

IWONA KOSZEWSKA

7. Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

7.1. DEFINICJA

Pojęcie „stany mieszane” dotyczy epizodów chorobowych w przebiegu dwubiegunowych zaburzeń afektywnych (CHAD), podczas których równocześnie występują objawy depresyjne i maniakalne. Kryteria DSM-IV a także ICD-10 zawężają stan mieszany do sytuacji, w których pełen zespół objawów depresyjnych i maniakalnych musi wystąpić przez co najmniej 7 dni (w ICD-10 – 14 dni), aby stan ten uznany został za epizod mieszany. W pojęciu stany mieszane zawiera się zarówno mania z objawami depresyjnymi, jak i depresja z objawami maniakalnymi.

Kryteria DSM-IV (1994) rozpoznawania epizodu mieszanego:

- A. Spełnione są zarówno kryteria epizodu maniakalnego, jak i epizodu dużej depresji (z wyjątkiem czasu trwania) niemal każdego dnia w ciągu przynajmniej jednego tygodnia,
- B. Zaburzenia nastroju są wystarczająco poważne, aby wywołać znaczne zaburzenia funkcjonowania zawodowego, wykonywania aktywności społecznych, nawiązywania relacji z innymi ludźmi, lub też, aby spowodować konieczność hospitalizacji w celu ochrony pacjenta przed uczynieniem krzywdy sobie albo innym osobom, lub też występują objawy psychotyczne.
- C. Występujące objawy nie są bezpośrednim fizjologicznym następstwem przyjmowania substancji chemicznej (np. narkotyku, leku lub innej substancji) lub choroby somatycznej (np. nadczynności tarczycy).

Uwaga: Epizody podobne do mieszanych, które są w oczywisty sposób wywołane biologicznym leczeniem depresji (np. lekami, elektrowstrząsami, fototerapią) nie powinny powodować rozpoznawania choroby afektywnej dwubiegunowej typu I.

W DSM IV tylko chorzy z I typem CHAD spełniają kryteria stanu mieszanego. Badacze tego zagadnienia uważają, że diagnozowanie stanów mieszanych na podstawie DSM IV identyfikuje tylko 5–50% tych stanów afektywnych.

Kryteria ICD-10 (1998) stanów mieszanych (F31.6):

- A. Obecny epizod charakteryzuje się albo współwystępowaniem, albo szybką zmiennością (tj. w ciągu kilku godzin) objawów hipomaniakalnych, maniakalnych i depresyjnych.
- B. Zarówno objawy maniakalne, jak i depresyjne pozostają nasilone przez większość czasu w okresie co najmniej 2 tygodni.
- C. W przeszłości co najmniej jeden dobrze udokumentowany epizod hipomaniakalny lub maniakalny (F30.-), epizod depresyjny (F32.-) lub afektywny mieszany (F38.00).

Zarówno kryteria DSM-IV jak i ICD-10 uważa się za zbyt restrykcyjne (wymagania pełnoobjawowych zespołów). Najbardziej popularne są kryteria pośrednie, w których przyjmuje się wystąpienie dwóch lub trzech objawów fazy przeciwnej w przebiegu epizodu chorobowego.

Stan maniakalny z co najmniej trzema objawami depresyjnymi, nazwany manią mieszaną (manią dysforyczną), występuje najczęściej w przebiegu CHAD typu I. Charakteryzuje się głównie zmęczeniem i niezdecydowaniem towarzyszącym objawom manii. W porównaniu z „czystą” manią częściej występuje u kobiet i u osób z towarzyszącą współchorobowością (zaburzeniami lękowymi, nadużywaniem substancji psychoaktywnych) oraz u osób z temperamentem depresyjnym. Jego występowanie dotyczy 37% chorych z manią (Akiskal i wsp., 1998). Stwierdzono w takich stanach dobrą reakcję na walproinianę (Swann i wsp., 1997). Depresja z towarzyszącymi objawami maniakalnymi (najczęściej agitacją, drażliwością, natłokiem myśli i wielomównością) to tzw. forma depresyjna stanów mieszanych (Koukopoulos i Koukopoulos, 1999). Stwierdzono, że prawie połowa osób z CHAD II ma taki stan, a wśród osób z depresją – 28,5% osób ma co najmniej trzy objawy maniakalne (Perugi i wsp., 1997). Niektórzy uważają depresję agitowaną za szczególną postać depresji. Uważa się, że taki stan mieszany może być wywołany przez leki przeciwdepresyjne (Akiskal i Mallya, 1987). Stany mieszane są rzadko pierwszym epizodem chorobowym (u większości pojawiają się po kilku nawrotach typowych), ich obecność uchodzi za niekorzystny czynnik prognostyczny (przebieg bezremisyjny,

z częstymi nawrotami, ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa).

7.2. LECZENIE

Stany mieszane trudniej leczyć niż klasyczne epizody chorobowe. Nie przeprowadzono do tej pory badań, które wskazywałyby na optymalny sposób leczenia tej podgrupy chorych. Mimo że piśmiennictwo na temat leczenia stanów mieszanych jest kontrowersyjne i niespójne, współczesne standardy leczenia stanów mieszanych są dosyć zgodne i zalecają niestosowanie leków przeciwdepresyjnych (w celu uniknięcia dalszej destabilizacji). Za najwłaściwsze postępowanie uważa się zalecanie leków normotymicznych I generacji (lit, walproiniany karbamazepina), niektórych atypowych leków neuroleptycznych (np. olanzapina, klozapina), lub lamotriginy, traktowanych jako leki normotymiczne II generacji. W sumie leczenie stanu mieszanego przypomina postępowanie terapeutyczne stosowane w manii (Pużyński i wsp., 1998; 2004).

Dowody skuteczności poszczególnych metod terapii są ograniczone z powodu trudności metodologicznych. Uważa się, że postępowanie farmakologiczne jest mniej skuteczne niż w czystych maniach, że rzadko (tylko w 10% przypadków) wystarcza monoterapia, a większe znaczenie przypada leczeniu skojarzonemu (Swann, 1995).

Węglan litu nie jest skuteczny w leczeniu ostrego stanu mieszanego, jego działanie profilaktyczne wymaga dalszych badań. Lek ten, stosowany w stanie mieszanym, redukuje głównie objawy depresyjne, wpływ na objawy maniakalne jest często niewystarczający (Swann i wsp., 1986; 1997).

Na ogół uważa się, że wśród leków normotymicznych leki przeciwdrgawkowe mają większe znaczenie niż węglan litu (Dilsaver i wsp., 1996). Sądzi się, że walproiniany i lamotrigina mają udowodnione działanie zapobiegające przejściu stanu mieszanego w depresję (Goldberg i wsp., 1998; Möller i Nasrallah, 2003; Suppes i wsp., 2005). Wykazano, że lamotrigina zapobiega wystąpieniu depresji bezpośrednio po okresie stanu mieszanego, nie ma jednak wpływu terapeutycznego na sam epizod mieszany, podobnie jak na stan maniakalny (Bowden i wsp., 2003). Zastosowanie lamotriginy w leczeniu stanów ostrych jest ograniczone z uwagi na konieczność powolnego podwyższania dawki leku. Walproiniany mają znacznie lepiej udowodnioną skuteczność w leczeniu ostrego stanu mieszanego, ale niepewną w zapobieganiu nawrotom epizodów mieszanych. Pojedyncze doniesienia na

temat wpływu gabapentyny na stan mieszany nie uprawniają do wiążących opinii.

Leczenie karbamazepiną stanów mieszanych jest słabo udokumentowane (Mitchell i wsp., 2003). Dilsaver i wsp. (1996) wykazali, że działanie przeciwdepresyjne karbamazepiny w stanie mieszanym jest słabsze, niż w typowym stanie depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Nie ma badań dotyczących wpływu typowych neuroleptyków na stan mieszany. Z niewielu badań na temat leczenia stanu mieszanego risperidonem wynika, że jego działanie jest ograniczone, gdyż w czasie leczenia stan mieszany przechodzi często w stan depresji (Vieta i wsp., 2005b). Skuteczność olanzapiny jest znacznie lepiej udokumentowana. Jest ona podobna w manii typowej i manii depresyjnej, a podczas kuracji skojarzonej (z walproinianami) istotnie wzrasta. Wykazano również przewagę olanzapiny nad haloperidolem w zapobieganiu przejścia stanu mieszanego w depresję (Tohen i wsp., 2000; 2002a; 2004). Badania nad kwetiapiiną, ziprasidonem i aripiprazolem w leczeniu stanu mieszanego są obiecujące, ale wymagają potwierdzenia (Keck i wsp., 2003).

Nie opublikowano prac wskazujących na korzyści stosowania leków przeciwdepresyjnych w stanie mieszanym. Akiskal i Mallya (1987), Post i wsp. (2003) oraz Altshuler i wsp. (1995) uważają, że leki te wprowadzają dodatkową labilność oraz ryzyko zmiany fazy i z tego powodu nie powinno się stosować tej grupy leków podczas epizodu mieszanego. Według Montgomery'ego i wsp. (2000) leki te mogłyby być stosowane u chorych w stanie mieszanym w szczególnych przypadkach, tj. jeśli monoterapia lekiem normotymicznym lub leczenie skojarzone nie przyniosły istotnej poprawy, gdy poprawa nastąpiła jedynie w zakresie redukcji objawów maniakalnych, gdy nasilenie objawów maniakalnych było istotnie mniejsze niż depresyjnych, a chory w przeszłości nie doznawał stanów „destabilizacji” pod wpływem leków i jest w stanie regularnie przyjmować w tym czasie leki normotymiczne. Brown i wsp. (1994) proponują stosowanie w takich przypadkach bupropionu.

7.3. ZALECENIA I STANDARDY TERAPII

Pierwsze w Polsce opracowane zasady leczenia zaburzeń dwubiegunowych, poprzedzone zebraniem opinii polskich ekspertów na ten temat, nie uwzględniały stanów mieszanych. Było to konsekwencją nie wyróżniania tych stanów przez wiele lat. W zasadach leczenia nawracających zaburzeń afektywnych opublikowanych w roku 2004, stany mieszane zostały

wyodrębnione. W terapii pierwszego rzutu zaproponowano leki przeciwpsychotyczne atypowe o działaniu przeciwdepresyjnym lub typowe leki przeciwpsychotyczne wraz z lekiem normotymicznym. Terapia drugiego rzutu obejmuje lek przeciwdepresyjny II generacji (np. SSRI) wraz z atypowym lekiem przeciwpsychotycznym (Puzyński i wsp., 2004).

Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (APA) zaleca walproinianę lub lit w połączeniu z neuroleptykiem atypowym w przypadku leczenia ostrego stanu mieszanego. W stanach o nasileniu łagodnym są zalecane walproinianę, lit lub olanzapina, w stanach przewlekłych – karbamazepina, kłozapina lub elektrowstrząsy. Leki przeciwdepresyjne są przeciwwskazane, gdyż mogą pogarszać przebieg choroby. W leczeniu stanów mieszanych opornych na farmakoterapię zaleca się elektrowstrząsy, choć nie przeprowadzono kontrolowanych badań w tej grupie chorych (APA, 2002).

Autorzy niemieccy (Möller i Nasrallah, 2003) rekomendują stosowanie walproinianów wraz z neuroleptykiem atypowym jako leczenie pierwszego rzutu. Postępowanie drugiego rzutu powinno dotyczyć zmiany leku przeciwpsychotycznego. W przypadkach opornych na leczenie wymienieni autorzy proponują kłozapinę lub elektrowstrząsy.

Zalecenia grupy ekspertów Światowej Federacji Stowarzyszeń Psychiatrii Biologicznej (World Federation of Societies of Biological Psychiatry), także preferują unikanie leków przeciwdepresyjnych (niekorzystny wpływ na objawy maniakalne) oraz neuroleptyków klasycznych, które mogą nasilać objawy depresji czy drażliwość (Grunze i wsp., 2003).

Autorzy standardów brytyjskich nie wykluczają stosowania leków przeciwdepresyjnych, w uzasad-

nionych 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.

Krüger i wsp. (2005) zalecają jako leczenie pierwszego rzutu walproinianę lub olanzapinę, bądź oba te leki razem w przypadku nieskuteczności monoterapii. W dalszej kolejności proponują stosowanie karbamazepiny lub litu (w monoterapii lub łącznie).

Standardy kanadyjskie z roku 2006 nie zawierają odrębnych propozycji leczniczych dla stanów mieszanych (Yatham i wsp., 2006).

7.4. PROPOZYCJE WŁASNE LECZENIA STANÓW MIESZANYCH W PRZEBIEGU CHAD

Algorytm postępowania farmakologicznego przedstawiono w tabeli 1.

Zalecenia ogólne:

1. Należy unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza I generacji. Leki przeciwdepresyjne II generacji (w przypadku nasilonych objawów depresyjnych) powinny być stosowane wyłącznie z lekiem normotymicznym.
2. Stosować leki przeciwpsychotyczne atypowe (olanzapinę, risperidon, kwetiapinę, w przypadkach lekoopornych – kłozapinę).
3. Na każdym etapie leczenia powinna być stosowana psychoedukacja i terapia podtrzymująca. Oddziaływania psychospołeczne powinny być połączone z farmakoterapią.
4. Leczenie powinno być monitorowane ze względu na duże ryzyko samobójstwa.

Tabela 1. Algorytm postępowania farmakologicznego w stanach mieszanych w przebiegu CHAD**Postępowanie I rzutu**

walproinian (jeśli do tej pory nie były stosowane) lub monoterapia lekiem przeciwpsychotycznym atypowym, wykazującym działanie przeciwdepresyjne (olanzapina, risperidon, kwetiapina)

Postępowanie II rzutu

leczenie skojarzone: walproinian lub lamotrygina wraz z olanzapiną (przy przewadze objawów maniakalnych) lub z lekiem przeciwdepresyjnym II generacji (przy nasilonych objawach depresyjnych)

Postępowanie III rzutu**przy nasilonych objawach depresyjnych:**

- leczenie skojarzone: lek przeciwpsychotyczny atypowy (olanzapina) wraz z lekiem normotymicznym (walproinian) oraz lekiem przeciwdepresyjnym II generacji
- zmiana dotychczas stosowanego leku przeciwpsychotycznego na klozapinę
- elektrowstrząsy

przy nasilonych objawach maniakalnych:

- lek przeciwpsychotyczny atypowy (olanzapina) wraz z dwoma lekami normotymicznymi (walproinian z węglanem litu lub karbamazepiną)
- zmiana dotychczas stosowanego leku przeciwpsychotycznego na klozapinę