

Mieszane stany depresyjne: symptomatologia, rozpowszechnienie i zasady leczenia

Depressive mixed states: symptomatology, prevalence and principles of treatment

Wiktor Dróżdż

Zakład Neuropsychologii Klinicznej, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 2: 85-91

Adres do korespondencji:

dr med. Wiktor Dróżdż
Zakład Neuropsychologii Klinicznej
Collegium Medicum UMK,
ul. Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. +48 52 585 43 68, faks +48 52 585 37 03
e-mail: wikdr@cm.umk.pl

Streszczenie

Obecnie obowiązujące systemy klasyfikacyjne zaburzeń psychicznych (DSM-IV-TR oraz ICD-10) nie zawierają odrębnej kategorii diagnostycznej mieszanych stanów depresyjnych (MSD). Niemniej jednak zarówno opisy historyczne, jak i dane ze współczesnych badań wyraźnie wskazują, że współwystępowanie objawów (hypo)maniakalnych i depresyjnych jest regułą w obrazie klinicznym zaburzeń afektywnych. Najczęściej wykorzystywanym kryterium rozpoznania MSD jest obecność co najmniej trzech objawów (hypo)manii przez 7 dni w trakcie trwania epizodu dużej depresji. Nie tylko jednak brak formalnych kryteriów MSD, ale także narzędzia oceny psychometrycznej zostały skonstruowane na podstawie symptomów „klasycznej” depresji. Innymi przyczynami trudności z rozpoznaniem MSD mogą być brak wglądu w występujące u pacjentów objawy (hypo)maniakalne, a także dysfunkcje poznawcze utrzymujące się w trakcie trwania epizodu zaburzeń afektywnych. Z drugiej jednak strony niedawno opracowane narzędzie, *Skala depresji dwubiegunowej*, może ułatwić kliniczną ocenę objawów MSD. Pomimo dominujących objawów depresji zasady leczenia MSD sugerują unikanie leków przeciwdepresyjnych w monoterapii i stosowanie leków normotymicznych. MSD mogą pojawiać się jako skutek uboczny terapii lekami przeciwdepresyjnymi u niektórych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Istotnymi możliwymi konsekwencjami zarówno spontanicznych, jak i polekowych MSD mogą być również zaostrzenie symptomatologii zaburzeń afektywnych oraz wzrost ryzyka myśli i prób samobójczych. Staranna ocena objawów zaburzeń afektywnych pod kątem wskaźników MSD może mieć kluczowe znaczenie dla wyników prowadzonego leczenia i funkcjonowania pacjentów.

Słowa kluczowe: zaburzenia afektywne, kryteria diagnostyczne, stany mieszane, leczenie

Abstract

Current diagnostic systems (DSM-IV-TR and ICD-10) do not include depressive mixed state (DMS) as a separate category. However, both historical descriptions and data from recent research clearly indicate that cooccurrence of (hypo)maniacal and depressive symptoms is standard in clinical picture of affective disorders. Most frequently employed criterion for DMS is the presence of at least three symptoms of (hypo)mania for 7 days during a major depressive episode. Not only formal diagnostic criteria for DMS are lacking but also psychometric assessment tools were designed around the features of “classical” depression. The other obstacles to recognize DMS could be lack of insight into the (hypo)maniacal symptoms in patients and cognitive dysfunctions present during an episode. On the other hand, newly created instrument, the Bipolar Depression Rating Scale, may assist clinical evaluation of DMS. Despite predominating depressive symptomatology, the principles of treatment of DMS suggest avoidance of antidepressant monotherapy in favor of mood stabilizer’s administration. Actually DMS may emerge as a complication of antidepressant monotherapy in some bipolar patients. Important consequences of both spontaneous and drug-induced DMS could be the roughening of affective symptomatology and the increase of suicidality. Thorough appraisal of symptoms seen in patients with affective disorders for indicators of DMS could have critical consequences for functional outcomes.

Key words: affective disorders, diagnostic criteria, mixed states, treatment

W obecnie obowiązujących systemach klasyfikacji zaburzeń psychicznych, DSM-IV-TR oraz ICD-10, istnieje wyraźny podział zaburzeń afektywnych na dwubiegunowe i jednobiegunowe, kryteria diagnostyczne stanów mieszanych są zaś określone w sposób restrykcyjny. Za epizod mieszany uznaje się wg kryteriów DSM-IV współwystępowanie pełnych objawów depresji i manii przez co najmniej 7 dni, a wg kryteriów ICD-10 przez 14 dni. Wśród możliwych form zaburzeń afektywnych nie uwzględnia się mieszanych stanów depresyjnych (MSD), a kryteria stanu mieszanego dotyczą jedynie manii z towarzyszącymi objawami depresji (Akiskal 1996; Koukopoulos i wsp. 2005). Z drugiej strony, depresyjne stany mieszane budzą w ostatnich latach zainteresowanie wielu badaczy i stanowią zarazem przedmiot kontrowersji (Ghaemi 2008). Wskazuje się na ich znaczne rozpowszechnienie, trudności diagnostyczne z nimi związane, a także postuluje się odmienne zasady ich leczenia w porównaniu z klasycznymi zaburzeniami depresyjnymi. Celem pracy jest przegląd publikacji poświęconych problematyce mieszanych stanów depresyjnych.

Opisy melancholii z lękiem, niepokojem i gonitwą myśli spotykane są w dziełach Hippokratesa i Aretajosa z Kapadocji. W XVIII wieku de Sauvages i Cullen wymieniali wśród odmian depresji takie postaci jak: *melancholia moria*, *melancholia activa*, *melancholia furens*, *melancholia convulsiva*, *melancholia maniaca*, *melancholia enthusiastica* czy *lycanthropia*. Griesinger (1845) opisywał wśród możliwych form depresji *melancholię ze stałym wzburzeniem woli*. Lekarz Roberta Schumana – Franz Richarz w dziele *O naturze i leczeniu melancholii z podnieceniem (melancholia agitans)* (1858) odróżnił poczucie *ulatywania myśli* w przebiegu depresji agitowanej od gonitwy myśli w manii i zwrócił uwagę na charakterystyczny dla depresji agitowanej objaw niepokoju z bezcelową aktywnością. Falret w 1851 r. włączył melancholię agitowaną do kręgu *folie circulaire*. Do końca XIX wieku w piśmiennictwie medycznym panowało powszechne przekonanie, że melancholia przejawiać się może w wielu formach, w tym także w postaciach, które we współczesnej nomenklaturze można by określić mianem *mieszanych stanów depresyjnych* (za Koukopoulos i wsp. 2005).

Kraepelin wyróżnił chorobę maniakalno-depresyjną, której zasadniczą cechą była nawrotność objawów w trzech głównych domenach: myślenia, nastroju i aktywności. Objawy mogły przejawiać się zahamowaniem lub pobudzeniem występującym jednocześnie we wszystkich domenach, prowadząc do depresji lub manii, albo

mogły w każdej z domen przebiegać w przeciwnych kierunkach, co prowadziło do stanów mieszanych (Benazzi 2008b). W kolejnych wydaniach swojego podręcznika psychiatrii Kraepelin konsekwentnie opisywał stany mieszane, w tym także *depresję z ulatującymi myślami, manię z zahamowaniem myślenia, agitację depresyjną* czy *depresję z podnieceniem (erregte depression)*. W 1899 r. Kraepelin zastąpił pojęcie *melancholia* węższym terminem *depresja*, natomiast agitowaną postać depresji umieścił w grupie depresji z lękiem, jako odmianę depresji inwolucyjnej. Weygandt, uczeń Kraepelina, również w 1899 r. opublikował monografię poświęconą trzem postaciom stanów mieszanych w przebiegu choroby maniakalno-depresyjnej, w tym depresji agitowanej.

Kraepelin uważał, że w przebiegu choroby maniakalno-depresyjnej mogą dość często występować nie tylko wyraźne epizody skrajnych biegunów afektywnych, ale także stany, w których równocześnie obecne są objawy manii i depresji, nierzadko o znacznym nasileniu (za Koukopoulos i wsp. 2005). Wyniki współczesnych badań przekrojowych potwierdzają, że współwystępowanie istotnych objawów depresji w trakcie epizodu (hipo)maniakalnego oraz objawów hipomanii w trakcie epizodu dużej depresji jest raczej regułą niż wyjątkiem (Bauer i wsp. 2005). Kraepelinowski model continuum choroby maniakalno-depresyjnej, bez podziału na chorobę jedno i dwubiegunową, był inspiracją dla stworzonej przez Akiskala (1996) koncepcji spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Wyróżnione zostały tzw. typy twarde (typ I, II oraz II i 1/2, typ III oraz III i 1/2) i miękkie (typ IV, IV i 1/2 oraz typ V) postaci zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Akiskal i Pinto 1999). W przebiegu tych pierwszych mogą pojawiać się epizody manii lub hipomanii oraz depresji i subdepresji, a także stany mieszane. Koncepcja ta została zweryfikowana w ramach przeprowadzonego we Francji badania EPIDEP (Akiskal i wsp. 2006).

Model spektrum zaburzeń afektywnych stanowi alternatywę wobec istniejących systemów klasyfikacyjnych ICD-10 i DSM-IV-TR, w ramach których istnieje zdecydowany podział na zaburzenia depresyjne i maniakalne, znacznie lepiej są określone kryteria epizodu niż jednostki nozologicznej, a także kryteria (hipo)manii czy stanu mieszanego maniakalnego, w przeciwieństwie do MSD. Ponadto algorytm diagnostyczny domyślnie zakłada rozpoznanie depresji jednobiegunowej jako formy przeważającej (Ghaemi i wsp. 2006; Benazzi 2008b).

Rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych z kręgu spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) w populacji ogólnej, ustalone w niedawno wykonanych badaniach epidemiologicznych, jest znacznie wyższe niż do niedawna sądzono i wynosi 4,4% (Kessler i wsp. 2006). Z kolei występowanie mieszanych stanów depresyjnych w populacji pacjentów z ChAD, ocenione w badaniu Koukopoulos i wsp. (1992), wyniosło 27% wśród pacjentów z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej lub jednobiegunowej. Objawy charakterystyczne dla stanu mieszanego stwierdzono u niemal 2/3 pacjentów z ChAD typu II oraz u niemal 1/3 pacjentów z dużą depresją (Benazzi 2007a). W przytoczonym już badaniu Bauera i wsp. (2005) istotne objawy depresyjne zarejestrowano u ponad 90% pacjentów w trakcie epizodu (hipo)manii, a istotne objawy maniakalne stwierdzono u 70% pacjentów w trakcie epizodu depresji. Występowanie objawów maniakalnych i depresyjnych było skorelowane dodatnio. Ponadto okazało się, że na podstawie kryteriów DSM – IV-TR dwukrotnie częściej można było rozpoznać jako stan mieszany manię z towarzyszącymi objawami depresji niż depresję z towarzyszącymi objawami manii (Bauer i wsp. 2005).

Za kryterium rozpoznania depresyjnego stanu mieszanego w ujęciu badaczy zajmujących się tą problematyką najczęściej uznaje się obecność co najmniej trzech objawów (hipo)maniakalnych, które utrzymują się przez co najmniej 7 dni w trakcie trwania epizodu dużej depresji (Benazzi 2002). Badacze najczęściej odwołują się do listy objawów hipomanii (*Hypomania Interview Guide* – HIG), opracowanej przez Williams i wsp. (1994). Wśród objawów hipomanii uwzględnionych w HIG znalazły się: podwyższenie lub wzmożenie nastroju, nastrój drażliwy (dysforyczny), wzmożona samoocena, podwyższenie poziomu energii, obniżona potrzeba snu, agitacja psychomotoryczna, wzmożenie działań ukierunkowanych na osiągnięcie pewnych celów, wzmożenie kontaktów społecznych, zachowania impulsywne, nadmierne poszukiwanie przyjemności, wzmożenie aktywności seksualnej i wzmożone myśli o treściach seksualnych, przyspieszenie mowy, gonitwa myśli, łatwe rozpraszenie uwagi i dekoncentracja, wyostrome i nadzwyczajnie klarowne myślenie, obniżenie łaknienia.

Szczególnie często spotykanymi objawami MSD są irytacja, rozdrażnienie, wybuchy złości lub gniewu, poczucie *ulatywania myśli* (i wiążące się z tym zaburzenia uwagi), natłok myśli, agitacja (podwyższenie aktywności psychomotorycznej, zwykle niecelowej), wielomówność,

chwiejność nastroju, a także lęk. Jednocześnie u wielu pacjentów występuje anergia, zmęczenie lub nawet poczucie wyczerpania, a także myśli i tendencje samobójcze często spowodowane uczuciem silnego *bólu psychicznego* (Akiskal 1996; Perugi i wsp. 2001; Ghaemi i wsp. 2006; Benazzi 2008a). Oznacza to, że MSD nie mogą być utożsamiane z takimi postaciami depresji, jak *depresja agitowana*, *depresja lękowa* czy *depresja dysforyczna*, a raczej należy uznać, że mogą się manifestować każdą z tych form. Warto zauważyć, że *depresję agitowaną* stwierdzono u niemal 20% pacjentów z rygorystycznym rozpoznaniem depresji jednobiegunowej (Akiskal i wsp. 2005). Nie powinno się jednak utożsamiać agitacji z pobudzeniem motorycznym, ponieważ u wielu pacjentów z MSD obserwuje się agitację psychiczną bez pobudzenia ruchowego (Koukopoulos i wsp. 2005). Ponadto poczucie *ulatywania myśli* (*racing thoughts*) w przebiegu MSD różni się zasadniczo od gonitwy myśli występującej w manii: u pacjentów maniakalnych często występuje słowotok, natomiast w MSD mowa jest wolniejsza lub normalna, a zawartość ulatujących myśli na ogół nie pojawia się w treściach wypowiedzi, jest słabo ustrukturalizowana i stanowi dla pacjenta obciążenie emocjonalne, jest odczuwana jako trywialna, *dręcząca* i opresyjna. Ponadto w manii bogactwo myśli ma dla pacjenta zasadniczo przyjemny charakter, a ich treść jest percypowana jako istotna, kreatywna, niezwykle ważna (Koukopoulos i wsp. 2005). MSD różnią się także od ChAD z szybką zmianą faz: w obrazie klinicznym MSD objawy depresji i (hipo)manii współwystępują przez dłuższy czas (Benazzi 2008a). Należy podkreślić, że objawami dominującymi w trakcie MSD są obniżenie nastroju, anhedonia oraz trudności z wykonywaniem codziennych obowiązków (zawodowych i domowych). U niektórych pacjentów mogą występować objawy psychotyczne (Koukopoulos i wsp. 2005). MSD bywa określany jako *czarna mania* (Jamison 2000).

Koukopoulos i wsp. (2005) zwracają uwagę, że w istocie objawy pobudzenia w MSD nie mają charakteru maniakalnego, a raczej związane są z intensywną psychiczną agitacją (z towarzyszącym pobudzeniem motorycznym lub bez niego), która uniemożliwia jakąkolwiek aktywność czy satysfakcję. Niektórzy pacjenci odczuwają tak silny dyskomfort psychiczny, że niekiedy starają się popełnić samobójstwo, aby przerwać doznawanie dręczących myśli i emocji. Zjawisko takie występuje nie tylko jako *endogenne* zaburzenie afektywne, ale zdarza się także jako

sporadyczne powikłanie terapii interferonem α u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (Dróżdź i wsp. 2008a). Koukopoulos i wsp. (2005) wyrażają przekonanie, że MSD (depresję agitowaną) należy uznać za odrębny od depresji i manii stan psychopatologiczny.

Neurobiologia MSD nie jest określona. Problem tkwi przede wszystkim w braku uznania odrębności fenotypowej i klinicznej MSD (Swann 2006). Wydaje się zatem, że przynajmniej w części dotychczas przeprowadzonych badań, w tym również badań nad patogenezą zaburzeń afektywnych, pacjenci z MSD mogli być, na podstawie obowiązujących kryteriów diagnostycznych, kwalifikowani jako osoby z depresją jednobiegunową. Interesującą koncepcję etiopatogenezy MSD sformułował Akiskal (1992), który uznał, że stan ten wynika z intruzji objawów depresji w występujący u danej osoby przeciwstawny typ temperamentu, tzn. hipertymiczny czy hipomaniakalny. Stąd wynika wysoka amplituda sprzecznych emocji związanych z objawami MSD, nasilone poczucie psychicznego dyskomfortu oraz podwyższone ryzyko zamachu samobójczego.

W kilku niezależnych badaniach wykazano, że u pacjentów z MSD częściej niż u pacjentów z depresją nawracającą występuje rodzinne obciążenie ChAD, a ponadto wiek pojawienia się zaburzeń afektywnych jest bardziej zbliżony do ChAD niż do depresji jednobiegunowej (Akiskal i Benazzi 2003; Sato i wsp. 2003; Benazzi 2005). Może to wskazywać na przynależność MSD do kręgu ChAD (Benazzi 2008a). MSD częściej występują w przebiegu ChAD niż w przebiegu depresji nawracającej. Z drugiej jednak strony MSD występują u części (co najmniej u 20%) pacjentów z depresją jednobiegunową (Benazzi 2008a).

Warto zwrócić przy tym uwagę, że większość fenomenologicznych różnic między depresją dwubiegunową i depresją nawracającą koresponduje z symptomatologią MSD. Objawy depresji atypowej, objawy psychotyczne, agitacja i lęk, a także prawdopodobnie anergia, drażliwość i dysforia są znacznie częściej spotykane w przebiegu depresji dwubiegunowej niż w przebiegu depresji jednobiegunowej (Ghaemi i wsp. 2006). W 11-letnim prospektywnym badaniu obserwacyjnym pacjentów z depresją, prowadzonym przez Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego w Stanach Zjednoczonych, okazało się, że objawy depresji atypowej były predyktorem ChAD (Akiskal i wsp. 1995). U dzieci i młodzieży ChAD może się manifestować głów-

nie poprzez mieszane stany depresyjne i/lub szybką zmianę faz. Zjawiska te stanowią istotne czynniki ryzyka prób samobójczych (Karip-pot 2006).

Należy podkreślić, że wiele epizodów MSD ma charakter jatrogenny, tzn. do ich powstania dochodzi nierzadko pod wpływem stosowania leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z kręgu spektrum ChAD (Akiskal 1996; van Praag 2003). Pod wpływem leków przeciwdepresyjnych mogą nasilać się objawy agitacji, niepokoju, lęku, bezsenności oraz myśli samobójczych (Koukopoulos i wsp. 1992). Również u chorych leczonych interferonem α i rybawiryną z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, wśród indukowanych przez tę terapię zaburzeń afektywnych, obserwuje się głównie depresyjne stany mieszane (Dróżdź i wsp. 2008b). Innymi jatrogennymi czynnikami, które mogą wyzwać MSD są: leki steroidowe, L-tyroksyna, przerwanie stosowania litu czy neuroleptyku (Koukopoulos i wsp. 2005).

U części pacjentów otrzymujących lek przeciwdepresyjny w monoterapii już stosunkowo dawno opisywano tzw. akatyzię (potymoleptyczną) (por. Pużyński 1996; 407-8) lub też tzw. zespół aktywacyjny (*wzrost napeędu zanim nastąpi poprawa nastroju*), na który składały się następujące objawy: agitacja, drażliwość, wzrost wrogości, impulsywność (Culpepper i wsp. 2004). W istocie trudno odróżnić ten zespół, zwłaszcza w nasilonej postaci, od MSD (Akiskal i wsp. 2005). W następstwie tak spontanicznych, jak i polekowych MSD, możliwy jest wzrost ryzyka myśli i zamachów samobójczych (McElroy i wsp. 2006; Akiskal i wsp. 2005; Yerevanian i wsp. 2007). Szczególnie niebezpieczne może być jednoczesne pogorszenie stanu psychicznego (zaostrenie objawów depresji) i dalsze przyjmowanie leku przeciwdepresyjnego (Rouillon i wsp. 1991). Ryzyko to prawdopodobnie dotyczy tylko niektórych pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, zwłaszcza z ChAD typu I i II, nawet jeżeli otrzymują oni jednocześnie lek normotymiczny (Akiskal i wsp. 2005; Benazzi 2008).

Z drugiej strony istnieje wiele publikacji wskazujących na korzystny wpływ leczenia lekiem przeciwdepresyjnym u pacjentów z depresją agitowaną. Zdaniem Koukopoulos i wsp. (2005) może wynikać to przede wszystkim z uznania przez niektórych badaczy objawów lękowych, zwłaszcza nasilonych, za formę agitacji. W niedawno opublikowanym w prestiżowym *The New England Journal of Medicine* badaniu dotyczącym dodania leku przeciwdepresyjnego do terapii le-

kiem normotymicznym u pacjentów z depresją dwubiegunową w ciągu 26 tyg. obserwacji nie stwierdzono korzyści z takiej strategii, a zarazem nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia manii i hipomanii. Nie oceniano natomiast ryzyka powstania MSD (Sachs i wsp. 2007).

Obok trudności związanych z obrazem psychopatologicznym MSD mamy do czynienia z problemem anozognozji. Wyniki badań wskazują, że połowa pacjentów z epizodami manii nie jest krytyczna wobec objawów maniakalnych (Ghaemi i Rosenquist 2004; Ghaemi i wsp., 1995). Nie wiadomo, czy poziom krytycyzmu wobec objawów maniakalnych w przebiegu epizodu MSD nie jest u wielu pacjentów niższy niż wgląd w występujące u nich objawy depresji. Z tego powodu wskazana jest nie tylko wnikliwa ocena stanu psychicznego pacjenta z objawami depresji, ale także uzyskiwanie danych obiektywizujących oceny pacjenta od osób z jego najbliższego otoczenia. Członkowie rodziny pacjentów zgłaszają występowanie objawów maniakalnych dwukrotnie częściej niż sami pacjenci (Keitner i wsp. 1996). Z drugiej strony czynnikiem utrudniającym realistyczną ocenę występujących objawów mogą być dysfunkcje poznawcze, które w okresie depresji u pacjentów z ChAD mogą być bardziej nasilone niż u pacjentów z depresją jednobiegunową (Borkowska i Rybakowski 2001). Ponadto wskazuje się na możliwą znaczną dynamikę zmian zarówno rodzaju, jak i nasilenia objawów stanów mieszanych (Pużyński 2004). Może być to kolejnym czynnikiem utrudniającym rozpoznanie, zwłaszcza że obowiązujące kryteria diagnostyczne zakładają utrzymywanie się (nasilonych) objawów zaburzeń afektywnych przez co najmniej tydzień lub przez dwa tygodnie.

Innym powodem trudności diagnostycznych związanych z MSD może być powszechne wykorzystywanie narzędzi psychometrycznych oceny zaburzeń depresyjnych, przystosowanych do symptomatologii depresji jednobiegunowej (klasycznej), takich jak *Skala depresji Hamiltona* czy *Skala depresji Montgomery-Asberg* (Bagby i wsp. 2004). Celowe wydaje się rekomendowanie szerszego użycia w praktyce klinicznej skal uwzględniających objawy atypowe depresji i objawy MSD, takich jak np. *Skala depresji dwubiegunowej* (Berk i wsp. 2007), która została już przetłumaczona na język polski (Drózd i wsp. 2008c). Inne podejście może polegać na równoległym wykorzystywaniu skali oceny nasilenia objawów depresji (np. *Skali Hamiltona*) i skali oceny nasilenia objawów manii (np. *Skali Younga*) (Koszewska i wsp. 2008).

Mylne rozpoznanie typu zaburzeń afektywnych może nieść istotne implikacje praktyczne. Uznanie MSD za epizod *klasycznej* (jednobiegunowej) depresji najczęściej oznacza prowadzenie terapii z użyciem leku przeciwdepresyjnego. Tymczasem rekomendacje dotyczące leczenia MSD obejmują stosowanie przede wszystkim leków normotymicznych i atypowych neuroleptyków oraz unikanie leków przeciwdepresyjnych (Akiskal i wsp. 2005; Ghaemi i wsp. 2006). Nieadekwatne leczenie może spowodować nasilenie objawów stanu mieszanego i podwyższyć ryzyko zamachu samobójczego (Berk i Dodd 2005). Inną, nie mniej istotną konsekwencją jatrogennego nasilenia objawów MSD, może być pogorszenie stanu psychicznego i funkcjonowania pacjenta zarówno w sferze zawodowej, jak i w relacjach społecznych. W grupie pacjentów z ChAD typu I i II otrzymujących przez kilka lat leki przeciwdepresyjne stwierdzono objawy nasilonej dysforii, drażliwości i zaburzenia snu, a z objawami tymi skorelowane były istotne dysfunkcje psychospołeczne, takie jak rozwody, separacje i niezdolność do pracy zawodowej (El-Malakh i Karippot 2005).

Wysuwana jest hipoteza, iż przyczyną zwiększenia się w ostatnich dekadach liczby nawrotów zaburzeń afektywnych u znacznego odsetka pacjentów, a także przyczyną nieskuteczności leków przeciwdepresyjnych u ok. 40–50% pacjentów leczonych z powodu zaburzeń depresyjnych w Europie, może być negatywny wpływ tych leków na osoby z depresją dwubiegunową (Koukopoulos i wsp. 2003; Koukopoulos i wsp. 2005; Demyttenaere 2008). Koszewska (2007a) w przeprowadzonych w Polsce badaniach stwierdziła, że osoby z ChAD z występującymi w przebiegu choroby stanami mieszanymi otrzymywały leki przeciwdepresyjne równie często jak osoby z ChAD bez stanów mieszanych. Praktyka taka mogła wiązać się z niekorzystnym wpływem na przebieg choroby. Souery i wsp. (2007) wśród 11 czynników wiążących się z lekoopornością depresji stwierdzili aż 7 cech wymienianych również jako objawy MSD, tzn.: współwystępowanie lęku, napadów paniki, podwyższenie ryzyka samobójstwa, większe nasilenie objawów depresji, cechy melancholii, wcześniejszy wiek początku zaburzeń afektywnych, brak skuteczności pierwszego podanego leku przeciwdepresyjnego. U 52% pacjentów z depresją lekooporną stwierdzono kliniczne cechy spektrum ChAD (Sharma i wsp. 2005).

Warto w tym kontekście podkreślić istotne różnice w reakcji klinicznej na leki przeciwdepresyjne między depresją jedno- i dwubieguno-

wą. W przypadku tej drugiej części mamy do czynienia z występowaniem manii indukowanej przez leki przeciwdepresyjne, zaburzeń psychotycznych i stanów mieszanych indukowanych przez leki przeciwdepresyjne, ze wzrostem ryzyka zamachów samobójczych pod wpływem stosowania leków przeciwdepresyjnych, brakiem skuteczności lub spadkiem skuteczności leku przeciwdepresyjnego z upływem czasu (rozwój tolerancji) oraz wyzwalaniem przebiegu z szybką zmianą faz przez lek przeciwdepresyjny (Ghaemi i wsp. 2006). Niekorzystny wpływ monoterapii lekami przeciwdepresyjnymi z jednej strony, a także skuteczność monoterapii lekami o wpływie normotymicznym (tj. lekami przeciwpadaczkowymi i neuroleptykami atypowymi) lub ich dołączenia do leków przeciwdepresyjnych z drugiej strony, stanowią ważne cechy różnicujące depresyjny stan mieszany od depresji *klasycznej* (Benazzi 2008a). Jednocześnie mogą być uznane za istotne wskaźniki przynależności MSD do kręgu choroby afektywnej dwubiegunowej, obok obrazu klinicznego objawów (hipo)maniakalnych (Benazzi 2008b).

Trzeba zwrócić uwagę, że w przypadku występowania ryzyka samobójstwa w przebiegu MSD rekomendowane jest intensywne leczenie skojarzone za pomocą leku neuroleptycznego, pochodnej benzodiazepiny, litu lub leku przeciwpadaczkowego (Koukopoulos i wsp. 2005).

W polskich standardach farmakologicznego leczenia chorób afektywnych za postępowanie I rzutu w terapii stanów mieszanych uznaje się monoterapię walproinianami lub atypowym lekiem neuroleptycznym, wykazującym działanie przeciwdepresyjne (takim jak olanzapina, kwetiapina czy risperidon). Jako postępowanie II rzutu w terapii MSD rekomenduje się leczenie skojarzone walproinianem lub lamotryginą oraz lekiem przeciwdepresyjnym II generacji. Z kolei w terapii III rzutu stanów mieszanych z nasilonymi objawami depresyjnymi zaleca się stosowanie albo leczenia skojarzonego atypowym neuroleptykiem oraz walproinianem i lekiem przeciwdepresyjnym II generacji, albo zmianę dotychczas stosowanego leku przeciwpsychotycznego na klozapinę, albo terapię elektrowstrząsami (Koszevska 2007b).

Należy podkreślić, że brak jest dotąd badań klinicznych kontrolowanych placebo i z randomizacją dotyczących terapii MSD (Benazzi 2008a). Mimo istotnego znaczenia klinicznego mieszanych stanów depresyjnych i ich znacznego rozpowszechnienia trzeba uznać, że zaburzenia te wymagają dalszych badań w wielu płaszczyznach, tj. w zakresie fenomenologii i usta-

lenia jednoznacznych kryteriów diagnostycznych, przebiegu, patogenezы oraz zasad leczenia.

Niemniej jednak istotne wydaje się sformułowanie kilku praktycznych wskazówek, wynikających z dotychczasowych badań nad MSD: rodzinne występowanie ChAD może wskazywać na większe prawdopodobieństwo depresji dwubiegunowej i MSD, pacjenci z objawami depresji (w tym także dzieci i młodzież) powinni być systematycznie oceniani pod względem współwystępujących objawów (hipo)manii i/lub agitacji, irytacja, drażliwość, wybuchy złości, przykre uczucie *ulatujujących myśli*, a także objawy psychotyczne wskazują na występowanie MSD, pogłębienie objawów depresji w trakcie terapii lub monoterapii lekami przeciwdepresyjnymi i/lub pojawianie się myśli samobójczych w trakcie trwania takiej terapii wskazują na konieczność wycofania tych leków i energicznego leczenia normotymicznego (Benazzi 2008b).

Piśmiennictwo

1. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord* 2006; 96: 197-205.
2. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85: 245-258.
3. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003; 73: 113-122.
4. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 114-123.
5. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 517-534.
6. Akiskal HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II, and III. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (Suppl 1 A): 632A-633A.
7. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (suppl 1): 4S-14S.
8. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2163-2177.
9. Bauer MS, Simon GE, Ludman E, Unützer J. 'Bipolarity' in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 2005; 18: 87-88.
10. Benazzi F. Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1105-111.
11. Benazzi F. Depressive mixed state: a feature of the natural course of bipolar II (and major depressive) disorder? *Psychopathology* 2004; 37: 207-212.
12. Benazzi F. Family history validation of a definition of mixed depression. *Compr Psychiatry* 2005; 46: 159-166.

13. Benazzi F. Challenging the unipolar-bipolar division: does mixed depression bridge the gap? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007(a); 31 (1): 97-103.
14. Benazzi F. Bipolar disorder – focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 2007(b); 369 (9565): 935-945.
15. Benazzi F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Europ Psychiatry* 2008a; 23: 40-48.
16. Benazzi F. A tetrachoric factor analysis validation of mixed depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008b; 32: 186-192.
17. Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses* 2005; 65: 39-43.
18. Berk M, Malhi GS, Cahill C, et al. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 2007; 9: 571-579.
19. Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 2001; 3: 88-94.
20. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, et al. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 742-749.
21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision (DSM-IV-TR) 4th ed. American Psychiatric Association, Washington 2000.
22. Drózdź W, Ziółkowska-Kochan M, Kozielowicz D, et al. Poważne neuropsychiatryczne skutki uboczne terapii interferonem-alfa u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegl Epidemiol* 2008a; 62: 93-100.
23. Drózdź W, Borkowska A, Halota W. The majority of affective disorders induced with interferon-A + ribavirin therapy in chronic hepatitis C are depressive mixed states. *Bipolar Dis* 2008b; 10 (suppl. 1): 40.
24. Drózdź W, Borkowska A, Berk M. Charakterystyka Skali Depresji Dwubiegunowej i jej przydatności klinicznej. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2008c; 24: 53-63.
25. El-Malakh RS, Karippot A. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in bipolar disorder. *J Affect Dis* 2005; 84: 267-272.
26. Ghaemi SN, Rosenquist KJ. Is insight in mania state-dependent? A meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 771-775.
27. Ghaemi SN, Saggese J, Goodwin FK. Diagnosis of bipolar depression. In: *Bipolar depression. A comprehensive guide*. El-Malakh RS, Ghaemi SN (eds). American Psychiatric Publishing, Washington DC, London 2006; 3-36.
28. Ghaemi SN, Stoll AL, Pope HG Jr. Lack of insight in bipolar disorder. The acute manic episode. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 464-467.
29. Ghaemi SN. All mixed up: on the absence of diagnostic guidelines for mixed states in the ISBD Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord* 2008; 10 (1 Pt 2): 129-130.
30. Jamison K. *Niespokojny umysł. Zysk i S-ka*, Poznań 2000.
31. Karippot A. Pediatric bipolar depression. In: *Bipolar depression. A comprehensive guide*. El-Malakh RS, Ghaemi SN (eds). American Psychiatric Publishing, Washington DC, London 2006; 101-115.
32. Keitner GI, Solomon DA, Ryan CE, et al. Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 362-367.
33. Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, et al. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *J Affect Disord* 2006; 96: 259-269.
34. Koszewska I. *Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2007a.
35. Koszewska I. Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W: Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J, Jarema M, Koszewska I, Parnowski T, Pużyński S, Świącicki Ł. *Standardy leczenia chorób afektywnych. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2007b; 23: 41-44.
36. Koszewska I, Chojnacka A, Torbiński J i wsp. Nasilenie objawów depresji mierzone za pomocą Skali depresji Hamiltona oraz manii mierzone za pomocą Skali manii Younga w stanie mieszanym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008; 3: 7-11.
37. Koukopoulos A, Albert MJ, Gabriele Sani G, et al. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17: 21-37.
38. Koukopoulos A, Faedda G, Proietti R, et al. [Mixed depressive syndrome]. *Encephale* 1992; 18: 19-21.
39. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord* 2003; 73 (1-2): 75-85.
40. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, et al. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 596-617.
41. Pużyński S. *Leki przeciwdepresyjne*. W: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Kostowski W, Pużyński S (red.). PZWL, Warszawa 1996; 390-476.
42. Pużyński S. *Nawracające zaburzenia afektywne – wybrane problemy kliniczne*. *Przew Lek* 2004; 5: 44-41.
43. Rouillon F, Serrurier D, Miller HD, Gerard MJ. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 423-431.
44. Rybakowski JK, Suwalska A, Ljoko D, et al. Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J Affect Disord* 2005; 84: 141-147.
45. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1711-1722.
46. Sato T, Bottlender R, Schroter A, et al. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 268-274.
47. Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84: 251-257.
48. Souery D, Oswald P, Massat I, et al.; Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1062-1070.
49. Swann AC. *Neurobiology of bipolar depression*. w: *Bipolar depression. A comprehensive guide*. El-Malakh RS, Ghaemi SN (eds). American Psychiatric Publishing, Washington DC, London 2006; 37-68.
50. Van Praag HM. A stubborn behaviour: the failure of antidepressants to reduce suicide rates. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 184-191.
51. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, et al. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part 2. The impact of antidepressants. *J Affect Disord* 2007; 103: 13-21.