terapeutyczną w zakresie psychoedukacji dotyczącej ChAD (Provencher i wsp. 2011; Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Landowski i Cudała 2012; Schaffer i wsp. 2012).

Wyróżnić możemy cztery zasadnicze metody terapeutyczne stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych współwystępujących w ChAD:

1. samopomoc (w tym biblioterapię),
2. psychoedukację,
3. psychoterapię,
4. farmakoterapię.

Zastosowanie niefarmakologicznych metod leczenia zaburzeń lękowych współwystępujących z chorobą afektywną dwubiegunową

Samopomoc może być istotnym uzupełnieniem leczenia zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD. Podstawową metodą jest biblioterapia, której odpowiedni dobór oraz ocena efektywności powinny być monitorowane przez profesjonalistę (Landowski i Cudała 2012).

Psychoedukacja stanowi stały element leczenia zaburzeń lękowych oraz ChAD, a jej rola rośnie w wypadku ich współwystępowania. Polega ona na przekazaniu choremu wiedzy o jego chorobie oraz na temat higieny życia psychicznego. Psychoedukacja w zakresie zaburzeń lękowych nierzadko powoduje istotną ich redukcję i wpływa pozytywnie na długoterminowe rokowanie w ChAD (Provencher i wsp. 2011; Grabski i Mączka 2012).

Psychoterapia odgrywa kluczową rolę w leczeniu zaburzeń lękowych. Przy ich współwystępowaniu z ChAD stanowi metodę z wyboru w ich leczeniu, zarówno ze względu na skuteczność metody, jak i bezpieczeństwo jej stosowania (El-Mallakh i Hollifield 2008; Provencher i wsp. 2011). Psychoterapia odgrywa również ważną rolę w leczeniu objawów rezydualnych, opornych na farmakoterapię, które poddają się efektywnej interwencji psychoterapeutycznej (Landowski i Cudała 2012). Wykazano skuteczność psychoterapii poznawczo-behawioralnej (ang. *CBT – cognitive-behavioural therapy*) w zmaganiach z zaburzeniami lękowymi współwystępującymi z ChAD. Badania w tej grupie pacjentów wskazują na dużą skuteczność od-

działywań psychoterapeutycznych w odniesieniu do współwystępujących zaburzeń lękowych również w odniesieniu do farmakoterapii. Interwencje psychoterapeutyczne powodują szybsze ustępowanie objawów oraz efektywną remisją długoterminową (El-Mallakh i Hollifield 2008; Provencher i wsp. 2011). Ważne jest uwzględnienie specyfiki współchorobowości ChAD w trakcie psychoterapii poznawczo-behawioralnej, gdyż wymaga ona modyfikacji protokołu pod kątem zaburzeń nastroju ze szczególnym uwzględnieniem psychoedukacji wspierającej terapię lekami stabilizującymi nastrój (Provencher i wsp. 2011).

Farmakoterapia zaburzeń lękowych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Odrębność farmakoterapii zaburzeń lękowych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Leczenie farmakologiczne zaburzeń lękowych wymaga szczególnej uwagi u chorych z ChAD. Pomimo częstego współwystępowania obu tych schorzeń swoistym problemem utrudniającym dobór farmakoterapii w tej grupie chorych jest brak danych na temat jej skuteczności i bezpieczeństwa. Nieliczne prace w tym zakresie wskazują na problem związany z częstym współwystępowaniem więcej niż jednego zaburzenia lękowego. Badania w zakresie skuteczności farmakoterapii zaburzeń lękowych w ChAD często odnoszą się do działania przeciwłękowego w rozumieniu objawowym, a nie syndromolitycznym (Kauer-Sant'Anna i wsp., 2009), co stanowi ich znaczący mankament.

Dobierając leki, należy na wstępie ocenić prawidłowość leczenia normotymicznego i rozważyć ewentualne modyfikacje w tym zakresie (Kauer-Sant'Anna i wsp., 2009). Czynnikiem wpływającym na decyzje terapeutyczne w odniesieniu do chorych z tej grupy jest jej swoista odrębność w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. Badania kliniczne wskazują, że często występuje oporność na normotymiczne działanie litu oraz nieskuteczność w zwalczaniu objawów lękowych (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Young i wsp. 1993). Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor*), będących leczeniem z wyboru przy braku współwystępujących zaburzeń dwubiegunowych, jest nieuzasadnione w przypadku ich współchorobowości, gdyż może wpływać niekorzystnie na przebieg ChAD i nie wykazuje skuteczności terapeutycznej (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009).

Ogólne wskazówki pomocne w doborze farmakoterapii zaburzeń lękowych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Ustalając rodzaj farmakoterapii w zaburzeniach lękowych w ChAD należy przede wszystkim zwrócić uwagę na leczenie normotymiczne. Weryfikacja sposobu leczenia powinna obejmować: dobór leku, sposób jego stosowania, ocenę stężenia terapeutycznego w osoczu krwi obwodowej w wypadku niektórych leków normotymicznych, omówienie współpracy terapeutycznej mającej na celu uzyskanie eutymii oraz wykrycie ewentualnej pseudolekooporności. Szczególnie w wypadku zaburzeń lękowych o nasileniu podprogowym należy pamiętać, że lęk może stanowić element epizodu afektywnego jako jeden z jego objawów, a uzyskanie remisji ChAD skutkuje ustąpieniem objawów lękowych. W tej grupie chorych zwykle jednak, ze względu na złożoność obrazu klinicznego i trudności terapeutyczne, leczenie odbywa się w oparciu o politerapię. Politerapia powinna obejmować leki o udowodnionej skuteczności terapeutycznej oraz ustalonym profilem bezpieczeństwa w ChAD (Kauer-Sant'Anna i wsp., 2009).

Przy współwystępowaniu zaburzeń lękowych z ChAD klasycznym lekiem normotymicznym z wyboru w wypadku monoterapii jest walproinian (Calabrese i Delucchi 1990; Davis i wsp. 2005). Pomimo braku danych z systematycznych badań klinicznych na temat skuteczności walproinianu w terapii zaburzeń lękowych w przebiegu ChAD istnieją liczne doniesienia wskazujące na jego działanie terapeutyczne w zaburzeniach lękowych. Lek ten jest systematycznie wskazywany w międzynarodowych wytycznych terapeutycznych jako uzasadniony wybór przy omawianej współchorobowości (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009). Badania oparte na podwójnie ślepej próbie z randomizacją i kontrolą placebo wykazały skuteczność walproinianu w redukcji objawów lękowych w przebiegu depresji dwubiegunowej (Davis i wsp. 2005).

Wiele badań dowodzi skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa stosowania wybranych atypowych leków przeciwpsychotycznych w zaburzeniach lękowych współwystępujących z ChAD. Działanie terapeutyczne wykazują: kwetiapina, olanzapina w monoterapii oraz olanzapina w skojarzeniu z litem lub z fluoksetyną (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009). Zastosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych umożliwia również efektywne długookresowe leczenie profilaktyczne w ChAD. Działanie terapeutyczne kwetiapiny stosowanej w postaci monoterapii w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku panicznego oraz zaburzenia lękowego uogólnio-

nego wykazano w badaniu opartym na podwójnie ślepej próbie z randomizacją i kontrolą placebo. Kwetiapina (postać o przedłużonym uwalnianiu) w średniej dawce $186,4 \pm 100,3$ mg/dzień powodowała istotną redukcję objawów zaburzeń lękowych po 8 tygodniach leczenia. Badanie to wskazało również na przewagę terapeutyczną kwetiapiny nad walproinianem i placebo w zakresie redukcji nasilenia objawów lękowych (Sheehan i wsp. 2013). Wyniki eksploracyjne badań z wykorzystaniem skal psychometrycznych BOLDER I i BOLDER II wskazują na przeciwłękowe działanie kwetiapiny (względem objawów lęku występujących w przebiegu depresji dwubiegunowej). Badania te nie oceniały jednak współchorobowości z zaburzeniami lękowymi, a oceniane nasilenie lęku dotyczyło oceny głębokości wymiarów depresji dwubiegunowej. Co istotne, podobny efekt przeciwłękowy zaobserwowano dla dawki 300 mg/dobę oraz 600 mg/dobę (Lydiard i wsp. 2009; Hirschfeld i wsp. 2006). Analogiczne efekty w leczeniu depresji dwubiegunowej wskazują również na skuteczność olanzapiny (dawka 5–20 mg/dobę) oraz olanzapiny w skojarzeniu z fluoksetyną (odpowiednio w dawkach 6–12 mg/dobę i 25–50 mg/dobę) w redukcji objawów lęku w okresie 8 tygodni leczenia (Tohen i wsp. 2007). Badanie interwencyjne przeprowadzone przy użyciu metody podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo, w którym pierwotną miarą oceny była redukcja objawów lęku w przebiegu zaburzenia lękowego uogólnionego lub zaburzenia lękowego z napadami lęku, wykazało brak skuteczności terapeutycznej risperidonu w dawce 0,5–4 mg/dobę w monoterapii po 8 tygodniach leczenia (Sheehan i wsp. 2009; Seo i wsp. 2013).

Zastosowanie lamotriginy w leczeniu zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD wydaje się uzasadnione w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym. Odnotowano skuteczność lamotriginy w ogólnej redukcji objawów lęku oraz w redukcji specyficznych zaburzeń związanych ze stresem pourazowym współwystępującym z ChAD (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Maina i wsp. 2008; Singh i Zarate 2006). Wydaje się, że skuteczność terapeutyczna lamotriginy związana jest z określonym fenotypem ChAD, charakteryzującym się współwystępowaniem zaburzenia lękowego z napadami lęku panicznego oraz szkodliwego używania substancji psychoaktywnych, a także przebiegiem z szybką zmianą faz. Badania porównujące skuteczność terapeutyczną lamotriginy i litu wykazały jej przewagę w tej subpopulacji chorych, którą dodatkowo charakteryzowało większe rozpowszechnienie du-

żej depresji, zaburzenia schizofektywnego oraz zaburzenia lękowego z napadami lęku panicznego stwierdzonego w wywiadzie rodzinnym (Passmore i wsp. 2003).

Wytyczne terapeutyczne oraz nieliczne doniesienia kliniczne wskazują na skuteczność gabapentyny w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym (Schaffer i wsp. 2012; Perugi i wsp. 2002). Skuteczność ta dotyczy głównie zaburzenia lękowego z napadami lęku.

W związku z potencjalnie niższą skutecznością terapeutyczną litu w zakresie działania normotymicznego oraz przeciwłękowego u chorych z zaburzeniami lękowymi w ChAD monoterapia z jego zastosowaniem nie wydaje się uzasadniona (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009). Lit pozostaje lekiem normotymicznym z wyboru w farmakoterapii ChAD. Można jednak sądzić, że skuteczność terapeutyczna litu związana jest z określonym fenotypem ChAD. W wypadku dużego nasilenia specyficznych cech temperamentu afektywnego – lęku i depresji – obserwuje się niższą skuteczność terapeutyczną litu, co koresponduje z obserwacjami klinicznymi obejmującymi pacjentów z ChAD z współwystępującymi zaburzeniami lękowymi (Rybakowski i wsp. 2013). W wypadku chorych z aktywnym zaburzeniem lękowym w stanie eutymii otrzymujących lit, którym podano dodatkowo olanzapinę lub lamotryginę, wykazano efektywną redukcję objawów lękowych. Efekt terapeutyczny olanzapiny i lamotryginy okazał się równoważny po 12 tygodniach terapii, jednak poprawa występowała szybciej w wypadku grupy otrzymującej olanzapinę. Lit stosowany był w stężeniu terapeutycznym, a dawki olanzapiny i lamotryginy wynosiły odpowiednio $7,7 \pm 4,2$ mg/dzień i $96,7 \pm 46,7$ mg/dzień. Badanie miało jednak pilotażowy charakter, dlatego jego wyniki trudno uznać za jednoznacznie przesądzające. Przeprowadzonego je w oparciu o metodę pojedynczej ślepej próby z randomizacją na grupie 47 chorych, jednak bez brak ramienia kontrolnego z placebo (Maina i wsp. 2008).

Doniesienia na temat skuteczności benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych o znacznym nasileniu współwystępujących z ChAD wskazują na użyteczność tej grupy leków. Pamiętać jednak należy, że poza klasycznymi obostrzeniami związanymi z użyciem benzodiazepin odnotowano przypadki epizodów manii indukowanych tymi lekami, w szczególności alprazolamem. Beznodiazepinami z wyboru są tu: klonazepam i lorazepam (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Schaffer i wsp. 2012; Reddy i wsp. 1996; Goodman i Charney 1987).

Istnieją również nieliczne doniesienia wskazujące na efektywność karbamazepiny, topiramatu oraz okskarbamazepiny w redukcji objawów wybranych zaburzeń lękowych (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Schaffer i wsp. 2012; Perugi i Akiskal 2002). W związku z kazuistycznym charakterem tych do niesień nie można zarekomendować wyżej wymienionych leków jako leków z wyboru w terapii zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD.

Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w farmakoterapii zaburzeń lękowych współwystępujących w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz klomipramina są lekami z wyboru w farmakoterapii zaburzeń lękowych. W wypadku współistnienia ChAD ich zastosowanie wiąże się z ryzykiem pogorszenia stanu chorego w następstwie indukcji epizodów hipomanii, manii lub epizodów mieszanych, a także z przejścia w przebieg o szybkiej zmianie faz. Wzrasta również ryzyko zachowań impulsywnych, w szczególności suicydalnych. Stosowanie leków normotymicznych wydaje się częściowo zapobiegać tym niekorzystnym działaniom. Problemem jest jednak wymagany w leczeniu zaburzeń lękowych relatywnie długi okres podawania leków przeciwdepresyjnych, co istotnie przedłuża okres podwyższonego ryzyka związanego z tego typu leczeniem (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Schaffer i wsp. 2012; Himmelhoch 1998).

W wypadku decyzji o włączeniu leku z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny optymalnym wyborem jest paroksetyna (Schaffer i wsp. 2012; Young i wsp. 2000; McElroy i wsp. 2010), która wydaje się efektywnie redukować objawy lękowe w przebiegu depresji dwubiegunowej (McElroy i wsp. 2010) i jest ogólnie efektywna w terapii zaburzeń lękowych (Nemeroff i wsp. 2001; Sachs i wsp. 2007). Jednakże jej zastosowanie w ChAD wiąże się z potwierdzonym klinicznie zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (McElroy i wsp. 2010; Young i wsp. 2010).

Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych w ChAD należy przede wszystkim skontrolować prawidłowość dotychczasowego leczenia normotymicznego oraz rozważyć możliwość zastosowania alternatywnych strategii terapeutycznych.

Wskazówki dotyczące doboru farmakoterapii w wybranych zaburzeniach lękowych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Chorzy z zaburzeniem lękowym z napadami lęku panicznego współwystępującym z ChAD stanowią

20,1% pacjentów z współchorobowością zaburzeń lękowych (Merikangas i wsp. 2007). Metodą leczenia z wyboru w tej grupie jest psychoterapia poznawczo-behawioralna (Provencher i wsp. 2011). W wypadku wyboru leczenia farmakologicznego pierwszym krokiem jest monoterapia walproinianem, a następnie rozważenie leczenia kwetiapiną w dawce 50–300 mg/dobę w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z walproniannem (Sheehan i wsp. 2013) lub lamotryginą (Passmore i wsp. 2003).

Chorzy z zaburzeniem lękowym uogólnionym współwystępującym z ChAD stanowią 29,61% pacjentów z współchorobowością zaburzeń lękowych (Merikangas i wsp. 2007). Preferowaną metodą terapii z wyboru jest psychoterapia poznawczo-behawioralna (Provencher i wsp. 2011). W wypadku wyboru leczenia farmakologicznego pierwszym krokiem jest kwetiapina w monoterapii w dawce 50–300 mg/dobę (Sheehan i wsp. 2013).

Chorzy z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym współwystępującym z ChAD są wyjątkowo wymagającą grupę pacjentów i stanowią 13,6% osób z współchorobowością zaburzeń lękowych (Merikangas i wsp. 2007). Grupę tą charakteryzuje mniej korzystne rokowanie względem pozostałych z dyskutowanych tu rodzajów współchorobowości, co związane jest z wyższym ryzykiem używania szkodliwego czy uzależnienia od substancji psychoaktywnych oraz wyższym ryzykiem samobójstwa. Nie wykazano efektywności żadnego z leków normotymicznych w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Lekiem z wyboru sugerowanym w wytycznych terapeutycznych jest walproinian. Badania naturalistyczne oraz opisy kazuistyczne wskazują, że leczenie farmakologiczne w tej grupie chorych opiera się na leczeniu skojarzonym przy zastosowaniu leku normotymicznego oraz leku SSRI w dawce terapeutycznej dla zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Leczenie takie wymaga stałego monitorowania, gdyż istnieje istotnie zwiększone ryzyko zmiany fazy ChAD z indukcją manii, powodowane stosowaniem leku SSRI. Wydaje się jednak, że przy współchorobowości ChAD z OCD jest ono niższe względem pozostałych współchorobowości w ChAD lub też braku zaburzeń współistniejących (Schaffer i wsp. 2012; Perugi i wsp. 2002).

Brakuje systematycznych danych na temat specyficznych strategii leczenia farmakologicznego w wypadku współchorobowości ChAD z fobią społeczną, fobią prostą, zaburzeniem stresowym pourazowym. W tych wypadkach dobór farmakoterapii musi być wysoce zindywidualizowany (Provencher i wsp. 2011; Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009; Landowski i Cudała 2012; Schaffer i wsp. 2012).

PODSUMOWANIE

Współchorobowość zaburzeń lękowych i ChAD jest wysoka i stanowi istotny problem kliniczny. Brakuje systematycznych badań wskazujących na wybór metod leczenia farmakologicznego w przypadkach współchorobowości specyficznych zaburzeń lękowych, a większość danych pochodzi z eksploracji danych związanych z redukcją lęku w depresji dwubiegunowej lub z opisów kazuistycznych. Planując i prowadząc farmakoterapię zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD, należy pamiętać, że stabilizacja nastroju jest bezwzględnie pierwszorzędnym celem leczenia. W miarę możliwości należy dążyć do prowadzenia leczenia farmakologicznego w oparciu o leki o udowodnionym działaniu normotymicznym. Podsumowanie kluczowych elementów postępowania w leczeniu tej grupy chorych przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Farmakoterapia zaburzeń lękowych współwystępujących z chorobą afektywną dwubiegunową – podstawowe zasady postępowania

- Przed rozpoczęciem terapii należy zweryfikować diagnozę specyficznego zaburzenia lękowego i ocenić ewentualną współchorobowość oraz nasilenie dysfunkcji.
- Przed podjęciem leczenia farmakologicznego należy rozważyć możliwość zastosowania psychoterapii (szczególnie CBT).
- Stabilizacja nastroju jest bezwzględnie pierwszorzędnym celem leczenia.
- Psychoedukacja odgrywa kluczową rolę w leczeniu zaburzeń lękowych współwystępujących z chorobą afektywną dwubiegunową.
- W wypadku zaburzeń lękowych o nasileniu łagodnym, krótkim czasie trwania oraz obecności stresorów psychospołecznych należy leczenie rozpocząć od psychoedukacji oraz wsparcia psychologicznego.
- Lekami rekomendowanymi w leczeniu zaburzeń lękowych współwystępujących z ChAD są: walproinian, kwetiapina, olanzapina oraz lamotrygina.
- Wskazane jest monitorowanie odpowiedzi na leczenie.
- Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz benzodiazepin należy ograniczyć do niezbędnego minimum.

Konflikt interesów

W okresie minionych 3 lat Wiesław Jerzy Cubała pełnił rolę konsultanta, wykładowcy, otrzymał grant badawczy lub kontrakt komercyjny od następujących podmiotów: Adamed, Angelini, AstraZeneca, BMS, Cephalon, GedeonRichter, GSK, GWPharmaceuticals, Lekam, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Sanofi, Servier.

PIŚMIENNICTWO

- Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431–434.
- Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85: 259–266.
- El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q* 2008; 79: 139–150.
- Goodman WK, Charney DS. A case of alprazolam, but not lorazepam, inducing manic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 117–118.
- Grabski B, Mączka G. Psychoedukacja w dwubiegunowych zaburzeniach nastroju. W: *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (red.), Termedia, Poznań, 2012; 237–251.
- Grabski B. Zaburzenia współwystępujące z zaburzeniem dwubiegunowym. W: *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (red.), Termedia, Poznań, 2012; 121–135.
- Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord* 1998; 50: 203–213.
- Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W; BOLDER Study Group. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 355–362.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Vieta E. Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder. *CNS Drugs* 2009; 23: 953–964.
- Landowski J, Cubała WJ. Zaburzenia lękowe i ich farmakoterapia. Termedia, Poznań, 2012.
- Lydiard RB, Culpepper L, Schiöler H, Gustafsson U, Paulsson B. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 215–225.
- Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 609–616.
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M i wsp. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 163–174.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M i wsp. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543–552.
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP i wsp. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906–912.
- 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.
- Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 713–737.
- Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C i wsp. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 584–591.
- Perugi G, Toni C, Frare F, Traverso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1129–1134.
- Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 2011; 133: 371–380.
- Reddy J, Khanna S, Anand U, Banerjee A. Alprazolam-induced hypomania. *Aust N Z J Psychiatry* 1996; 30: 550–552.
- Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicki S, Akiskal KK, Akiskal HH. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013; 145: 187–189.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L i wsp. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1711–1722.
- Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 6–22.
- Seo JS, Jamieson K, Cosgrove V, Gwizdowski IS, Yang H, Sheehan DV i wsp. Characteristics of responders and non-responders to risperidone monotherapy or placebo in co-occurring bipolar disorder and anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 190–196.
- Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, Janavs J, McElroy SL, Amado D i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord* 2013; 145: 83–94.
- Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, Keck PE Jr, Janavs J, Rogers J i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord* 2009; 115: 376–385.
- Singh JB, Zarate CA Jr. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2006; 8: 696–709.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J i wsp. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
- Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D i wsp. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord* 2007; 104: 137–146.
- Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, i wsp. EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 150–162.
- Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and

- non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993; 29: 49–52.
33. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 124–126.

*Adres do korespondencji:
Dr Wiesław Jerzy Cubała
Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7 bud. 25, 80-952 Gdańsk
tel.: +48 58 349 26 50
faks: +48 58 349 27 48
cubala@gumed.edu.pl*
