

Psychiatr. Pol. 2015; 49(6): 1223–1239

PL ISSN 0033-2674 (PRINT), ISSN 2391-5854 (ONLINE)

www.psychiatriapolska.pl

DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/37914>

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii epizodu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej – przegląd wyników badań

Efficacy and safety of antidepressant's use in the treatment of depressive episodes in bipolar disorder – review of research

Anna Antosik-Wójcińska, Bogdan Stefanowski, Łukasz Świącicki

Oddział Chorób Afektywnych IPiN w Warszawie

Summary

The use of antidepressants in treatment of depression in course of bipolar disorders (BD) is controversial. In case of no improvement during monotherapy with mood stabilizer, the use of antidepressants is often necessary. The safety of this group (in context of phase change, mixed states and rapid cycling) is essential and is the subject of many research. In the paper, the authors review the literature concerning efficacy and safety of use of antidepressants in the treatment of affective disorders and long-term impact on the course of the disease. Selection of articles have been made by searching the Medline and Pubmed databases using keywords: antidepressant drugs, bipolar depression, bipolar disorder, efficacy, safety, mania, hypomania. The risk of mania is greater in bipolar disorder type I, than in type II or during treatment with Tricyclic antidepressants (TCAs) and treatment with venlafaxine. The use of SSRIs and bupropion is associated with a relatively small increase of phase change risk. There are different opinions concerning recommended duration of antidepressant treatment. Generally antidepressant use should end after 2–3 months of remission, the risk of recurrence of depression after discontinuation of antidepressants is, however, higher than in case of continuation. In BD type II or BD spectrum, antidepressant monotherapy is allowed in severe depression. In bipolar disorder type I and in case of phase change after antidepressants use in the past, use of antidepressants should be very cautious. Antidepressants are contraindicated in rapid cycling and in mixed episodes. Further work is needed to evaluate the efficacy and safety of antidepressants use.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, leki przeciwdepresyjne, depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Key words: bipolar disorder, antidepressant drugs, bipolar depression

Wstęp

W przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) występują zarówno epizody hipomaniakalne bądź maniakalne, jak i epizody depresyjne, przy czym w naturalnym przebiegu choroby te ostatnie występują średnio trzy razy częściej w porównaniu z epizodami maniakalnymi i hipomaniakalnymi [1–4]. Z występowaniem stanów obniżonego nastroju bezpośrednio związane są podwyższone ryzyko popełnienia samobójstwa [5] oraz upośledzenie funkcjonowania psychospołecznego [6]. Leki normotymiczne I generacji, do których zalicza się zazwyczaj węglan litu, kwas walproinowy oraz karbamazepinę, a także zaliczane do leków normotymicznych II generacji atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazują skuteczne działanie przeciwmaniakalne, natomiast nie zawsze są wystarczająco skuteczne w leczeniu faz depresyjnych. Lekiem normotymicznym o udowodnionej skuteczności przeciwdepresyjnej jest kwetiapina, działanie przeciwdepresyjne ma również lamotrygina i – zdaniem części badaczy – olanzapina. Działanie terapeutyczne w epizodzie depresyjnym w ChAD wykazuje także lit, który ma również udowodnioną skuteczność w zakresie zmniejszania myśli i tendencji samobójczych, co ma w tej grupie chorych szczególnie duże znaczenie. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych (LPD) w leczeniu faz depresyjnych w przebiegu ChAD wzbudza wiele kontrowersji, zarówno w odniesieniu do ich skuteczności, bezpieczeństwa, indukcji zmian fazy, ryzyka wystąpienia stanów mieszanych, jak i długoterminowego wpływu na przebieg choroby, w tym ryzyka wystąpienia przebiegu z szybką zmianą faz. Leki przeciwdepresyjne wciąż jednak pozostają najczęściej stosowanymi środkami u pacjentów z ChAD.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że indukcja zmiany fazy na hipomaniakalną lub maniakalną wiąże się z pogorszeniem przebiegu choroby [7], co ma znaczenie przy ocenie przydatności tej grupy leków w leczeniu ChAD [8–15]. W artykule autorzy dokonują przeglądu piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii zaburzeń afektywnych, skupiając się jednak głównie na zastosowaniu LPD w terapii ChAD. Doboru artykułów dokonano, wyszukując w bazach danych Medline oraz Pubmed publikacje, stosując słowa kluczowe: antidepressant drugs, bipolar depression, bipolar disorder, efficacy, safety, mania, hypomania. Wśród znalezionych tekstów wybrano te dotyczące terapii epizodów depresyjnych w ChAD z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych.

Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w ChAD

Wyniki prospektywnego badania Bottlendera i wsp. [16], w którym udział wzięło 50 chorych z rozpoznaniem ChAD i 50 pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową (ChAJ), nie potwierdziły, aby leki przeciwdepresyjne były mniej skuteczne w populacji pacjentów z depresją w przebiegu ChAD niż u osób z ChAJ. Amsterdam

i wsp. [17] porównali skuteczność fluoksetyny, olanzapiny oraz leczenia skojarzonego fluoksetyną i olanzapiną w leczeniu faz depresyjnych w przebiegu ChAD. 34 pacjentów z ChAD zostało losowo przydzielonych do grup leczonych fluoksetyną, olanzapiną, fluoksetyną w skojarzeniu z olanzapiną oraz grupy chorych przyjmujących placebo. Do oceny stanu psychicznego użyto 28-punktowej wersji Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D28), Skali Oceny Depresji Montgomery–Asberg (MADRS) oraz Skali Manii Younga (YMR). We wszystkich badanych grupach zaobserwowano istotną statystycznie poprawę stanu psychicznego na porównywalnym poziomie.

W innym badaniu przeprowadzonym przez Amsterdama i wsp. [18] wykazano, że monoterapia fluoksetyną, w porównaniu z monoterapią litem i placebo, jest skuteczniejsza w zapobieganiu nawrotom u pacjentów chorujących na ChAD typu II. Ryzyko nawrotu zaburzeń depresyjnych było w grupie leczonej fluoksetyną dwukrotnie mniejsze niż w grupie leczonej litem. Aktualne wytyczne ekspertów nie zalecają monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym w leczeniu epizodów depresji w przebiegu ChAD typu II. Pozostaje to w sprzeczności z praktyką kliniczną, gdyż w świetle przeprowadzonych badań leki przeciwdepresyjne są najczęściej stosowanymi przez klinicystów lekami w leczeniu depresji w przebiegu ChAD typu II.

Amsterdam i wsp. [19] wykazali również, że dołączenie wenlafaksyny u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy stanu psychicznego w trakcie monoterapii litem, może być skuteczną metodą postępowania. W omawianym badaniu w pierwszym etapie leczenia u 40 pacjentów zastosowano monoterapię litem. W grupie chorych, u których nie uzyskano reakcji na leczenie, dołączono leczenie wenlafaksyną, uzyskując znaczną poprawę stanu psychicznego [19].

Skuteczność LPD w ChAD potwierdziły również wyniki badania Viety i wsp. [20]. Autorzy ocenili skuteczność leczenia wenlafaksyną bądź paroksetyną u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD, otrzymujących leki normotymiczne (LNT). W badaniu wzięło udział 60 pacjentów; 30 osób losowo przydzielono do grupy otrzymującej paroksetynę oraz 30 do grupy otrzymującej wenlafaksynę. Do oceny skuteczności leczenia użyto 17-punktowej wersji Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD-17), Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) oraz Skali Manii Younga. Skuteczność obu badanych leków była na podobnym poziomie. [20] Odmienne były wyniki badania z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo przeprowadzonego przez Sachsa i wsp. [21]. Analizując odsetek poprawy i remisji, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w grupach leczonych paroksetyną lub bupropionem w skojarzeniu z LNT w porównaniu z grupą przyjmującą placebo i lek normotymiczny. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni. Terapia lekami przeciwdepresyjnymi nie była skuteczniejsza w grupie pacjentów z ChAD typu II w porównaniu z chorymi z ChAD I. Parker i wsp. [22] próbowali odpowiedzieć na pytanie, czy leki z grupy SSRI mogą spełniać rolę normotymików. Do badania zakwalifikowano 10 pacjentów z rozpoznaniem ChAD typu II, którzy nigdy nie przyjmowali leków psychotropowych. Po trzymiesięcznym okresie obserwacji bez leczenia uczestnicy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. W pierwszej grupie pacjenci przyjmowali placebo, w drugiej natomiast escitalopram w dawce 10 mg/d przez trzy miesiące. Następnie dokonano zamiany obu grup, wykazując, że terapia escitalopramem była związana ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresji, poprawą

funkcjonowania, zmniejszeniem liczby dni depresyjnych oraz zmniejszeniem liczby dni z podwyższonym nastrojem w porównaniu z placebo [22]. Oczywiście trudno wyciągać ogólne wnioski na podstawie tak małej grupy badanych.

Agosti i Stewart [23] w 2007 r. opublikowali wyniki badania z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym porównali skuteczność terapii imipraminą oraz fenelzyną (inhibitor MAO). W badaniu wzięło udział 70 osób z rozpoznaniem ChAD typu II, które zostały losowo podzielone na dwie grupy. W pierwszej grupie pacjenci otrzymywali 250 mg/d imipraminy, zaś w drugiej 6 mg/d fenelzyny. Reakcję na leczenie uzyskano u 57% pacjentów leczonych imipraminą i 52% leczonych fenelzyną. W grupie przyjmującej placebo reakcje na leczenie uzyskano jedynie u 23% badanych.

W 2010 roku Pihatsch i wsp. [24] opublikowali wyniki badania porównującego skuteczność dołączenia paroksetyny bądź amitryptyliny u pacjentów aktualnie leczonych litem. W badaniu wzięło udział 40 osób z rozpoznaną ChAD typu I/II. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup przyjmujących paroksetynę bądź amitryptylinę. Obserwacja stanu psychicznego trwała sześć tygodni. Obie kuracje okazały się podobnie skuteczne, redukcja liczby punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona wynosiła – 14,9 dla paroksetyny oraz – 15,5 dla amitryptyliny. W grupie przyjmującej paroksetynę efekt terapeutyczny zaobserwowano wcześniej, bo już w trzecim tygodniu leczenia. Leczenie nią było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

McElroy i wsp. [25], porównując skuteczność monoterapii paroksetyną (w dawce 20 mg/d) oraz kwetiapiną (w dawce 300–600 mg/d) w leczeniu faz depresyjnych, po ośmiu tygodniach leczenia wykazali brak istotnej statystycznie poprawy w zakresie redukcji objawów depresyjnych w grupie leczonej paroksetyną w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo, w grupie przyjmującej kwetiapinę zaobserwowano natomiast wyraźną poprawę.

Obszerna metaanaliza przeprowadzona przez Sidor i wsp. [26] nie wykazała korzyści z zastosowania leków przeciwdepresyjnych (bupropion, TLPD, wenlafaksyna) w leczeniu faz depresyjnych w przebiegu ChAD w porównaniu z placebo oraz lekami z innych grup [26].

W kontekście oceny skuteczności LPD w terapii depresji w ChAD i ChAJ na zainteresowanie zasługują wyniki badania Tondo i wsp. opublikowane w 2012 roku [16]. Badacze ocenili przebieg choroby u 1 036 pacjentów z rozpoznaną depresją. Chorzy byli leczeni w Centrum Leczenia Zaburzeń Nastroju w Cagliari. Spośród całej grupy leki przeciwdepresyjne przyjmowało 878 pacjentów, u 93 osób (10,6%) rozpoznano ChAD typu I, u 117 (13,3%) ChAD typu II, a u 668 (76,1%) ChAJ. 158 pacjentów nie zakwalifikowano do terapii lekami przeciwdepresyjnymi z uwagi na przewagę faz maniakalnych. Kryterium włączenia do badania było uzyskanie co najmniej 14 punktów w 21-punktowej wersji Skali Oceny Depresji Hamiltona. Wyniki leczenia oceniano na podstawie procentowej redukcji uzyskanej punktacji w skali HDRS-21. Za kryterium reakcji na leczenie przyjęto co najmniej 50-procentowy spadek liczby punktów w tej skali, a za kryterium remisji uzyskanie mniej niż siedmiu pkt. Wyniki wskazywały na lepszą reakcję na leczenie w grupie pacjentów z rozpoznaniem ChAD I/II niż w grupie z ChAJ. Na podstawie wyników analizy statystycznej można stwierdzić,

że czas potrzebny do uzyskania remisji w grupie pacjentów z rozpoznaniem ChAD I/II był krótszy niż w grupie pacjentów z rozpoznaniem ChAJ.

Osobnym zagadnieniem w rozważaniach na temat przydatności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest ocena długoterminowej skuteczności przyjmowania leków przeciwdepresyjnych po uzyskaniu remisji objawów depresyjnych. Ghaemi i wsp. [27] przeprowadzili w ramach programu STEP-BD badanie, które nie wykazało istotnych statystycznie korzyści z kontynuowania przyjmowania leków przeciwdepresyjnych po uzyskaniu remisji. W grupie osób przyjmujących te leki czas do wystąpienia nowego epizodu depresji był wprawdzie dłuższy, jednak kuracja nie powodowała zmniejszenia częstości występowania nowych epizodów depresji w porównaniu z grupą, która otrzymywała jedynie leczenie normotymiczne [27].

Wyniki badań dotyczących skuteczności stosowania LPD w ChAD przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Skuteczność leków przeciwdepresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Nazwa badania	Co oceniano	Liczebność grupy	Wyniki	Uwagi
Bottlander i wsp. [40]	Skuteczność LPD w terapii ChAD i ChAJ	50 osób z ChAD oraz 50 osób z ChAJ	Wykazano podobną skuteczność LPD w obu grupach	Badanie prospektywne
Amsterdam i wsp. [17]	Porównanie skuteczności monoterapii olanzapiną, fluoksetyną oraz leczenia skojarzonego fluoksetyną i olanzapiną	32 pacjentów z ChAD I oraz dwie osoby z ChAD typu 2	Istotne zmniejszenie objawów depresyjnych, podobne w trzech badanych grupach. Nie wykazano wzrostu ryzyka zmiany fazy podczas kuracji LPD w monoterapii	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą
Amsterdam i wsp. [18]	Ocena skuteczności fluoksetyny oraz litu i placebo w zapobieganiu nawrotom faz depresyjnych	81 pacjentów, 28 przyjmujących fluoksetynę, 26 przyjmujących lit, 27 przyjmujących placebo	Dwukrotnie mniejsze ryzyko nawrotu podczas kuracji fluoksetyną w porównaniu z terapią litem	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą
Amsterdam i wsp. [19]	Ocena skuteczności dołączenia wenlafaksyny u pacjentów z ChAD II, którzy nie uzyskali remisji podczas kuracji litem	40 pacjentów w fazie pierwszej leczonych litem. 17 pacjentów leczonych wenlafaksyną, u których nie uzyskano remisji podczas kuracji litem	Znaczna poprawa stanu psychicznego po zastosowaniu wenlafaksyny	Badanie otwarte, bez kontroli placebo
Vieta i wsp. [20]	Ocena skuteczności dołączenia paroksetyny bądź wenlafaksyny do leczenia normotymicznego	60 pacjentów z ChAD, 30 leczonych paroksetyną, 30 leczonych wenlafaksyną	Włączenie LPD okazało się skuteczne w redukcji objawów depresyjnych	Badanie z randomizacją
Sachs i wsp. [20]	Ocena skuteczności leczenia paroksetyną bądź bupropionem w skojarzeniu z LNT	366 pacjentów z ChAD, 187 leczonych LNT + placebo, 179 leczonych LNT, bupropionem bądź paroksetyną	Nie wykazano skuteczności zastosowania LPD w porównaniu z leczeniem LNT w skojarzeniu z placebo	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Parker i wsp. [22]	Porównanie skuteczności escitalopramu z placebo	10 osób z ChAD II	Wykazano wpływ escitalopramu na redukcję objawów depresyjnych. Zastosowanie escitalopramu nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zmiany fazy	Badanie bez randomizacji i ślepej próby
Agosti i wsp. [23]	Ocena skuteczności terapii fenelzyną oraz imipraminą w porównaniu z placebo	70 pacjentów z ChAD II	Terapia fenelzyną i imipraminą była istotnie skuteczniejsza w porównaniu z placebo	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepa próbą
Phitash i wsp. [24]	Ocena skuteczności dołączenia amitryptyliny bądź paroksetyny u pacjentów leczonych litem	40 osób z ChAD I/ChAD II	Redukcja objawów depresyjnych w obu grupach przyjmujących LPD	Badanie z randomizacją
McElroy i wsp. [25]	Ocena skuteczności kwetiapiny w porównaniu z paroksetyną i placebo	740 pacjentów z ChAD I/ChAD II, 245 osób leczonych kwetiapiną w dawce 300 mg/d, 247 pacjentów przyjmujących kwetiapinę 600 mg/d, 122 osoby leczone paroksetyną 20 mg/d, 126 osób przyjmujących placebo	Terapia kwetiapiną okazała się bardziej skuteczna w redukcji objawów depresyjnych w porównaniu z paroksetyną i placebo	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepa próbą
Sidor i wsp. [26]	Ocena skuteczności LPD w terapii faz depresyjnych w ChAD	Metaanaliza 15 badań z randomizacją (2 373 osób)	Nie wykazano, aby terapia LPD była skuteczniejsza od placebo oraz terapii innymi lekami	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepa próbą
Tondo i wsp. [16]	Porównanie skuteczności LPD w terapii faz depresyjnych w ChAD oraz ChAJ	878 pacjentów, 93 z ChAD I, 117 z ChAD II, 668 z ChAJ	Wykazano większą skuteczność LPD u pacjentów z ChAD I/II w porównaniu z pacjentami z ChAJ	
Ghaemi i wsp. [27]	Ocena skuteczności LPD w zapobieganiu faz depresyjnych	70 pacjentów z ChAD typu I, 32 pacjentów przyjmujących LPD po uzyskaniu remisji, 38 osób, u których odstawiono LPD po uzyskaniu remisji	Kuracja LPD nie okazała się skuteczna w zapobieganiu faz depresyjnych w porównaniu z przyjmującymi LNT	Badanie z randomizacją

Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w ChAD

Związek pomiędzy zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych a występowaniem epizodów patologicznie podwyższonego nastroju zaobserwowano już po wprowadzeniu do lecznictwa imipraminy w latach 50. [28-30]. Wystąpienie epizodu podwyższonego nastroju podczas kuracji lekiem przeciwdepresyjnym może wskazywać na błędnie postawione pierwotne rozpoznanie pojedynczego epizodu depresyjnego czy

zaburzeń afektywnych jednobiegunowych. Z taką sytuacją mamy często do czynienia u młodych pacjentów podczas pierwszego w życiu epizodu depresji [31]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu podwyższonego nastroju jest wystąpienie nadmiernej agitacji podczas kuracji lekiem przeciwdepresyjnym [32-34], jak również wczesny wiek zachorowania [35, 36] oraz przedchorobowy temperament cyklotymiczny [37] bądź hipertymiczny [38].

Aktualne wytyczne leczenia faz depresyjnych w przebiegu ChAD typu I i II zalecają unikanie stosowania leków przeciwdepresyjnych w związku z ryzykiem wywołania zmiany fazy, jednak badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że podczas kuracji lekami z grupy SSRI ryzyko to może być mniejsze niż powszechnie sądzono.

W badaniu przeprowadzonym przez Leverich i wsp. [39] autorzy ocenili, że ryzyko zmiany fazy po włączeniu leków przeciwdepresyjnych do kuracji lekiem normotymicznym wynosi 11,4% w odniesieniu do fazy hipomaniakalnej i 7,9% dla fazy maniakalnej podczas 10-tygodniowego leczenia ostrej fazy depresji. Ich zdaniem porównanie ryzyka zmiany fazy w przypadku leczenia sertralina, bupropionem i wenlafaksyną wskazuje, że najbardziej niebezpieczna jest pod tym względem wenlafaksyna, a najbezpieczniejszy bupropion [28]. Może się to wiązać z tym, że ryzyko zmiany fazy jest większe w przypadku stosowania leku o podwójnym mechanizmie działania (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) w porównaniu z lekami z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) lub działającym dopaminergicznie bupropionem.

Tondo i wsp. [16] ocenili przebieg choroby u 1 036 pacjentów z rozpoznaną depresją w przebiegu ChAD i ChAJ. W grupie badanej leki przeciwdepresyjne przyjmowało 878 pacjentów, u 93 osób rozpoznano ChAD typu I, u 117 ChAD typu II, a u 668 ChAJ. 158 pacjentów nie zakwalifikowano do terapii lekami przeciwdepresyjnymi z uwagi na przewagę faz maniakalnych. Ryzyko zmiany fazy na hipomaniakalną, maniakalną lub przejścia w stan mieszany podczas trzymiesięcznej kuracji lekami przeciwdepresyjnymi wyniosło w grupach pacjentów z rozpoznaniem ChAD typu II 15,8%, ChAD typu I – 8,60 %, ChAJ – 0,56% (można wnioskować, że chodzi tu o osoby, u których rozpoznanie ChAJ było niewłaściwe). U pacjentów z rozpoznaniem ChAD typu II zmiana fazy występowała średnio cztery tygodnie wcześniej niż u pacjentów z ChAD typu I i osiem tygodni wcześniej niż u pacjentów z rozpoznaniem ChAJ. Autorzy zwrócili uwagę, że – paradoksalnie – ryzyko zmiany fazy było większe wśród pacjentów, którzy przyjmowali leki przeciwdepresyjne w skojarzeniu z lekami normotymicznymi. Oczywiście może to mieć związek z faktem, że leki normotymiczne były zalecane u tych chorych, u których już przed rozpoczęciem badania ryzyko zmiany fazy oceniano jako większe. Podsumowując, wyniki badania Tondo i wsp. wskazują na co najmniej dobrą skuteczność LPD w terapii depresji w ChAD, jednak leczenie takie nie jest w pełni bezpieczne, ponieważ częstość zmiany faz przekracza tę, którą uważa się za spontaniczną – występującą u osób z ChAD nieprzyjmujących LPD (ok. 3%) [16].

Bottlender i wsp. [40] w badaniu prospektywnym, obejmującym łącznie 100 pacjentów (50 z rozpoznaniem ChAD i 50 z ChAJ), oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w grupie chorych z depresją w przebiegu

ChAD oraz ChAJ. W grupie badanej zmiana fazy na maniacką wystąpiła u 12% pacjentów z ChAD [40].

W badaniu Amsterdama i wsp. [17] 34 pacjentów z ChAD zostało losowo przydzielonych do grup leczonych fluoksetyną, olanzapiną, fluoksetyną w skojarzeniu z olanzapiną oraz grupy chorych przyjmujących placebo. Leczenie fluoksetyną w monoterapii oraz w skojarzeniu z olanzapiną nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zmiany fazy na maniacką [17].

W innym swoim badaniu Amsterdam i wsp. [18] wykazali, że również w porównaniu z monoterapią litem i placebo monoterapia fluoksetyną nie wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zmiany fazy [18].

Zgodnie z wynikami prac Amsterdama [19] także dołączenie wenlafaksyny u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy stanu psychicznego w trakcie monoterapii litem, nie jest związane z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zmiany fazy chorobowej.

W obszernej metaanalizie przeprowadzonej przez Gijsamana i wsp. [41] wykazano pozytywny wpływ terapii lekami przeciwdepresyjnymi na leczenie faz depresyjnych w przebiegu ChAD. W analizie czterech badań z randomizacją, obejmujących łącznie 662 pacjentów, wykazano istotny statystycznie wzrost odsetka reakcji na leczenie i remisji w grupie przyjmującej leki przeciwdepresyjne w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, przy czym większość pacjentów w grupie aktywnie leczonej otrzymywała również leki normotymiczne. Ryzyko zmiany fazy dla SSRI wynosiło 3,2% i nie było statystycznie istotne w porównaniu z placebo, natomiast dla TLPD wyniosło ono 10%.

Zdaniem Gijsamana i wsp. [41] leki z grupy SSRI są nie tylko skuteczne w terapii depresji w przebiegu ChAD, ale i obarczone niewielkim ryzykiem zmiany fazy. Przedstawiona metaanaliza była szeroko komentowana w środowisku psychiatrycznym, zwracano uwagę, iż niewielkie ryzyko mogło być związane ze względnie krótkim okresem obserwacji, dużym odsetkiem pacjentów z typem II ChAD w grupie badanej oraz faktem, iż większość badanych przyjmowała leki przeciwdepresyjne w skojarzeniu z lekami normotymicznymi.

McElroy i wsp. [25] w publikacji analizującej wyniki badania EMBOLDEN II zauważyli, że w populacji 740 badanych pacjentów z ChAD terapia paroksetyną nie była związana z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zmiany fazy [25].

Viktorin i wsp. [42], posługując się szwedzkim krajowym rejestrem medycznym, ocenili ryzyko zmiany fazy po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych w monoterapii oraz w skojarzeniu z LNT [42]. W badaniu wzięło udział 3 240 pacjentów z rozpoznaniem ChAD, z czego 1 641 było leczonych terapią skojarzoną: LNT + lek przeciwdepresyjny, a 1 117 przyjmowało lek przeciwdepresyjny w monoterapii. Ryzyko zmiany fazy było większe u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne w monoterapii, natomiast w grupie otrzymującej leczenie normotymiczne nie zaobserwowano wzrostu ryzyka występowania epizodów maniackich podczas trzymiesięcznej terapii. W okresie od trzech do dziewięciu miesięcy od włączenia leku przeciwdepresyjnego w skojarzeniu z LNT ryzyko zmiany fazy istotnie malało [42].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Tondo i wsp. [43] wykazano, że kuracja lekiem przeciwdepresyjnym zwiększa ryzyko zmiany fazy zarówno w odniesieniu do ChAD, jak i ChAJ, zmiany fazy następowały u 15,3% pacjentów z ChAD oraz 5,97%

badanych z rozpoznaniem ChAJ (należy rozumieć, że błędnym). W populacji nieprzyjmującej leków przeciwdepresyjnych zmianę fazy obserwowano u 13,8% pacjentów z ChAD i 1,24% leczonych z powodu ChAJ. Co zaskakujące, wyniki badania nie potwierdziły korzystnego wpływu stosowania LNT w zapobieganiu manii, zarówno w grupie otrzymującej je w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Wyniki te można tłumaczyć tym, że LNT były stosowane u cięższych pacjentów z większym ryzykiem spontanicznej zmiany fazy, a okres obserwacji był na tyle krótki (pięć miesięcy), że ustalenie potencjalnych korzyści długoterminowych związanych z kuracją LNT nie było możliwe w tak zaplanowanym badaniu [43].

Metaanaliza przeprowadzona przez Sidor i wsp. [26], analizująca bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu faz depresyjnych w przebiegu ChAD w porównaniu z placebo oraz lekami z innych grup, nie wykazała, aby kuracja lekami przeciwdepresyjnymi wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zmiany fazy. Warto także zauważyć, że w badanej populacji zmianę fazy obserwowano w grupie przyjmującej bupropion rzadziej niż w grupie leczonej TLPD lub SNRI (wenlafaksyna) [26].

W ramach badania STEP-BD Christine i wsp. [44] oceniali ryzyko zmiany fazy podczas kuracji lekiem przeciwdepresyjnym. Badanie prospektywne, w którym wzięło udział 338 pacjentów z ChAD przyjmujących leki przeciwdepresyjne, wykazało, że ryzyko zmiany fazy wzrasta u pacjentów chorujących krócej, z wywiadem licznych kuracji przeciwdepresyjnych oraz historią zmiany fazy podczas kuracji lekiem przeciwdepresyjnym w przeszłości. W ciągu 12-tygodniowej obserwacji zmiana fazy wystąpiła aż u 44% badanych [44].

W badaniu Viety i wsp. [20] wzięło udział 60 pacjentów; 30 osób losowo przydzielono do grupy otrzymującej paroksetynę oraz 30 do grupy otrzymujących wenlafaksynę. Zmiana fazy wystąpiła u 13% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i tylko u 3% pacjentów leczonych paroksetyną.

Z kolei badanie z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo przeprowadzone przez Sachsa i wsp. [21] nie wykazało, aby terapia lekami przeciwdepresyjnymi wiązała się ze wzrostem ryzyka zmiany fazy [21] w grupach leczonych paroksetyną lub bupropionem w skojarzeniu z LNT w porównaniu z grupami przyjmującymi placebo i lek normotymiczny. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni.

Wyniki najnowszych badań (2014 r.) Leona i wsp. [45] oceniających ryzyko samobójstwa w grupie 206 badanych z rozpoznaniem ChAD typu I oraz 139 osób z ChAD typu II w trakcie przyjmowania leków przeciwdepresyjnych wskazują, że w grupie pacjentów z ChAD I leczenie przeciwdepresyjne zmniejsza ryzyko podjęcia próby samobójczej o średnio 54%. Również pacjenci z ChAD II odnosili znaczne korzyści z przyjmowania leków przeciwdepresyjnych – badacze stwierdzili, że w okresach, w których pacjenci przyjmowali leki przeciwdepresyjne, dochodziło do 35% mniej prób samobójczych niż w okresach, gdy pacjenci przyjmowali jedynie leki normotymiczne. W populacji pacjentów z ChAJ nie stwierdzono wpływu LPD na ryzyko samobójstwa. Warto zauważyć, że opisywane badanie prospektywne było wieloletnią, wielośrodkową pracą obejmującą 27-letni okres obserwacji chorych. Uzyskane wyniki

wskazują, że leczenie przeciwdepresyjne w populacji chorych z ChAD może mieć działanie protekcyjne, redukując w istotny sposób ryzyko popełnienia samobójstwa.

Ryzyko indukcji zmiany fazy jest inne w przypadku ChAD typu I i ChAD typu II. Większość opublikowanych badań oceniała skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w ChAD typu I. Zdaniem części ekspertów typu I i II ChAD na tyle różnią się od siebie, jeśli chodzi o przebieg, że można je traktować niemal jak dwie odmienne jednostki chorobowe. W jednej z niewielu publikacji analizujących ryzyko zmiany fazy podczas kuracji lekiem przeciwdepresyjnym, osobno w grupie chorych z rozpoznaniem ChAD typu I i typu II, David i wsp. [46] dowiedli, że podczas ostrej fazy leczenia ryzyko zmiany fazy było większe w ChAD typu I niż typu II. Odsetek zmian fazy u pacjentów z ChAD typu I wynosił 14,2%, natomiast wśród pacjentów z rozpoznaniem ChAD typu II tylko 7,1%. Autorzy podkreślili również, że obserwowane epizody podwyższonego nastroju miały w grupie pacjentów z ChAD typu II mniejsze nasilenie i spełniały kryteria hipomanii [46]. W świetle przeprowadzonego badania można wysunąć hipotezę, że leki przeciwdepresyjne w leczeniu faz depresyjnych w ChAD są bezpieczniejsze w podtypie II. Dlatego też wytyczne odnośnie leczenia ChAD typu I i II powinny być odmienne i uwzględniać inny przebieg schorzenia.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w kontekście występowania stanów mieszanych, to na podstawie wyników dwóch retrospektywnych badań obserwacyjnych [47, 48] można stwierdzić, że stosowanie LPD w ChAD w ciągu ostatnich sześciu miesięcy oraz w okresie całego życia miało związek z częstszym występowaniem stanów mieszanych. W populacji amerykańskiej [49] stwierdzono, że aż 32% pacjentów z ChAD typu I, u których wystąpił epizod manii lub stan mieszany, przyjmowało w poprzedzającym ten epizod okresie lek przeciwdepresyjny. Przyjmowanie go miało także związek z częstszymi ponownymi hospitalizacjami w okresie 12 miesięcy obserwacji.

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych w ChAD przedstawia tabela 2.

Tabela 2. **Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

Nazwa badania	Co oceniano	Liczebność grupy	Wyniki	Uwagi
Leverich i wsp. [39]	Ryzyko zmiany fazy po włączeniu LPD do LNT	159 pacjentów z ChAD: 50 osób przyjmujących bupropion, 50 przyjmujących sertralinę, 59 osób przyjmujących wenlafaksynę	Zmiana fazy na hipomaniakalną u 11,4 %, na maniakalną u 7,9% badanych podczas 10 tyg. obserwacji	Największe ryzyko zmiany fazy dla wenlafaksyny, najmniejsze dla bupropionu
Tondo i wsp. [16]	Ryzyko zmiany fazy podczas kuracji LPD u pacjentów z ChAD I, ChAD II, ChAJ	93 pacjentów z ChAD I, 117 z ChAD II, 668 ChAJ	Zmiana fazy u 15,8% badanych z ChAD II, 8,60% z ChAD I, 0,56 % z ChAJ	Badanie bez randomizacji oraz kontroli placebo

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Bottlander i wsp. [40]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii faz depresyjnych LPD	50 pacjentów z ChAD, 50 pacjentów z ChAJ	Zmiana fazy wystąpiła u 12% pacjentów z ChAD	Badanie prospektywne
Amsterdam i wsp. [17]	Ocena ryzyka zmiany fazy podczas kuracji fluoksetyną, olanzapiną oraz leczenia skojarzonego olanzapiną i fluoksetyną	34 pacjentów z ChAD	Leczenie fluoksetyną oraz fluoksetyną w skojarzeniu z olanzapiną nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zmiany fazy	
Amsterdam i wsp. [18]	Ocena ryzyka zmiany fazy podczas leczenia litem, fluoksetyną w porównaniu z placebo	81 pacjentów z ChAD II: 28 leczonych fluoksetyną, 27 litem, 26 przyjmujących placebo	Nie wykazano wzrostu ryzyka zmiany fazy podczas kuracji fluoksetyną w porównaniu z leczeniem litem i placebo	Badanie z randomizacją i podwójnie ślepa próbą
Amsterdam i wsp. [19]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kuracji wenlafaksyną u pacjentów, u których terapia litem okazała się nieskuteczna	17 pacjentów z ChAD II leczonych wenlafaksyną, 40 pacjentów przyjmujących początkowo lit	Terapia wenlafaksyną okazała się skuteczna i nie zwiększała ryzyka zmiany fazy na hipomaniakalną	Badanie otwarte, bez kontroli placebo
Gijssmann i wsp. [41]	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności LPD w terapii depresji w ChAD	662 pacjentów z ChAD, metaanaliza 4 badań	Nie stwierdzono wzrostu ryzyka zmiany fazy podczas kuracji SSRI. Podczas leczenia TLPD ryzyko zmiany fazy wyniosło 10%	Większość pacjentów przyjmowała również LNT
Viktorin i wsp. [42]	Ocena ryzyka zmiany fazy po zastosowaniu LPD w monoterapii oraz w skojarzeniu z LNT	3 240 pacjentów z ChAD, 1 641 leczonych LPD + LNT, 117 leczonych LPD w monoterapii	Większe ryzyko zmiany fazy podczas kuracji LPD w monoterapii	
Tondo i wsp. [43]	Ocena ryzyka zmiany fazy podczas kuracji LPD	114 521 pacjentów, z czego 56 212 otrzymało LPD, 58 309 nie przyjmowało LPD; 7 915 z rozp. ChAD, 102 501 z ChAJ	Wzrost ryzyka zmiany fazy u pacjentów przyjmujących LPD. U pacjentów z ChAD zmiana fazy wystąpiła u 15,3%. U pacjentów z ChAD nieprzyjmujących LPD zmiana fazy wystąpiła u 13,8%	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Sidor i wsp. [26]	Ocena bezpieczeństwa stosowania LPD podczas leczenia faz depresyjnych w ChAD	15 badań (1 469 pacjentów)	Nie wykazano wzrostu ryzyka zmiany fazy podczas kuracji LPD w porównaniu z placebo i innymi lekami	Badania z randomizacją. Najmniejsze ryzyko zmiany fazy podczas kuracji bupropionem
Christine i wsp. [44]	Ocena ryzyka zmiany fazy podczas kuracji LPD	338 pacjentów z ChAD	Wzrost ryzyka zmiany fazy podczas kuracji LPD	Badanie prospektywne
Vieta i wsp. [20]	Ocena ryzyka zmiany fazy po włączeniu wenlafaksyny bądź paroksetyny u pacjentów leczonych LNT	60 pacjentów z ChAD: 30 otrzymywało wenlafaksynę, 30 paroksetynę	Wzrost ryzyka zmiany fazy podczas kuracji wenlafaksyną (13%), niskie ryzyko podczas leczenia paroksetyną (3%)	Badanie bez kontroli placebo
Sachs i wsp. [21]	Ocena ryzyka zmiany fazy po dołączeniu LPD do LNT w porównaniu z placebo	179 pacjentów otrzymujących LPD+LNT, 187 pacjentów otrzymujących placebo + LNT	Nie wykazano wzrostu ryzyka zmiany fazy po zastosowaniu LPD w porównaniu z placebo	Badanie z kontrolą placebo i podwójnie ślepą próbą
David i wsp. [46]	Ocena ryzyka zmiany fazy po zastosowaniu LPD u pacjentów z ChAD I i ChAD II	777 pacjentów: 462 z ChAD I, 315 z ChAD II	Istotnie większe ryzyko zmiany fazy u pacjentów z ChAD I (14,2%) w porównaniu z ChAD II (7,1%)	

Podsumowanie

Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej budzi wiele kontrowersji. W przebiegu ChAD epizody depresyjne występują znacznie częściej niż epizody manii/hipomanii [50, 51], stąd też skuteczne leczenie objawów depresji ma podstawowe znaczenie nie tylko dla funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego pacjentów, ale także przebiegu choroby i rokowania. Leczenie depresji w przebiegu ChAD jest zadaniem trudnym, wymagającym często nie tylko właściwej i wnikliwej oceny aktualnego stanu klinicznego, ale i dogłębnej analizy dotychczasowego przebiegu choroby. Pojawiające się w ostatnich latach wyniki badań wskazują na potencjalną skuteczność leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji w przebiegu ChAD. Dane te potwierdzają również naturalistyczne obserwacje kliniczne. W przypadku braku poprawy podczas leczenia LNT w monoterapii często niezbędne staje się zastosowanie leków przeciwdepresyjnych. Bezpieczeństwo stosowania tej grupy leków w kontekście ryzyka zmiany fazy, wystąpienia stanów mieszanych czy indukcji przebiegu typu rapid cycling ma podstawowe znaczenie i jest przedmiotem wielu prac badawczych. Należy jednak podkreślić, że większość tych

prac nie analizuje odrębnie populacji pacjentów z ChAD typu I i II, co ze względu na przebieg choroby wydawałoby się najwłaściwsze. Również rozpatrywanie łącznie całej grupy leków przeciwdepresyjnych jest niewłaściwe, gdyż ryzyko zmiany fazy jest różne dla TLPD, SSRI i SNRI. Ryzyko indukcji fazy maniakalnej jest prawdopodobnie większe u osób z ChAD typu I niż ChAD typu II oraz w przypadku monoterapii TLPD i wenlafaksyną [52, 41]. W świetle przeprowadzonych badań wydaje się, że stosowanie leków z grupy SSRI oraz bupropionu i trazodonu wiąże się ze stosunkowo małym wzrostem ryzyka zmiany fazy. Jeśli chodzi o zastosowanie mirtazapiny i mianseryny, to leki te wydają się w ChAD równie bezpieczne, a może i bezpieczniejsze niż SSRI i bupropion, brak jest jednak badań z podwójnie ślepą próbą, które potwierdzałyby dane z wieloletnich obserwacji klinicznych. Wątpliwości budzi również kwestia zalecanego czasu stosowania LPD. W większości przypadków powinno się zaprzestać ich podawania po ok. dwóch–trzech miesiącach utrzymywania się remisji [53], jednak należy mieć na uwadze, że ryzyko nawrotu depresji po odstawieniu LPD jest wyższe niż przy jego kontynuacji [54, 55]. Potencjalne korzyści z zastosowania leków przeciwdepresyjnych mogą odnieść pacjenci z przewagą faz depresyjnych oraz wywiadem pozytywniej reakcji na leczenie przeciwdepresyjne. W ChAD typu II i w odniesieniu do spektrum ChAD, w wypadku znacznego nasilenia objawów depresyjnych dopuszcza się monoterapię LPD. Z drugiej strony należy zachować ostrożność w stosowaniu LPD, szczególnie w ChAD typu I oraz w przypadku zmiany fazy po włączeniu LPD w wywiadzie. Leki przeciwdepresyjne są przeciwwskazane w ChAD z szybką zmianą faz i u pacjentów z epizodami mieszanymi [56, 57].

Wnioski z przedstawionych badań w większości pokrywają się z zaleceniami International Society for Bipolar Disorders (ISBD) [58]. Zgodnie ze wskazówkami ekspertów w ostrej fazie leczenia depresji w ChAD typu I i II dopuszcza się stosowanie leków przeciwdepresyjnych w przypadku skuteczności zastosowania tych leków w wywiadzie. Leki te są przeciwwskazane w przypadku ChAD typu I i II, gdy objawom depresji towarzyszą co najmniej dwa osiowe objawy manii, występuje pobudzenie psychomotoryczne lub przebieg cechuje szybka zmiana faz. Jeśli chodzi o leczenie podtrzymujące, to kontynuację stosowania leków przeciwdepresyjnych należy rozważyć w przypadku nawrotu objawów depresji po przerwaniu leczenia w przeszłości [56]. W ChAD typu I należy unikać monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym, podobnie jak w ChAD typu II w przypadku, gdy objawom depresji towarzyszą co najmniej dwa osiowe objawy manii. W celu zmniejszenia ryzyka zmiany fazy na maniakalną/hipomaniakalną, wystąpienia stanu mieszanego oraz indukcji przebiegu rapid cycling zdaniem ekspertów ISBD pacjenci z ChAD, którzy rozpoczynają terapię lekiem przeciwdepresyjnym, powinni być szczególnie monitorowani – w przypadku wystąpienia objawów manii/hipomanii lub pobudzenia psychoruchowego lek należy niezwłocznie odstawić. Odradza się stosowanie leków przeciwdepresyjnych w przypadku wystąpienia manii, hipomanii lub stanu mieszanego w trakcie terapii lekiem przeciwdepresyjnym w przeszłości oraz w grupie pacjentów, u których występują duże wahania nastroju lub duża częstość występowania epizodów.

Zgodnie z wytycznymi ISBD należy unikać stosowania leków przeciwdepresyjnych w przebiegu stanów mieszanych, zarówno maniakalnych, jak i depresyjnych,

oraz w grupie pacjentów, u których w przebiegu choroby występują głównie stany mieszane [58].

Zastosowanie leków z grupy SNRI, leków trój- i czteropierścieniowych należy rozważać dopiero w przypadku braku skuteczności innych leków przeciwdepresyjnych, a w trakcie terapii tymi lekami należy zachować szczególną ostrożność [58].

Z uwagi na niewielką liczbę badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych w ChAD i ich niejednoznaczne wyniki oraz pewne rozbieżności w opiniach ekspertów dotyczących ryzyka zmiany fazy i pogorszenia przebiegu choroby niezbędne są dalsze prace w tym temacie. Konieczne wydaje się zatem poszukiwanie nowych skutecznych metod terapii oraz optymalizacja już istniejących strategii terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Thase ME. *Bipolar depression: diagnostics and treatment considerations*. Dev. Psychopathol. 2006; 18: 1213–1230.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD. i wsp. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 261–269.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA. i wsp. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59: 530–537.
4. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS. i wsp. *Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder*. Bipolar Disord. 2007; 9: 531–535.
5. López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F. i wsp. *Suicide attempts in bipolar patients*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62: 963–966.
6. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA. i wsp. *Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 1322–1330.
7. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli ML. *The prognostic significance of switching in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1711–1717.
8. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. *Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 163–165.
9. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. *Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1537–1547.
10. Wehr TA, Goodwin FK. *Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness?* Am. J. Psychiatry 1987; 144: 1403–1411.
11. Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman R, Gitlin M, Frye M. i wsp. *The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62: 612–616.

12. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA. i wsp. *Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1252–1262.
13. Compton MT, Nemeroff CB. *The treatment of bipolar depression*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61(supl. 9): 57–67.
14. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. *Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 124–126.
15. Calabrese JR, Rappport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. *Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1999; 9(supl. 4): S109–S112.
16. Tondo L, Baldessarini RJ, G. Vazquez, Lepri B, Visioli C. *Clinical responses to antidepressants among 1036 acute depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders*. Acta Psychiatr. Scand. 2013; 127(5): 355–364.
17. Amsterdam JD, Shults J. *Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression-lack of manic induction*. J. Affect. Disord. 2005; 87(1): 121–130.
18. Amsterdam JD, Shults J. *Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of Bipolar II Disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study*. Am. J. Psychiatry 2010; 167(7): 792–800.
19. Amsterdam JD, Wang G, Shults J. *Venlafaxine monotherapy in bipolar type II depressed patients unresponsive to prior lithium monotherapy*. Acta Psychiatr. Scand. 2010; 121: 201–208.
20. Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A. i wsp. *A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(6): 508–512.
21. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L. i wsp. *Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression*. N. Eng. J. ed. 2007; 356(4): 1711–1722.
22. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. *SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study*. J. Affect. Disord. 2006; 92(2–3): 205–214.
23. Agosti V, Stewart JW. *Efficacy and safety of antidepressant monotherapy in the treatment of bipolar-II depression*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2007; 22(5): 309–311.
24. Pihatsch M, Wolf R, Winter C, Lewitzka U, Bauer M. *Comparison of paroxetine and amitriptyline as adjunct to lithium maintenance therapy in bipolar depression: a reanalysis of a randomized, double-blind study*. J. Affect. Disord. 2010; 126(3): 453–457.
25. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. i wsp. *A double-blind placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II)*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(2): 163–174.
26. Sidor MM, MacQueen GM. *Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis*. J. Clin. Psychiatry 2011; 72(2): 156–167.
27. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME. i wsp. *Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(4): 372–380.
28. Wehr TA, Goodwin FK. *Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness?* Am. J. Psychiatry 1987; 144: 1403–1411.

29. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment*. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 1980; 13: 156–167.
30. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Second edition. New York: Oxford University Press; 2007.
31. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. *Age effects on antidepressant-induced manic conversion*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; 158: 773–780.
32. Baldessarini RJ, Faedda GL, Hennen J. *Risk of mania with serotonin reuptake inhibitors vs. tricyclic antidepressants in children, adolescents and young adults*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2005; 159: 298–299.
33. Koukopoulos A, Koukopoulos AE. *Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia*. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1999; 22: 547–564.
34. Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strauss A, Möller HJ. *Mixed depressive features predict manifold switch during treatment of depression in bipolar I disorder*. *J. Affect. Disord.* 2004; 78: 149–155.
35. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. *Age effects on antidepressant-induced manic conversion*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; 158: 773–780.
36. Lewis DA, Nasrallah HA. *Mania associated with electroconvulsive therapy*. *J. Clin. Psychiatry* 1986; 47: 366–367.
37. Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK. *Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group*. *Am. J. Psychiatry* 1977; 134: 1227–1233.
38. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Minnai G, Floris G, Reginaldi D. i wsp. *Rapid cyclers, temperament, and antidepressants*. *Compr. Psychiatry* 1983; 24: 249–258.
39. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr. i wsp. *Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers*. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163(2): 232–239.
40. Bottlender R, Rudolf D, Jäger M, Strauss A, Möller HJ. *Are bipolar I depressive patients less responsive to treatment with antidepressants than unipolar depressive patients? Results from a case control study*. *Eur. Psychiatry* 2002; 12: 200–205.
41. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. *Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials*. *Am. J. Psychiatry* 2004; 9(161): 1537–1547.
42. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK. i wsp. *The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer*. *Am. J. Psychiatry* 2014; 171(10): 1067–1073.
43. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. *Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010; 121: 404–414.
44. Truman CJ, Goldeberg JF, Ghaemi SN, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB. i wsp. *Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68(10): 1472–1479.
45. Leon AC, Fiedorowicz JG, Solomon DA, Li C, Coryell WH, Endicott J. i wsp. *Risk of suicidal behavior with antidepressants in bipolar and unipolar disorders*. *J. Clin. Psychiatry* 2014; 7(75): 720–726.

46. Bond DJ, Noronha MM, Kaucer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. *Antidepressant-associated mood elevations in Bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69(10): 1589–1601.
47. Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM. i wsp. *Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients*. Bipolar Disord. 2011; 13(2): 145–154.
48. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Valentí M, Nivoli AM, Sani G. i wsp. *Mania and depression: mixed, not stirred*. J. Affect. Disord. 2011; 133: 105–113.
49. Sussman M, Friedman M, Korn JR, Hassan M, Kim J, Menzin J. *The relationship between use of antidepressants and resource utilization among patients with manic or mixed bipolar disorder episodes: findings from a managed care setting*. J. Affect. Disord. 2012; 138: 425–432.
50. Dudek D, Siwek M. *Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Poznań: Termedia; 2012.
51. Dudek D. *Leczenie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2011.
52. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW. i wsp. *Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline*. Br. J. Psychiatry 2006; 189: 124–131.
53. Mahli GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA. i wsp. *Clinical recommendations for bipolar disorder*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2009; 439: 27–46.
54. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA. i wsp. *Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1252–1262.
55. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA. i wsp. *Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70: 450–457.
56. Dudek D. *Leczenie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2011.
57. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C. i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013*. Bipolar Disord. 2013; 15: 1–44.
58. Pacchiarotti I, Bond D, Baldessarini R, Nolen WA, Grunze H, Licht RW. I wsp. *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders*. Am. J. Psychiatry 2013; 170(11): 1249–1262.

Adres: Anna Antosik-Wójcińska
Oddział Chorób Afektywnych
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-947 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 6.12.2014

Zrecenzowano: 14.01.2015

Otrzymano po poprawie: 28.01.2015

Przyjęto do druku: 31.01.2015