

JANUSZ RYBAKOWSKI

## 9. Farmakologiczna profilaktyka nawrotów zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

### 9.1. WPROWADZENIE

Choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) ma przebieg nawracający, a prawdopodobieństwo nawrotu sięga 100%. Nawroty mogą mieć postać stanów maniakałnych, hipomaniakałnych, 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 wspomaganą 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 maniakałnym.

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. Takie kryteria spełnia pierwszy środek tego typu, a mianowicie jon litu (Bauer i Mitchner, 2004). 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, nie powodujące 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 depresjogenne, jak również leki przeciwdepresyjne, które mogą sprzyjać pojawieniu się epizodów maniakałnych lub hipomaniakałnych.

Wychodząc z powyższej definicji, leki normotymiczne możemy podzielić na leki I generacji (sole litu, walproiniany 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 60. i 70., o właściwościach normotymicznych atypowych leków neuroleptycznych zaczęto mówić od połowy lat 90., a o lamotryginie – na przełomie stuleci.

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.

### 9.2. DZIAŁANIE PROFILAKTYCZNE LEKÓW NORMOTYMICZNYCH W CHAD

#### Sole litu

Pierwsze wzmianki o możliwości profilaktycznego działania soli litu ukazały się na początku lat 60. (Hartigan, 1963; Baastrup, 1964). W latach 1970–73 opublikowano wyniki 8 badań kontrolowanych placebo potwierdzających to działanie. Pacjenci otrzymujący placebo mieli trzykrotnie większe ryzyko nawrotu epizodu manii i dwukrotnie większe ryzyko nawrotu depresji w porównaniu z pacjentami otrzymującymi lit (Schou i Thomsen, 1976). Ostatnia metaanaliza, którą przeprowadzili Geddes i wsp. (2004) wykazała skuteczność litu w zapobieganiu epizodom afektywnym. Względne ryzyko wystąpienia nawrotu po kuracji litem w porównaniu z placebo wynosiło 0,65, a dla nawrotu manii i depresji odpowiednio 0,62 i 0,72.

Działanie profilaktyczne monoterapii litem, powodujące całkowite ustanie ekspresji choroby, ma miejsce u 1/3 leczonych chorych, tzw. *excellent li-*

*thium responders* (Grof, 1999), 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 70. lub 80., 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 70. i u kilkudziesięciu osób taką profilaktykę stosuje się od 20 lat.

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

### **Walproinianiany**

Pierwsze dowody na profilaktyczne działanie walproinianów w chorobie afektywnej dwubiegunowej uzyskali badacze francuscy na przełomie lat 60. i 70. (Lambert i wsp., 1966; 1971). Wykonane w latach 80. badania polskie, w których stosowano amid kwasu waprowinowego (walpromid), wykazały korzystne działanie profilaktyczne tego leku u większości chorych, u których uprzednio stosowano profilaktykę litem, lepsze w odniesieniu do epizodów maniakałnych niż depresyjnych (Puzyński i Kłosiewicz, 1984). Podobne badanie wykonane przez autorów francuskich w latach 90. wykazały równoważność działania profilaktycznego walpromidu i litu (Lambert i Venaud, 1992).

Jedyne badanie kontrolowane placebo, w którym porównywano przez okres roku lit i preparat walproinianu, zawierający walproinian sodu i kwas walproinowy w stosunku molarnym 1:1 (divalproex), wykazało nieco lepszy efekt profilaktyczny walproinianu oraz nieco lepszą tolerancję somatyczną tego leku, niż lit (Bowden i wsp., 2000).

### **Karbamazepina**

Wykrycie profilaktycznego działania karbamazepiny zawdzięczamy badaczom japońskim, którzy uczynili to na początku lat 70. (Okuma i wsp., 1973). Badania porównawcze skuteczności profilaktycznej karbamazepiny i litu w kolejnych latach potwierdziły taki efekt. Największe badanie w tym zakresie wykonali autorzy niemieccy w ramach badania randomizowanego 171 chorych prowadzo-

nego 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 (Greil i wsp., 1998). Metaanaliza 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 (55% karbamazepina, 60% lit).

Wyniki badań nad lekami normotymicznymi I generacji wskazują, że jako lek pierwszego rzutu w profilaktyce nawrotów afektywnych, lit w postaci monoterapii może być stosowany w „klasycznych” postaciach choroby, podczas gdy walproinianiany 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.

### **Atypowe leki neuroleptyczne**

Na możliwość normotymicznego działania atypowych leków neuroleptycznych zwrócono po raz pierwszy uwagę w połowie lat 90. w kontekście obserwacji długoterminowego działania klozapiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizoafektywnej (Zarate, 1995). Wprowadzanie kolejnych leków neuroleptycznych nowej generacji dało asumpt do testowania ich skuteczności w leczeniu epizodów afektywnych oraz profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Działanie profilaktyczne zapobiegające nawrotom w CHAD, udokumentowane badaniem trwającym przez co najmniej rok, wykazano w odniesieniu do klozapiny, olanzapiny i kwetiapiny. Pozostałe atypowe leki neuroleptyczne nie mają udokumentowanego działania profilaktycznego, wykazanego na podstawie badań trwających przez okres roku lub dłużej.

### **Klozapina**

Klozapinę stosowano głównie w przypadkach lekoopornych choroby afektywnej dwubiegunowej i psychozy schizoafektywnej. 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. Ciaparelli i wsp. (2003), obserwując długoterminową skuteczność klozapiny w okresie 4-letnim wykazali, że dobra reakcja na stosowanie klozapiny definio-

wana jako redukcja w skali Brief Psychiatric Rating Scale  $\geq 50\%$  miała miejsce u 90% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

### **Olanzapina**

Olanzapina jest jedynym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w stosunku do którego wykonano kontrolowane badania skuteczności profilaktycznej w porównaniu z placebo oraz z lekami normotymicznymi I generacji. W badaniu trwającym rok, w którym porównywano olanzapinę z placebo, nawrót epizodu afektywnego wystąpił u 46,7% chorych, którym podawano olanzapinę (2/3 nawrotów stanowiły depresje) i u 80,1% pacjentów otrzymujących placebo (Tohen i wsp., 2006). Dwa badania kontrolowane trwające około roku, porównujące skuteczność olanzapiny i litu oraz olanzapiny i walproinianu, nie wykazały istotnych różnic co do odsetka nawrotów epizodu afektywnego (Tohen i wsp., 2003a; 2005). W badaniu porównawczym olanzapiny i litu odsetek nawrotów manii był istotnie niższy w przypadku olanzapiny (Tohen i wsp., 2005).

### **Kwetiapina**

Badanie skuteczności profilaktycznej kwetiapiny w porównaniu z lekami normotymicznymi I generacji (litem i walproinianem), trwające 12 miesięcy, nie wykazało różnic między tymi lekami (Altamura i wsp., 2003). Badano również skuteczność kwetiapiny dodanej do leków normotymicznych I generacji w okresie do 78 tygodni, stwierdzając istotną różnicę w częstości nawrotów epizodów maniakalnych, mieszanych i depresyjnych w porównaniu z okresem przed dodaniem kwetiapiny (Hardoy i wsp., 2005). Wykazano również korzystny efekt profilaktyczny kwetiapiny stosowanej jako terapia wspomagająca przez rok po ustąpieniu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (Milev i wsp., 2006).

### **Lamotrygina**

Lamotrygina może być uważana za lek normotymiczny II generacji, ponieważ została wprowadzona do profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej dopiero na początku XXI wieku. Niektórzy uważają ją 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 lamotryginy i litu wykazały, że lamotrygina lepiej zapobiega wystąpieniu epizodów depresji, podczas gdy

lit – manii i hipomanii (Bowden i wsp., 2003; Calabrese i wsp., 2003). W badaniu pacjentów z szybką zmianą faz okazało się, że lamotrygina wykazywała istotną skuteczność w CHAD typu II (Calabrese i wsp., 2000).

Passmore i wsp. (2003) porównywali cechy kliniczne pacjentów, u których stwierdzono dobre działanie profilaktyczne lamotryginy 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 schizoaafektywna, depresja nawracająca i zaburzenia lękowe.

### **Leczenie skojarzone**

Leczenie skojarzone za pomocą dwóch leków normotymicznych I generacji (lit, karbamazepina, walproinian) lub leku normotymicznego I generacji z atypowymi lekami neuroleptycznymi czy lamotryginą wskazane jest u ponad połowy pacjentów. U tych chorych monoterapia nie przynosi optymalnego rezultatu. Wyniki badań wskazują, że stosowanie dwóch leków normotymicznych jest lepsze pod względem skuteczności profilaktycznej, niż jednego. W badaniu, które przeprowadzili Dencicoff 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. Odsetek popraw u chorych z postacią z częstą zmianą faz wynosił odpowiednio 28%, 19% i 56%. Kontrolowane badanie skuteczności profilaktycznej olanzapiny dodanej do leków normotymicznych I generacji wykazało istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z monoterapią tymi lekami (Tohen i wsp., 2004).

U pacjentów z CHAD I z częstą zmianą faz terapia kombinowana za pomocą dwóch leków normotymicznych wskazana jest od początku leczenia.

### **Stosowanie leków przeciwdepresyjnych**

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).

### 9.3. PROPOZYCJA ALGORYTMÓW POSTĘPOWANIA W ZAKRESIE FARMAKOLOGICZNEJ PROFILAKTYKI CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

W niniejszej części przedstawiona zostanie propozycja leków pierwszego rzutu i leczenia skojarzonego dla postępowania profilaktycznego w poszczególnych postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej. Podstawę propozycji stanowi analiza piśmiennictwa i doświadczenia własne.

#### Choroba afektywna dwubiegunowa typu I

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

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

typ choroby	monoterapia	leczenie skojarzone
klasyczny	lit	+ karbamazepina/ walproinian lub + atypowy lek neuroleptyczny
z dominującą manią	olanzapina	+ lek normotymiczny I generacji
z dominującą depresją	lamotrigina	+ lek normotymiczny I generacji (gł. lit)
atypowy	karbamazepina/walproinian	+ lit lub + atypowy lek neuroleptyczny
z szybką zmianą faz	-	lit + karbamazepina/ walproinian
lekooporny	klozapina	+ lek normotymiczny I generacji

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 i innych leków normotymicznych I generacji, lub skojarzenie litu z innym atypowym lekiem neuroleptycznym wykazującym właściwości normotymiczne.

W postaci choroby z dominującymi epizodami maniakalnymi, po przebytych epizodach maniakalnym można rozpocząć profilaktykę za pomocą olanzapiny. W przypadku nieoptymalnego efektu wskazane jest skojarzenie olanzapiny z jednym z leków normotymicznych I generacji.

W postaci choroby z dominującymi epizodami depresyjnymi, po przebytych epizodach depresyjnym można rozpocząć podawanie lamotriginy. W przypadku nieoptymalnego efektu wskazane jest skojarzenie lamotriginy z którymś z leków normotymicznych I generacji, najlepiej z litem.

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 skojarzenia litu z walproinianami lub karbamazepiną. W przypadku niepełnego efektu można dodać trzeci lek normotymiczny.

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

**Tabela 2.** Leki I rzutu 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	lamotrigina	+ lek normotymiczny I generacji (głównie lit)

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 lamotriginy jako monoterapii w CHAD II z szybką zmianą faz. W przypadku niepełnego efektu wskazane jest dodanie leku normotymicznego I generacji, w pierwszej kolejności soli litu.

#### Czynniki wyboru leku dla profilaktyki farmakologicznej CHAD

Przy wyborze leku dla profilaktyki farmakologicznej, oprócz postaci choroby warto brać pod uwagę następujące czynniki:

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 (walproinian, 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 najbardziej obojętne dla przyrostu masy ciała są karbamazepina, lamotrygina, a z atypowych neuroleptyków – kwetiapina.