

Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Leki normotymiczne w różnych postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej

Mood-stabilizing drugs in various types of bipolar affective illness

Abstract

Mood-stabilizing drug should exert a therapeutic and/or prophylactic action in both psychopathological poles of bipolar affective illness. Mood stabilizers can be divided into 1st generation (lithium, valproates and carbamazepine) and 2nd generation (some atypical neuroleptics and lamotrigine). First generation mood stabilizers were introduced at the turn of the 1960s and 1970s, while mood-stabilizing properties of atypical neuroleptics were suggested at the mid-1990s, and those of lamotrigine — at the turn of century.

Mood-stabilizing drugs form the cornerstone of treatment of bipolar affective illness at all stages of its course. Individual mood stabilizers exert different therapeutic and prophylactic effect in depression and mania. In this paper, a review of studies has been done aiming at defining a category of patients especially susceptible or resistant for the treatment with lithium, carbamazepine, valproate, clozapine, olanzapine, quetiapine or lamotrigine in mania, depression and in the prophylaxis of recurrences in bipolar affective disorders.

key words: *bipolar affective illness, mood stabilizer, mania, depression, prophylaxis of recurrences, lithium, carbamazepine, valproate, atypical neuroleptic drugs, lamotrigine*

Definicja leku normotymicznego

Lek normotymiczny (*mood-stabilizing drug*) powinien wywierać działanie lecznicze i profilaktyczne w obu biegunach psychopatologicznych choroby afektywnej dwubiegunowej BD (*bipolar disorder*). Takie wymogi spełnia pierwszy środek tego typu, a mianowicie jon litu [1]. Dla celów niniejszego opracowania jako kryterium leku normotymicznego można zaproponować działanie terapeutyczne w manii i/lub depresji oraz działanie zapobiegające nawrotom manii i/lub depresji i niepowodowanie pogorszenia w żadnym z pozostałych aspektów terapii choroby. Działanie profilaktyczne powinno być udokumentowane wynikami badań trwających co najmniej rok. Nie spełniają więc takiego warunku typowe leki neuroleptyczne, które

są efektywne w leczeniu manii, ale mają działanie depresjogenne, jak również leki przeciwdepresyjne, które przy dłuższym podawaniu mogą sprzyjać pojawieniu się epizodów maniakalnych lub hipomaniakalnych. Opierając się na powyższej definicji, leki normotymiczne można podzielić na leki I generacji (sole litu, walproiniany i karbamazepina) oraz II generacji (niektóre atypowe leki neuroleptyczne i lamotrigina). Podział generacyjny jest uzasadniony odstępem czasu wynoszącym ćwierć wieku, jaki wiąże się z ich wprowadzeniem. Podczas gdy leki normotymiczne I generacji wprowadzono na przełomie lat 60. i 70. XX wieku, o właściwościach normotymicznych atypowych leków neuroleptycznych zaczęto mówić od połowy lat 90., a o lamotryginie — na przełomie stuleci.

Leki normotymiczne stanowią podstawową metodę leczenia w chorobie afektywnej dwubiegunowej na wszystkich etapach jej przebiegu. Poszczególne leki normotymiczne wywierają zróżnicowane działanie, jeżeli chodzi o efekt leczniczy i profilaktyczny w depresji

Adres do korespondencji:
prof. zw. dr hab. med. Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel.: (0 61) 847 50 87, faks: (0 61) 848 03 92
e-mail: rybakows@wkp.top.pl

oraz manii. Doświadczenia dotyczące ich stosowania umożliwiają określenie kategorii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową będących szczególnie podatnych lub opornych na stosowanie danego leku w stanie manii, depresji lub w celach profilaktycznych.

Lit — pierwszy środek normotymiczny

Wykazanie w 1949 roku przez australijskiego psychiatrę — Johna Cade'a [2] — terapeutycznego działania soli litu u chorych z zespołami maniakalnymi można uznać za początek ery współczesnej psychofarmakologii. Już w 1954 roku Schou i wsp. [3] potwierdzili działanie przeciwmaniakalne litu, stosując metodę podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. W ostatniej metaanalizie badań kontrolowanych, którą przeprowadzili w 2000 roku Poolsup i wsp. [4], wykazano 2-krotną różnicę między litem a placebo w skuteczności leczenia manii. Prien i wsp. [5] udowodnili mniejszą efektywność litu niż chlorpromazyny w podgrupie pacjentów z większym pobudzeniem psychoruchowym. Inni autorzy stwierdzili słabszy przeciwmaniakalny efekt litu w stanach mieszanych (mania dysforyczna), w przebiegu szybkiej zmiany faz oraz przy nadużywaniu alkoholu i substancji psychoaktywnych [6]. Efekt ten jest również prawdopodobnie słabszy u pacjentów, którzy dotychczas przeżyli znaczną liczbę epizodów afektywnych [7].

Pierwsze wzmianki o możliwości profilaktycznego działania soli litu ukazały się na początku lat 60. XX wieku [8, 9]. W latach 1970–1973 opublikowano wyniki 8 badań kontrolowanych placebo, w których wykazano, że chorzy otrzymujący lit mają 3-krotnie mniejszą szansę wystąpienia epizodu maniakalnego i 2-krotną epizodu depresyjnego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [10]. W ostatniej metaanalizie, którą przeprowadzili Geddes i wsp. [11], potwierdzono skuteczność litu w zapobieganiu epizodom afektywnym. Względne ryzyko wystąpienia nawrotu podczas kuracji litem w porównaniu z placebo wynosiło 0,65, a dla nawrotu manii i depresji odpowiednio 0,62 i 0,72.

Działanie profilaktyczne litu stosowanego w monoterapii, powodujące całkowite ustanie ekspresji choroby, występuje u 1/3 leczonych chorych, tak zwanych *excellent lithium responders* [12], którzy mają „klasyczną” formę choroby, z umiarkowaną częstością epizodów i bezobjawowymi okresami remisji między epizodami. W badaniach własnych, obejmujących osoby rozpoczynające profilaktykę litem w latach 70. lub 80. XX wieku, u których okres obserwacji wynosił 10 lat, nie wykazano zmiany odsetka *excellent lithium responders* w obu dekadach [13]. Populację chorych o zna-

komitym profilaktycznym działaniu litu (*excellent lithium responders*) uznano za określony endofenotyp kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej dla badań genetyczno-molekularnych. W ostatnich latach wykazano związek tego endofenotypu z polimorfizmem różnych genów, między innymi genu transportera serotoniny i genu czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain derived neurotropic factor*) [14, 15].

Istotnym elementem klinicznym długoterminowego podawania litu jest jego działanie zapobiegające zachowaniom samobójczym, które w znaczącym stopniu zmniejsza ryzyko śmiertelności pacjentów. Nie stwierdzono istotnego związku między skutecznością profilaktyczną litu w zakresie zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych a jego efektem przeciwsamobójczym [16]. W świetle tych danych profilaktyka za pomocą litu jest wskazana u pacjentów, u których istnieje duże ryzyko zachowań samobójczych.

Lit wywiera również działanie przeciwdepresyjne w epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej. Pierwsze polskie badanie w tym zakresie wykonano w 1974 roku [17]. Według Mendelsa [18] działanie to jest lepsze u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. W wielu obecnych standardach terapeutycznych lit jest zalecany w leczeniu zespołów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej za pomocą litu jest obecnie jedną z najbardziej uznanych strategii augmentacyjnych. Działanie takie wykazali po raz pierwszy badacze kanadyjscy w 1981 roku [19], a pierwsze polskie badanie tego zagadnienia ukazało się w 1987 roku [20]. Efekt ten potwierdzono w wielu metaanalizach, z których ostatnia pochodzi z 2006 roku [21]. Autor niniejszego artykułu w swoim badaniu wykazał, że efektywność potencjalizacji litem jest większa w chorobie afektywnej dwubiegunowej niż w jednobiegunowej [22]. Może to mieć związek z obecnie uznawanym faktem, że oporność na leczenie przeciwdepresyjne często jest konsekwencją nierozpoznanych zaburzeń dwubiegunowych.

Karbamazepina

Na początku lat 70. XX wieku badacze japońscy wykryli przeciwmaniakalne i profilaktyczne działanie karbamazepiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej [23, 24]. Efekty te zostały potwierdzone w licznych badaniach prowadzonych do chwili obecnej. Skuteczność przeciwmaniakalnego działania karbamazepiny dotyczy 55–70% leczonych chorych [25, 26]. Karbamazepina jest nadal uważana za wartościowy lek

przeciwmaniakalny, stosowany zwłaszcza w monoterapii w postaciach mniej nasilonych. Czynnikiem ograniczającym łączenie karbamazepiny z innymi lekami (oprócz litu) jest indukcja przez karbamazepinę ich metabolizmu i osłabianie efektywności ich działania [27].

W większości badań porównawczych skuteczności profilaktycznej karbamazepiny i litu wskazuje się na podobną lub nieco mniejszą skuteczność karbamazepiny. W ostatniej metaanalizie tego zagadnienia, którą przeprowadzili Davis i wsp. [28], sugerowano natomiast podobną długoterminową efektywność obu leków. Największe badanie w tym zakresie wykonał autorzy niemieccy, którzy obserwowali 171 chorych przez okres 2,5 roku. Stwierdzili oni, że karbamazepina wykazywała nieco słabszą skuteczność od litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, szczególnie z „klasyczną” postacią choroby, w której nie występowały urojenia niezgodne z nastrojem i inne towarzyszące zaburzenia psychiczne, natomiast przebieg choroby miał miejsce sekwencji mania–depresja–remisja. Stwierdzono lepszą skuteczność karbamazepiny u chorych z atypowymi postaciami choroby afektywnej dwubiegunowej [29].

Karbamazepina wykazuje również działanie przeciwdepresyjne w epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej, stwierdzone już w latach 80. XX wieku [30]. W badaniu własnym potwierdzono ten efekt, obserwując większą przeciwdepresyjną skuteczność leku u pacjentów z dwubiegunowym przebiegiem choroby, u osób z patologicznym zapisem EEG oraz z cechami organicznego uszkodzenia mózgu [31]. Opisano również przeciwdepresyjne działanie karbamazepiny w depresji u chorej z niedorozwojem ciała modelowatego [32]. W badaniach własnych wskazano także na możliwość potencjalizacji przez karbamazepinę działania leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej [33].

Walproinian

Pierwsze dowody na przeciwmaniakalne i profilaktyczne działanie walproinianów w chorobie afektywnej dwubiegunowej uzyskali badacze francuscy na przełomie lat 60. i 70. XX wieku [34, 35]. Przeciwmaniakalną skuteczność walproinianu wykazano w licznych badaniach, również w porównaniu z litem [36]. W ostatnim badaniu New Deli stwierdzono równoważny efekt walproinianu i litu w leczeniu manii zarówno przy stosowaniu krótkoterminowym (3 tygodnie), jak i w leczeniu podtrzymującym (3 miesiące) [37]. Walproinian obecnie jest stosowany jako lek pierwszego rzutu w monoterapii i leczeniu skojarzonym stanów maniakalnych oraz mieszanych. W tych ostatnich stanach efektywność walproinianu jest lepsza niż litu.

W badaniach polskich, w których przez kilka lat stosowano amid kwasu waproinowego (walpromid) w leczeniu długoterminowym, przeprowadzonych w latach 80. XX wieku, wykazano korzystne działanie profilaktyczne tego leku u większości chorych, u których uprzednio stosowano profilaktykę litem — lepsze w odniesieniu do epizodów maniakalnych niż depresyjnych [38]. W podobnym badaniu wykonanym przez autorów francuskich w latach 90. XX wieku, trwającym 1,5 roku, wykazano równoważność działania profilaktycznego walpromidu i litu [39]. W jedynym badaniu kontrolowanym placebo, w którym porównywano przez okres roku lit i preparat walproinianu zawierający walproinian sodu oraz kwas walproinowy w stosunku molarnym 1:1 (divalproex), wykazano nieco lepszy efekt profilaktyczny walproinianu oraz nieco lepszą tolerancję somatyczną tego leku [40]. Dotychczas nie istnieją dane wskazujące na istotne przeciwdepresyjne działanie walproinianu ani na potencjalizację przez niego leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. Jednak w analizie *post-hoc* wyników uprzednio omawianej pracy [40], którą przeprowadzili Gyulai i wsp. [41], wykazano, że w trakcie rocznej kuracji u chorych otrzymujących walproinian występowało mniejsze pogorszenie w zakresie objawów depresji w porównaniu z chorymi otrzymującymi lit, co dotyczyło głównie pacjentów z uprzednim dobrym wynikiem leczenia manii po stosowaniu walproinianu i chorych z cięższym przebiegiem choroby. Dotychczasowe wyniki badań nad lekami normotymicznymi I generacji wskazują, że lit, jako lek pierwszego rzutu w profilaktyce nawrotów afektywnych, może być stosowany w monoterapii w „klasycznych” postaciach choroby, podczas gdy walproinian lub karbamazepina — w chorobie afektywnej dwubiegunowej z cechami atypowości (m.in. stanami mieszanymi, objawami schizofrenopodobnymi, cechami organicznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego) oraz w uzależnieniu od substancji psychoaktywnych.

Atypowe leki neuroleptyczne

Na możliwość normotymicznego działania atypowych leków neuroleptycznych po raz pierwszy zwrócono uwagę w połowie lat 90. XX wieku w kontekście obserwacji długoterminowego działania klozapiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizoafektywnej [42]. Wprowadzanie kolejnych leków neuroleptycznych nowej generacji dało asumpt do testowania ich skuteczności w leczeniu epizodów afektywnych oraz w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Zgodnie z przyjętą na początku niniejszej pracy definicją leku normotymicznego, można uznać, że obecnie

kryteria takie spełniają klozapina, olanzapina i kwetiapina. Tylko w odniesieniu do tych leków, oprócz działania terapeutycznego w ostrym epizodzie choroby, wykazano działanie profilaktyczne zapobiegające nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej udokumentowane przez okres obserwacji nie krótszy niż rok.

Klozapina

Klozapinę dotychczas stosowano głównie w przypadkach lekoopornych manii i w profilaktyce lekoopornych postaci choroby afektywnej dwubiegunowej oraz psychozy schizofrenicznej. Mimo braku badań kontrolowanych, klozapina jest uważana za lek bardzo przydatny. Stosuje się ją zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami normotymicznymi I generacji. Wybitne przeciwmaniakalne działanie klozapiny opisał ośrodek poznański już na początku lat 80. XX wieku [43]. Potwierdzono je w wielu badaniach otwartych, również w odniesieniu do przypadków lekoopornych, przebiegających z silnym pobudzeniem i objawami psychotycznymi [44]. Ciapparelli i wsp. [45], obserwując długoterminowe podawanie klozapiny (przez okres 4 lat), wykazali, że dobra reakcja na stosowanie klozapiny, definiowana jako redukcja w skali *Brief Psychiatric Rating Scale* $\geq 50\%$, występowała u 90% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

Olanzapina

Olanzapina jest jedynym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, w odniesieniu do którego wykonano kontrolowane badania skuteczności zarówno leczniczej, jak i profilaktycznej w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w porównaniu z placebo oraz z lekami normotymicznymi I generacji.

Działanie przeciwmaniakalne olanzapiny zostało dobrze udokumentowane wynikami prac, w których lek ten porównywano z placebo [46] oraz z walproinianem i haloperidolem [47, 48]. Stwierdzono, że olanzapina stosowana w monoterapii jest równie skuteczna jak dwa ostatnie leki w manii psychotycznej oraz stanach mieszanych.

Działanie profilaktyczne olanzapiny wykazano w trakcie rocznej obserwacji jej stosowania. W badaniu, w którym porównywano olanzapinę z placebo, nawrót epizodu afektywnego wystąpił u 46,7% chorych, którym podawano olanzapinę (2/3 nawrotów stanowiły epizody depresji) i u 80,1% pacjentów otrzymujących placebo [49]. W dwóch badaniach kontrolowanych porównujących skuteczność olanzapiny i litu oraz olanzapiny i walproinianu nie wykazano istotnych różnic dotyczących odsetka nawrotów epizodu afektywnego. W badaniu porównawczym olanzapiny

i litu odsetek nawrotów manii był istotnie niższy w przypadku olanzapiny [50, 51].

U chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej Tohen i wsp. [52] porównywali działanie terapeutyczne olanzapiny, połączenie olanzapiny i fluoksetyny oraz placebo. Najlepszy efekt przeciwdepresyjny stwierdzono w przypadku leczenia skojarzonego, natomiast wykazano istotnie większe działanie przeciwdepresyjne samej olanzapiny w porównaniu z placebo. Odsetek chorych, u których wystąpił stan manii lub hipomanii, był podobny we wszystkich grupach i wynosił 5–7%.

Kwetiapina

Kwetiapina wykazuje istotne działanie terapeutyczne w okresie ostrego epizodu manii. Odsetek pacjentów, u których uzyskuje się poprawę lub remisję objawów, jest istotnie wyższy w porównaniu z placebo zarówno po 3 tygodniach leczenia (poprawa odpowiednio 48% i 31%, remisja 38% i 23%), jak i po 12 tygodniach terapii (poprawa odpowiednio 67% i 40%, remisja 65% i 36%) [53]. W badaniu skuteczności profilaktycznej kwetiapiny w porównaniu z lekami normotymicznymi I generacji (litem i walproinianem), trwającym 12 miesięcy, nie wykazano istotnej różnicy w częstości nawrotów między dwoma leczonymi grupami [54]. W ostatnich badaniach wskazano na istotne działanie przeciwdepresyjne kwetiapiny, zarówno w dawkach 300 mg/dobę, jak i 600 mg/dobę w epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [55]. Jak dotychczas, nie ustalono jednak, u których chorych występuje najlepszy efekt przeciwmaniakalny, przeciwdepresyjny lub profilaktyczny kwetiapiny.

Lamotrigina

Lamotrigina 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 przejawia lepsze działanie przeciwdepresyjne niż przeciwmaniakalne. W badaniach kontrolowanych porównujących skuteczność profilaktyczną lamotriginy i litu wykazano, że lamotrigina lepiej zapobiega wystąpieniu epizodów depresji, podczas gdy lit — manii i hipomanii [56, 57]. Passmore i wsp. [58] porównywali cechy kliniczne pacjentów wykazujących dobre działanie profilaktyczne lamotriginy bądź litu. Okazało się, że w pierwszej grupie byli chorzy o przebiegu przewlekłym lub z szybką zmianą faz, u których często współwystępowały zaburzenia lękowe i nadużywanie substancji psycho-

aktywnych, a w rodzinach — choroba schizoafektywna, depresja nawracająca i zaburzenia lękowe.

Działanie przeciwdepresyjne lamotriginy obserwowano w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [59] oraz w tak zwanej depresji krótkotrwałej nawracającej [60]. Ta ostatnia postać depresji jest bardzo trudna do leczenia i należy do grupy zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Istnieją również doniesienia o możliwości potencjalizacji przez lamotryginę leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej [61]. W swojej ostatniej pracy autor niniejszego artykułu wykazał, że jakość takiego efektu lamotriginy może być podobna jak potencjalizacji litem [62].

Leczenie skojarzone

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że u niektórych chorych monoterapia jakimkolwiek lekiem normotymicznym nie przynosi optymalnego rezultatu i zwykle odpowiednią poprawę uzyskuje się dopiero po leczeniu skojarzonym. Dotyczy to zwłaszcza leczenia manii i profilaktyki nawrotów. W leczeniu manii stosuje się zwykle kombinację leków normotymicznych I generacji (np. lit plus walproinian) bądź skojarzenie litu lub walproinianu z lekiem neuroleptycznym, co powoduje możliwość działania na szersze spektrum objawów manii i szybsze uzyskanie poprawy klinicznej. Korzystny efekt takiej procedury potwierdzają liczne badania kontrolowane. Przykładem może być badanie, w którym dodawano olanzapinę do nieskutecznej terapii manii za pomocą litu lub walproinianu. Leczenie skojarzone spowodowało istotną poprawę w zakresie objawów maniакаlnych [63].

Dla optymalnej profilaktyki nawrotów w chorobie afek-

tywnej dwubiegunowej leczenie skojarzone za pomocą dwóch leków normotymicznych I generacji (lit, karbamazepina, walproinian) lub kombinacji leku normotymicznego I generacji z atypowymi lekami neuroleptycznymi czy lamotryginą jest wskazane u około połowy pacjentów. Wyniki badań wskazują, że stosowanie dwóch leków normotymicznych jest lepsze pod względem skuteczności profilaktycznej niż jednego. W badaniu przeprowadzonym przez Denicoffa i wsp. [64] porównywano lit, karbamazepinę oraz leczenie skojarzone tymi lekami przez okres 3 lat. Okres remisji do wystąpienia epizodu afektywnego wyniósł odpowiednio 90 dni, 66 dni i 179 dni. Odsetek popraw u chorych z częstą zmianą faz wyniósł odpowiednio 28%, 19% i 56%. W kontrolowanym badaniu skuteczności profilaktycznej, w sytuacji gdy olanzapinę dodawano do leków normotymicznych I generacji, wykazano istotnie wyższą efektywność w zapobieganiu nawrotom w porównaniu z monoterapią tymi lekami [65]. Badano również efekty dodania kwetiapiny do leków normotymicznych I generacji przez okres około 1,5 roku, stwierdzając istotną różnicę w częstości nawrotów epizodów maniакаlnych, mieszanych i depresyjnych w porównaniu z okresem przed dodaniem kwetiapiny [66]. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (ze stanami maniакаlnymi), wykazujących przebieg choroby z częstą zmianą faz, terapia skojarzona za pomocą dwóch (lub więcej) leków normotymicznych jest wskazana od początku leczenia. Skuteczność monoterapii takich postaci wykazuje niewielkie różnice między poszczególnymi lekami normotymicznymi, ale w najlepszym wypadku nie przekracza 30%. Najczęstszym sposobem terapii jest tutaj skojarzenie dwóch leków normotymicznych I generacji.

Streszczenie

Lek normotymiczny (mood-stabilizing drug) powinien wywierać działanie lecznicze i/lub profilaktyczne w obu biegunach psychopatologicznych choroby afektywnej dwubiegunowej (BD). Leki normotymiczne można podzielić na leki I generacji (sole litu, karbamazepina i walproinian) oraz II generacji (niektóre atypowe leki neuroleptyczne i lamotrygina). Podczas gdy leki normotymiczne I generacji wprowadzono na przełomie lat 60. i 70. XX wieku, o właściwościach normotymicznych atypowych leków neuroleptycznych zaczęto mówić od połowy lat 90., a o lamotryginie — na przełomie stuleci.

Leki normotymiczne stanowią podstawową metodę leczenia w chorobie afektywnej dwubiegunowej na wszystkich etapach jej przebiegu. Poszczególne leki normotymiczne wywierają zróżnicowane działanie, jeżeli chodzi o efekt leczniczy i profilaktyczny w depresji oraz manii. W niniejszym artykule dokonano przeglądu badań umożliwiających określenie kategorii pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, będących szczególnie podatnych lub opornych na stosowanie soli litu, karbamazepiny, walproinianów, klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny i lamotriginy w manii, depresji oraz w profilaktyce nawrotów zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, lek normotymiczny, mania, depresja, profilaktyka nawrotów, lit, karbamazepina, walproinian, atypowe leki neuroleptyczne, lamotrygina

PIŚMIENICTWO

1. Bauer M.S., Mitchner L. What is a „mood stabilizer“? An evidence-based response. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 3–18.
2. Cade J.F.K. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949; 36: 349–352.
3. Schou M., Juel-Nielsen N., Strömgen E. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1954; 17: 250–260.
4. Poolsup N., Li Wan Po A., de Oliveira I.R. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25: 139–156.
5. Prien R.F., Caffey E.M., Klett C.J. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972; 26: 146–153.
6. Abou-Saleh M.T. Who responds to prophylactic lithium therapy? *Br. J. Psychiatry* 1993; 163: 20–26.
7. Swann A.C., Bowden C.L., Calabrese J.R. Patterns of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacol.* 2002; 26: 530–536.
8. Hartigan G.P. The use of lithium salts in affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1963; 109: 810–814.
9. Baastrup P.C. The use of lithium in manic-depressive psychoses. *Compreh. Psychiatry* 1964; 5: 396–408.
10. Schou M., Thomsen K. Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. W: Johnson F.N. (red.). *Lithium Research and Therapy*. Academic Press, London 1976; 63–84.
11. Geddes J.R., Burgess S., Kawton K., Jamison K., Goodwin G.M. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 217–222.
12. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Birch N.J., Gallicchio V.S., Becker R.W. (red.). *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group 1999; 36–51.
13. Rybakowski J.K., Chłopocka-Woźniak M., Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63–67.
14. Rybakowski J.K., Suwalska A., Czernski P.M. i wsp. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol. Rep.* 2005; 57: 124–127.
15. Rybakowski J.K., Suwalska A., Skibińska M. i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166–170.
16. Müller-Oerlinghausen B., Ahrens B., Grof E. i wsp. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992; 86: 218–222.
17. Rybakowski J., Chłopocka M., Lisowska J., Czerwiński A. Badania nad skutecznością leczniczą węglańku litu w endogennych zespołach depresyjnych. *Psychiatr. Pol.* 1974; 8: 129–135.
18. Mendels J. Lithium in the treatment of depression. *Am. J. Psychiatry* 1976; 133: 373–378.
19. De Montigny C., Grunberg F., Mayer A., Deschenes J.P. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant non-responders. *Br. J. Psychiatry* 1981; 138: 262–256.
20. Rybakowski J., Matkowski K. Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej. *Psychiatr. Pol.* 1987; 21: 115–120.
21. Bschor T., Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 2985–2992.
22. Rybakowski J., Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992; 2: 161–165.
23. Takezaki H., Hanaoka M. The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other manic-depressive states. *Clin. Psychiatry* 1971; 13: 173–183.
24. Okuma T., Kishimoto A., Inoue K. Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. *Folia Psychiatr. Neurol. Japn.* 1973; 27: 283–297.
25. Okuma T., Inanaga K., Otsuki S. i wsp. Comparison of the anti-manic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacol.* 1976; 66: 211–217.
26. Stromgren L.S., Boller S. Carbamazepine in the treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder. *Psychiatr. Dev.* 1985; 4: 349–367.
27. Spina E., Pisani F., Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interaction with carbamazepine. An update. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 31: 198–214.
28. Davis J.M., Janicak P.G., Hogan D.M. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999; 100: 406–417.
29. Greil W., Kleindienst N., Erazo N., Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998; 18: 455–460.
30. Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P.P., Joffe R.T. Antidepressant effect of carbamazepine. *Am. J. Psychiatry* 1986; 143: 29–34.
31. Matkowski J., Rybakowski J. Karbamazepina w leczeniu zespołów depresyjnych. *Psychiatr. Pol.* 1992; 26: 251–258.
32. Rybakowski J. The antidepressant effect of carbamazepine in callosal agenesis: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 154–156.
33. Rybakowski J.K., Suwalska A., Chłopocka-Woźniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40: 134–139.
34. Lambert P.A., Carraz G., Borselli S., Carbel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le depamide. *Ann. Med. Psychol.* 1966; 1: 707–710.
35. Lambert P.A., Borselli S., Marcou G., Bouchardy M., Cabrol G. Action thymoregulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-dépressive. *Ann. Med. Psychol.* 1971; 2: 442–447.
36. Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C. i wsp. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania: the Depakote Study Group. *JAMA* 1994; 271: 918–924.
37. Rybakowski J.K. New-Deli: a twelve-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16 (supl. 4): S352.
38. Puzyński S., Klosiewicz L. Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J. Affect Disord.* 1984; 6: 115–121.
39. Lambert P.A., Venaud G. A comparative study of valpromide versus lithium in the prophylaxis of thymic disorders. *Nervure* 1992; 5: 57–65.
40. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. i wsp. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproate and lithium in treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 481–489.
41. Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L. i wsp. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacol.* 2003; 28: 1374–1382.
42. Zarate C.A. Is clozapine a mood stabilizer? *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56: 108–112.
43. Strzyzewski W., Rybakowski J., Chłopocka-Woźniak M., Czerwiński A. Kłozapina w leczeniu stanów maniakalnych. *Psychiatr. Pol.* 1981; 15: 331–332.
44. Calabrese J.R., Kimmel S.E., Woysville M.J. i wsp. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 759–764.
45. Ciapparelli A., Dell'Osso L., Bandettini di Poggio A. i wsp. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 451–458.
46. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. i wsp. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Gen Psychiatry* 2000; 57: 841–849.
47. Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L. i wsp. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1011–1017.
48. Shi L., Namjoshi M.A., Zhang F. i wsp. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17: 227–237.
49. Tohen M.F., Calabrese J.R., Sachs G.S. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in

- patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 247–256.
50. Tohen M., Greil W., Calabrese J.R. i wsp. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month randomized double-blind controlled clinical trial. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
 51. Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A. i wsp. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1263–1271.
 52. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. i wsp. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
 53. Ketter T.A., Jones M., Paulson B. Rates of remission/euthymia with quetiapine monotherapy compared with placebo in patients with acute mania. *J. Affect Disord.* 2007; Mar 23: epub ahead of print.
 54. Altamura A.C., Salvadori D., Madaro D., Santini A., Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J. Affect Disord.* 2003; 76: 267–271.
 55. Calabrese J.R., Keck P.E., McFadden W. i wsp. A randomized-double-blind trial, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
 56. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. i wsp. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 392–400.
 57. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. i wsp. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024.
 58. Passmore M.J., Garnham J., Duffy A. i wsp. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar. Disord.* 2003; 5: 110–114.
 59. Brown E.B., McElroy S.L., Keck P.E. i wsp. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 1025–1033.
 60. Ravindran L.N., Ravindran A.V. Lamotrigine in the treatment of recurrent brief depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22: 121–123.
 61. Barbosa L., Berk M., Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 403–407.
 62. Rybakowski J., Tuszewska M. Lithium or lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006; 9 (supl. 1): S232.
 63. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. i wsp. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch. Gen Psychiatry* 2002; 59: 62–69.
 64. Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R., Ali S.O., Leverich G.S., Post R.M. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58: 470–478.
 65. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T. i wsp. Relapse prevention in bipolar disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 337–345.
 66. Hardoy M.C., Garofalo A., Carpiello B., Calabrese J.R., Carta M.G. Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2005; 1: 7.