

Pozycja wybranych atypowych leków przeciwpsychotycznych w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej – obecny stan wiedzy

The place of atypical antipsychotics in the therapy of bipolar disorder – the current state of knowledge

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Łukasz Świącicki, II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

Streszczenie

Wprowadzony ze względów czysto akademickich podział na leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i normotymiczne jest mylący. W praktyce klinicznej z pewnością nie każdy rodzaj depresji należy leczyć lekami określanymi jako przeciwdepresyjne, a działanie leków przeciwpsychotycznych z pewnością nie ogranicza się do leczenia tzw. psychoz (rozumianych jako choroby psychiczne, którym towarzyszą objawy wytwórcze). Bardzo dobrym przykładem jest tutaj terapia choroby afektywnej dwubiegunowej. W chorobie afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego często w ogóle odradza się stosowanie leków przeciwdepresyjnych (także w okresach depresji), z kolei w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu drugiego przydatność leków przeciwdepresyjnych ocenia się najczęściej jako „ograniczoną”. Z jednej strony występuje tu ryzyko zmiany fazy depresyjnej na hipomaniakalną, z drugiej często spotkać się można z lekoopornością. W tej sytuacji warto zadać pytanie o pozycję atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. W artykule przedstawiono aktualne wyniki badań dotyczących stosowania olanzapiny, kwetiapiny i amisulprydu w terapii depresji i manii w przebiegu tej choroby. Wspomniano również o roli leków z omawianej grupy w terapii zapobiegawczej (normotymicznej). Wyniki wielu poprawnych metodologicznie badań, przeprowadzonych z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby oraz grupy kontrolnej placebo, wskazują na skuteczność olanzapiny w leczeniu zarówno depresji, jak i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Można także wykorzystać olanzapinę, choć raczej w kuracjach skojarzonych, jako lek normotymiczny. Podstawowym problemem związanym ze stosowaniem tego leku jest częste występowanie zespołu metabolicznego. W przypadku kwetiapiny również istnieją dane dotyczące możliwości jej użycia w terapii depresji i manii. Autorzy badań nad kwetiapiną zwracają uwagę na to, że działanie zależy od dawki. W dawkach do 300 mg na dobę lek wykazuje głównie skuteczność przeciwdepresyjną. W leczeniu manii konieczne są dawki większe – zwykle powyżej 500 mg na dobę. Kluczowy problem związany z tym lekiem dotyczy występowania nadmiernej sedacji. W przypadku amisulprydu brakuje wystarczającej liczby badań, by stwierdzić przydatność leku w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Bardzo interesujące są doniesienia kazuistyczne wskazujące na możliwość profilaktycznego działania amisulprydu u osób z istotnymi zaburzeniami metabolicznymi.

Słowa kluczowe: depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, atypowe leki przeciwpsychotyczne, olanzapina, kwetiapina, amisulpryd

Abstract

The purely academic division into antidepressants, antipsychotics and mood stabilisers is misleading. In clinical practice, certainly not all types of depression can be treated with antidepressants, while the activity of antipsychotics is not limited to the treatment of psychoses (understood as mental disorders with positive symptoms). The therapy of bipolar disorder is a very good example in this regard. Antidepressants are not recommended in bipolar I disorder (also in the periods of depression), while they are usually considered as “of limited use” in bipolar II disorder. Their use is associated with the risk of transition from depressive to hypomanic phase on one hand, and the risk of drug resistance, on the other. Therefore, a question should be asked about the place of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. The paper presents the current research findings on the use of olanzapine, quetiapine and amisulpride in the treatment of depressive and manic episodes in bipolar disorder. The role of agents from the discussed class in preventative therapy (mood stabilising) is also mentioned. A number of methodologically adequate double blind and placebo-controlled trials have demonstrated the efficacy of olanzapine in the treatment of both depressive and manic episodes in bipolar disorder.

Olanzapine can be also used as a mood stabiliser, although usually in combination therapy. High risk of metabolic syndrome is the primary problem associated with this medication. Quetiapine may also be used in the treatment of depressive and manic episodes, as confirmed by the available data. The authors of studies on quetiapine point out that its effects are dose-dependent. Doses of up to 300 mg per day show mainly antidepressant activity. Higher doses are needed in the treatment of manic episodes – usually above 500 mg per day. Excessive sedation is the major problem associated with this medication. In the case of amisulpride, studies determining the usefulness of this agent in the therapy of bipolar disorder are insufficient. Case reports indicating possible preventive effects of amisulpride in patients with significant metabolic disorders are very interesting.

Key words: depression, bipolar disorder, atypical antipsychotics, olanzapine, quetiapine, amisulpride

WPROWADZENIE

Ze względu na dużą popularność podziału leków na przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i normotymiczne (te ostatnie należałoby zresztą, zgodnie z logiką języka, określać jako „normotymizujące”) zapomina się często o tym, że wspomniane nazwy grup mają jedynie charakter orientacyjny. W rzeczywistości leki przeciwdepresyjne wykazują też działanie przeciwłkowe, przeciwbólowe i nasenne, zmniejszają nasilenie natrętnych myśli, a czasem mają działanie przeciwo-rojeniowe (czyli przeciwpsychotyczne). Z kolei leki przeciwpsychotyczne mogą być stosowane nie tylko w terapii objawów wytwórczych, lecz także w leczeniu depresji, stabilizowaniu objawów choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), w terapii lęku oraz jako leki przeciwmaniakalne i nasenne. Co więcej – i to już wygląda na wyższe wtajemniczenie – wydaje się, że leki przeciwdepresyjne wcale nie są dobre do leczenia pewnych typów depresji; chodzi tu zwłaszcza o depresję w przebiegu ChAD typu I. Właściwie jest to stwierdzenie dość oczywiste, jednak na co dzień stosunkowo często zapomina się o tej rozbieżności między nazwą a zakresem stosowania grupy leków.

Innym wątkiem, pozornie tylko niezwiązanym z problemem nieadekwatnej klasyfikacji leków, są trudności z właściwym rozpoznawaniem i leczeniem ChAD. Liczne badania wskazują, że choroba ta jest rozpoznawana zbyt rzadko. Najczęściej błędnie diagnozuje się u pacjentów z tej grupy depresję. W konsekwencji osoby z ChAD bardzo często otrzymują leki przeciwdepresyjne, które – jak już wspomniano – bywają u nich nieskuteczne lub wręcz niekorzystnie wpływają na przebieg choroby (mogą powodować szybką zmianę faz i rozwój lekooporności), a zdecydowanie zbyt rzadko przyjmują leki przeciwpsychotyczne i leki normotymiczne (grupy te nie są zresztą rozdzielne, ponieważ wiele leków przeciwpsychotycznych wykazuje przynajmniej częściową aktywność normotymiczną).

Często jest tak, że pacjent zgłasza się do psychiatry w stanie depresji i otrzymuje lek przeciwdepresyjny, po którym następuje zmiana fazy na hipomaniakalną. Chory uważa ten stan za zdrowie, więc nie zgłasza się na wizytę kontrolną. Podczas kolejnej depresji relacjonuje lekarzowi, że stosowany uprzednio lek „bardzo pomógł”. Za drugim razem (czasem za trzecim) lek przestaje pomagać, w związku

z czym psychiatra decyduje się na silniej działający lek przeciwdepresyjny, który pomaga, ale zwykle już tylko raz. Kolejne kuracje najczęściej są nieskuteczne, a remisje coraz krótsze. Najlepsze rozwiązanie polega zazwyczaj na całkowitym odstąpieniu od podawania leków przeciwdepresyjnych i zmianie strategii leczenia.

Celem tego artykułu jest omówienie możliwości stosowania wybranych leków przeciwpsychotycznych w szeroko rozumianej terapii ChAD. Korzystając z bazy Medline, wybrano doniesienia z ostatnich 5 lat (w pojedynczych przypadkach uwzględniono istotne doniesienia opublikowane przed rokiem 2012) dotyczące takich leków, jak olanzapina, kwetiapina i amisulpryd.

EPIDEMIOLOGIA ChAD

Bardzo ważne jest uświadomienie sobie, jak często w rzeczywistości występuje ChAD. Pierwsze badania epidemiologiczne, przyjmujące jako punkt wyjścia zasady diagnostyczne zamieszczone w DSM-III, szacowały częstość występowania ChAD na 1% populacji ogólnej (czyli bardzo podobnie do częstości występowania schizofrenii) (Bebbington i Ramana, 1995). W latach 90. XX wieku, po wejściu w życie kryteriów DSM-IV, wprowadzono dodatkowe rozróżnienie na ChAD typu I i II oraz z towarzyszącymi epizodami mieszanymi. Skutkowało to zwiększeniem szacowanej występowalności zaburzenia do 2% (American Psychiatric Association, 1994). Najnowsze doniesienia mówią o częstości występowania ChAD zbliżonej do 4% (Ferrari *et al.*, 2011). Wydaje się jednak, że nie jest to jeszcze koniec ewolucji poglądów w tym obszarze diagnostyki psychiatrycznej – nawet w najnowszych publikacjach autorzy systematycznie stwierdzają, iż w grupach osób z rozpoznaną według obowiązujących kryteriów depresją nawracającą po dokładnym uwzględnieniu różnych danych z wywiadu zmienia się rozpoznanie na ChAD nawet u 25% badanych (Inoue *et al.*, 2015; Stubbs *et al.*, 2016). Wskazuje to na konieczność dalszego doskonalenia kryteriów rozpoznawania ChAD – przykładowo badania prowadzone w Zurychu przez Angsta (1998) wykazały, że zmiana tylko jednego kryterium (czas trwania hipomanii na dwa dni zamiast czterech) zmienia szacunkową częstość występowania ChAD II z 0,5 na 5,0%. W przypadku dołączenia innych podtypów ChAD, takich jak ChAD o przebiegu

subklinicznym czy też czysta hipomania, szacowana częstość choroby wzrasta nawet powyżej 10%.

Wbrew pozorom nie jest to wcale zagadnienie akademickie, nie chodzi o takie czy inne ustawienie granic kryteriów diagnostycznych. Wyniki badań pokazują, że występowanie dwubiegunowości (nawet bardzo szeroko definiowanej jako „spektrum ChAD”) istotnie koreluje z opornością na leczenie (Dudek *et al.*, 2008). Odwrotnie – wdrożenie terapii podobnej do stosowanej w ChAD to zwykle najlepsze postępowanie u pacjentów z tzw. depresją lekooporną, która najczęściej jest po prostu depresją w przebiegu ChAD. Trudno ostatecznie orzec, czy częstość występowania ChAD w populacji ogólnej wynosi raczej 5%, czy raczej 10%, jest to jednak częstość znacznie większa, niż mogłoby wynikać z wyciszenia, ile osób leczy się obecnie z powodu ChAD. Najtrafniejsza odpowiedź na tak postawione pytanie brzmi bowiem: „stanowczo zbyt mało”.

OLANZAPINA

Terapia epizodu maniakalnego

W ostatnich latach ukazały się cztery duże prace dotyczące stosowania olanzapiny w terapii epizodów maniakalnych. W poprzednich latach takich publikacji było oczywiście o wiele więcej.

W badaniu Katagiriego i wsp. (2012) wzięło udział 224 pacjentów z ChAD typu I (ChAD I). Otrzymywali oni olanzapinę, haloperidol lub placebo, leczenie kontynuowano przez 3 tygodnie, przy czym w grupie placebo podczas kuracji zamieniano placebo na olanzapinę, nie informując o tym uczestników badania. Skuteczność leczenia mierzono za pomocą Skali Manii Younga, oceniano też odsetek remisji i zmiany fazy na depresyjną. Autorzy oceniali ponadto bezpieczeństwo kuracji. Analiza wyników wykazała, iż olanzapina jest istotnie skuteczniejsza od placebo ($p < 0,001$). Pozornie nie stwierdzono różnicy skuteczności między olanzapiną a haloperidolem, autorzy zauważyli jednak, że u osób przyjmujących haloperidol istotnie częściej następowała zmiana fazy z maniakalnej na depresyjną (2,4% w porównaniu z 16,7%). Biorąc pod uwagę, iż celem leczenia zespołu maniakalnego bynajmniej **nie jest** wywołanie zespołu depresyjnego, obserwację tę należy, naszym zdaniem, uznać za pośredni, ale wyraźny dowód większej skuteczności olanzapiny w porównaniu z haloperidolem. Autorzy analizowali jedynie wpływ leku na objawy manii – im bardziej lek te objawy niwelował, tym lepiej – ale w rzeczywistej sytuacji klinicznej ważne jest nie tylko to, jakie objawy się likwiduje, lecz także to, jakie się w rezultacie otrzymuje. Można sobie przecież wyobrazić lek przeciwcukrzycowy, który powodowałby ciężką hipoglikemię – z pewnością trudno byłoby uznać takie działanie za skuteczne klinicznie. Również objawy pozapiramidowe były w grupie osób przyjmujących olanzapinę rzadsze i mniej nasilone niż w grupie leczonych haloperidolem.

W innym badaniu, opublikowanym przez Tohena i wsp. (2014), wzięło udział łącznie 447 pacjentów z rozpoznaniem „manii z objawami mieszanymi”. Mania z objawami mieszanymi to nowa kategoria diagnostyczna, wprowadzona po raz pierwszy w DSM-5. Kryteria rozpoznawania tego zaburzenia podano poniżej, cytując (ze skrótami) za DSM-5. Epizod maniakalny z objawami mieszanymi należy rozpoznawać wówczas, gdy:

„Spełnione są kryteria dla epizodu maniakalnego lub hipomaniakalnego oraz co najmniej trzy z poniższych objawów [...]

1. Dominująca dysforia lub obniżony nastrój zgłaszane przez pacjenta lub obserwowane przez inne osoby.
2. Zmniejszenie zainteresowania lub zdolności odczuwania przyjemności w zakresie wszystkich lub niemal wszystkich czynności.
3. Spowolnienie ruchowe występujące niemal każdego dnia.
4. Zmęczenie lub utrata energii.
5. Poczucie braku własnej wartości lub nieadekwatne, nadmierne, poczucie winy.
6. Nawracające myśli o śmierci, nawracające myśli samobójcze” (Gałecki i Świąćicki, 2015).

W publikacji Tohena i wsp. (2014) przedstawiono podsumowanie wyników trzech badań z grupą kontrolną placebo (olanzapina – $n = 228$). Pacjenci byli podzieleni na dwie kategorie: A – bez towarzyszących objawów mieszanych (w praktyce nie więcej niż dwa takie objawy) i B – z objawami mieszanymi (trzy lub więcej objawów wymienionych powyżej). W grupie A znalazły się 332 osoby, w grupie B – 125; nawiasem mówiąc, wskazuje to na znaczne rozpowszechnienie zaburzeń z objawami mieszanymi, o czym często się w praktyce zapomina. W obu grupach olanzapina okazała się skuteczniejsza od placebo, ale w grupie chorych z objawami mieszanymi skuteczność aktywnego leku była większa niż w grupie z objawami „czystej” manii. Jest to obserwacja zgodna z intuicją kliniczną autorów tego opracowania.

W badaniu Conusa i wsp. (2015) porównywano skuteczność terapii skojarzonej węglanem litu i olanzapiną oraz węglanem litu i chlorpromazyną w grupie 83 pacjentów z pierwszym w życiu epizodem manii psychiatrycznej. Formalnie rzecz biorąc, wystąpienie pierwszego w życiu epizodu manii psychiatrycznej (u osób, u których w przeszłości nie obserwowano depresji) nie upoważnia do rozpoznania ChAD, jednak w praktyce u znacznej większości takich pacjentów można się spodziewać takiej właśnie ewolucji objawów. Badanie wykazało, wbrew oczekiwaniom autorów, że chlorpromazyna nie różni się istotnie od olanzapiny pod względem profilu bezpieczeństwa i tolerancji, przy czym olanzapina okazała się lekiem nieco skuteczniejszym i szybciej działającym. Porównanie ma ograniczone znaczenie praktyczne, ponieważ chlorpromazyna jest obecnie lekiem niemal zupełnie zapomnianym i, przynajmniej w Polsce, niemal niestosowanym.

W ostatnim z cytowanych tu badań dotyczących leczenia manii, przeprowadzonym przez Xu i wsp. (2015),

porównywano skuteczność terapii skojarzonej walproinianem i olanzapiną ze skutecznością monoterapii walproinianem bądź olanzapiną w grupie pacjentów z ChAD I. Uczestnicy otrzymywali walproinian w dawce 600 mg na dobę, olanzapinę w dawce 10 mg na dobę lub oba leki – 600 plus 10 mg na dobę. Zgodnie z oczekiwaniem (zwłaszcza ze względu na relatywnie małe dawki!) najbardziej skuteczne okazało się leczenie skojarzone, ale monoterapia olanzapiną była skuteczniejsza niż monoterapia walproinianem. Wydaje się jednak, że wybrana dawka walproinianu była zdecydowanie zbyt mała, a dawka olanzapiny – nieco lepiej dobrana, choć prawdopodobnie również zbyt niska.

Podsumowując: Olanzapina to lek skuteczny i bezpieczny w terapii manii w przebiegu ChAD I i ChAD II oraz u pacjentów z pojedynczym epizodem manii, a także u osób w manii z objawami mieszanymi. Olanzapina jest ponadto wartościowym elementem kuracji skojarzonych u tego typu chorych.

Terapia epizodu depresyjnego

W ostatnich latach opublikowano wiele wartościowych badań dotyczących stosowania olanzapiny w terapii zaburzeń depresyjnych występujących w przebiegu ChAD.

Tohen i wsp. (2012) przedstawili wyniki dużego badania, w którym porównywano skuteczność olanzapiny ($n = 343$) i placebo ($n = 171$) w leczeniu pacjentów z depresją w przebiegu ChAD. Olanzapina była stosowana w monoterapii, w dawkach 5–20 mg na dobę, w zależności od uznania lekarza prowadzącego. Badanie miało charakter próby randomizowanej i podwójnie ślepej. Do oceny stanu psychicznego wykorzystywano Skalę Oceny Depresji Montgomery'ego–Åsberg (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS), 17-elementową wersję Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD-17; Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD-17) oraz Skalę Ogólnego Wrażenia Klinicznego w wersji dla ChAD (Clinical Global Impression – Bipolar Version, CGI-BP). We wszystkich skalach stwierdzono istotnie większy wpływ olanzapiny na objawy depresji w porównaniu z placebo. Równocześnie u osób otrzymujących olanzapinę zaobserwowano istotny wzrost masy ciała oraz zwiększenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi w porównaniu z grupą placebo.

W innej pracy, autorstwa Tohena i wsp. (2013), przedstawiono podsumowanie wyników dwóch badań oceniających skuteczność olanzapiny stosowanej w monoterapii ($n = 690$) w leczeniu depresji w przebiegu ChAD w porównaniu ze skutecznością placebo ($n = 524$). Po 6 tygodniach kuracji w grupie przyjmującej aktywny lek uzyskano istotnie lepsze wyniki niż w grupie placebo. Autorzy zwracają uwagę, że w badaniu brali udział wyłącznie pacjenci z ChAD I. Oczywiście stanowi to pewne ograniczenie, jednak w praktyce to właśnie w tej grupie chorych zasadniczo nie stosuje się (lub raczej nie powinno się stosować) leków przeciwdepresyjnych, jest więc prawdopodobne, że głównie takie osoby mogą być leczone wyłącznie olanzapiną.

Także w kolejnym badaniu oceniającym skuteczność olanzapiny w leczeniu depresji uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ChAD I (Katagiri *et al.*, 2013) – 156 chorych, z których 104 otrzymało olanzapinę, a 52 placebo. W grupie leczonych olanzapiną stwierdzono istotnie większą redukcję liczby punktów we wszystkich stosowanych skalach (MADRS, HAMD-17, CGI-BP) w porównaniu z grupą placebo. Nie wykazano istotnej różnicy między aktywnym lekiem a placebo, jeśli chodzi o częstość reakcji na lek (definiowanej jako zmniejszenie liczby punktów o 50% w wybranej skali) i częstość remisji. Olanzapina istotnie częściej niż placebo powodowała zwiększenie masy ciała oraz podwyższenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów.

Bardzo podobne wyniki uzyskali Wang i wsp. (2014). W przeprowadzonym przez nich badaniu wzięło udział 68 pacjentów z depresją w przebiegu ChAD I, którzy otrzymywali olanzapinę lub placebo w monoterapii. Odnotowano nie tylko istotną redukcję liczby punktów w stosowanych skalach oceny, lecz także większą częstość reakcji na lek i remisji w grupie leczonej olanzapiną w porównaniu z grupą placebo. Stwierdzono również większe ryzyko wystąpienia objawów zespołu metabolicznego w grupie osób przyjmujących olanzapinę.

Odmienne wyniki przedstawili autorzy jednego z najświeższych badań dotyczących omawianego zagadnienia (Wang *et al.*, 2016). W badaniu wzięło udział 210 pacjentów z ChAD I, podzielonych na dwie grupy. Jedna grupa otrzymywała olanzapinę, druga – placebo. Po 6 tygodniach terapii nie udało się wykazać istotnej różnicy skuteczności między obiema metodami postępowania. Według autorów badania prawdopodobną przyczynę takiego wyniku stanowiła duża częstość zmiany fazy na maniakalną w grupie placebo – w następstwie część pacjentów nie była uwzględniana w dalszej analizie. Wydaje się, że może to pośrednio wskazywać na korzystne profilaktyczne działanie olanzapiny: w grupie osób otrzymujących aktywny lek było znacznie mniej przypadków zmiany fazy z depresyjnej na maniakalną, co można przypisać ochronnemu działaniu leku.

Ostatnie z badań omawianych w tej części artykułu jest metaanalizą przeprowadzoną przez Selle'a i wsp. (2014). Autorzy zebrali doniesienia na temat skuteczności monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi, litem lub lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji w terapii depresji w przebiegu ChAD. Zdaniem Selle'a i wsp. nadal zbyt mało jest badań dotyczących tego zagadnienia – autorzy zidentyfikowali 24 badania, ale dotyczą one różnych leków, co istotnie utrudnia wyciąganie kategoriycznych wniosków. Na podstawie dostępnych wyników można ogólnie powiedzieć, że skuteczność stosowanych monoterapii w porównaniu z placebo jest umiarkowana (wskaźnik wyższości odsetka reakcji wynosi 29%), a liczba osób, które trzeba leczyć, aby uzyskać efekt (*number needed to treat*, NNT) – dość wysoka (8,2). Za najskuteczniejszy z ocenianych sposobów leczenia uznano skojarzoną kurację fluoksetyną i olanzapiną (choć nie jest do końca jasne, dlaczego taka kuracja była oceniana, skoro autorzy w tytule

zastrzegają, że porównywali monoterapie). W dalszej kolejności wymieniono leczenie walproinianem, kwetiapiną, lurazidonem i olanzapiną. Stwierdzono nieskuteczność ziprazidonu. W przypadku soli litu autorzy metaanalizy nie znaleźli wystarczającej ilości danych, aby móc ocenić skuteczność tej kuracji.

Podsumowując: *Przedstawione prace wyraźnie wskazują na skuteczność olanzapiny stosowanej w monoterapii w leczeniu depresji w przebiegu ChAD I, choć jest to skuteczność umiarkowana. W większości badań nie stwierdzono istotnej różnicy w porównaniu z placebo pod względem wpływu na odsetek reakcji i/lub remisji. Trzeba pamiętać, że depresja w przebiegu ChAD jest bardzo trudna do leczenia. W praktyce u chorych z tej grupy nie stosuje się monoterapii, ale raczej kuracje skojarzone – lek przeciwpsychotyczny i normotymiczny, a czasem również przeciwdepresyjny – na co wskazuje także wynik metaanalizy Selle'a i wsp. (2014).*

Leczenie podtrzymujące (profilaktyczne)

Cechą charakterystyczną leczenia ChAD jest potrzeba zapobiegania występowaniu obu faz chorobowych. Do skutecznego prowadzenia pacjentów z ChAD nie wystarczy odpowiednie leczenie faz depresyjnych i maniakalnych traktowanych jako osobne choroby – u osób, u których nie zostało wdrożone właściwe postępowanie zapobiegawcze, można się spodziewać dalszych, nierzadko coraz częstszych, nawrotów.

Doniesienie autorstwa Arory i Praharaja (2014) może wskazywać na profilaktyczne działanie olanzapiny. Autorzy opisywali przypadki 13 pacjentów z ChAD, którzy otrzymywali klasyczny lek normotymiczny w skojarzeniu z olanzapiną. Ze względu na stabilny stan psychiczny chorych odstawiono olanzapinę, co doprowadziło do wystąpienia zaburzeń depresyjnych albo maniakalnych. Arora i Praharaj nie stwierdzili związku między obserwowanym przez siebie zjawiskiem a stosowaną dawką olanzapiny lub szybkością odstawiania leku. Do najczęstszych objawów zwiastujących nawrót w tej grupie pacjentów należały: zaburzenia snu (72%), utrata wglądu co do zmian w zachowaniu (72%), drażliwość (54%) oraz podwyższenie nastroju (45%). Wydaje się, że w opisywanej grupie olanzapina odgrywała rolę uzupełniającego leku normotymicznego.

Zupełnie inną metodę badania profilaktycznych właściwości leków wybrali Hayes i wsp. (2016), którzy oceniali częstość występowania niepowodzenia w leczeniu (nawrotu) u osób z ChAD przyjmujących lit, walproinian, olanzapinę lub kwetiapinę w monoterapii. W badaniu uwzględniono dokumentację elektroniczną 5089 pacjentów z ChAD (ponad tysiąc osób w każdej grupie). Niepowodzenie w leczeniu definiowano jako jego przerwanie (wyrażane czasem, jaki upłynął od początku do zakończenia kuracji) lub dodanie innego leku normotymicznego, przeciwpsychotycznego, przeciwdepresyjnego albo benzodiazepiny. W przypadku litu niepowodzenie wystąpiło po 2 latach, w przypadku olanzapiny – po ponad roku, a w przypadku

dwóch pozostałych leków – po czasie krótszym niż rok. Autorzy podkreślają wyższość soli litu nad innymi ocenianymi lekami, jednak olanzapina również okazała się lepsza od bardzo popularnych w tym wskazaniu walproinianów. Tohen i wsp. (2016) zwracają uwagę na trudności metodologiczne związane z badaniem profilaktycznego działania leków. Zazwyczaj w takich badaniach wykorzystuje się krzywą przeżycia Kaplana–Meiera, mierząc czas, jaki upłynął do określonego wydarzenia (w tym przypadku: do nawrotu choroby). Autorzy doniesienia wybrali znacznie rzadziej stosowaną metodę Multi-state Outcome Analysis of Treatments (wielowymiarowa analiza wyników leczenia, MOAT). Za pomocą MOAT oceniano wyniki leczenia profilaktycznego w grupie pacjentów z ChAD, u których ostatnią fazą choroby poprzedzającą badanie była mania. Leczenie trwało rok, porównywano działanie olanzapiny i węgla litu. Wyniki wskazują, że u osób przyjmujących olanzapinę częściej występowały stany subdepresji, natomiast u otrzymujących lit – stany mieszane.

Podsumowując: *Dane odnoszące się do możliwości wykorzystywania olanzapiny jako leku profilaktycznego w ChAD są zachęcające, ale obecnie zbyt skąpe. Olanzapina z pewnością stanowi wartościowe uzupełnienie kuracji klasycznymi lekami normotymicznymi.*

KWETIAPINA

Terapia epizodu maniakalnego

Opublikowano wiele prac dotyczących skuteczności kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych w przebiegu ChAD. Badania prezentowane w ostatnich latach dotyczyły raczej bardziej szczegółowych zagadnień, ponieważ kwestia skuteczności wydaje się w tym przypadku rozstrzygnięta. Suppes i wsp. (2013) przedstawili pierwsze doniesienie na temat stosowania kwetiapiny w terapii hipomanii u pacjentów z ChAD II. Doniesienia tego typu są rzadkością, gdyż do badań zwykle kwalifikuje się pacjentów z ChAD I – prawdopodobnie dlatego, że rozpoznanie tej postaci ChAD jest łatwiejsze i budzi mniej kontrowersji. W omawianym badaniu wzięło udział 55 osób z hipomanią z objawami mieszanymi w przebiegu ChAD II. Kwalifikowano chorych w stanie stabilnym. Do dotychczasowej kuracji dołączano kwetiapinę ($n = 30$) lub placebo. Po 8 tygodniach stwierdzono istotną poprawę w grupie pacjentów, którzy otrzymywali kwetiapinę, w porównaniu z grupą placebo. Poprawę odnotowano w skali MADRS i w skali CGI-BP. Nie stwierdzono natomiast istotnej zmiany w Skali Manii Younga, co może wskazywać na to, że kwetiapina zmniejszyła głównie towarzyszące hipomanii objawy mieszane.

Bourin i wsp. (2014) oceniali skuteczność kuracji skojarzonej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (XR) i węglanem litu u pacjentów z manią w przebiegu ChAD I. Chorzy byli początkowo leczeni kwetiapiną XR w dawce 400–800 mg na dobę, a następnie do kuracji dołączano węglan litu lub placebo. Kuracja litem i kwetiapiną XR

okazała się istotnie skuteczniejsza niż kuracja kwetiapiną i placebo. Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane.

Cam i Gülseren (2014) opublikowali doniesienie kazuistyczne dotyczące wystąpienia objawów maniakalnych u pacjenta ze schizofrenią przyjmującego kwetiapinę w dawce 300 mg na dobę. Objawy maniakalne ustąpiły po odstawieniu kwetiapiны. Podobny przypadek u nieleczzonego dotychczas chorego z hipomanią opisali Millard i wsp. (2015). Po podaniu małej dawki kwetiapiны obserwowano znaczne zaostrzenie objawów maniakalnych, a następnie wystąpienie objawów psychotycznych. Autorzy doniesienia zwracają uwagę, że kwetiapina stosowana w małych dawkach blokuje głównie receptory 5HT_{2A} (sytuacja zmienia się po podwyższeniu dawki), co może być przyczyną zwiększenia przekąźnictwa dopaminergicznego. Z tego względu w leczeniu manii konieczne może być stosowanie dawek w zakresie 600–800 mg na dobę, w przypadku dawek mniejszych można się natomiast spodziewać wyraźniejszego działania aktywizującego i przeciwdepresyjnego.

Davis i wsp. (2015) badali neurofunkcjonalny wpływ kwetiapiны na pacjentów z manią w przebiegu ChAD. W badaniu uczestniczyły 22 osoby z manią w przebiegu ChAD i 26 zdrowych ochotników. U wszystkich uczestników wykonano badanie przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) podczas wykonywania zadań, którym towarzyszyły dystraktory neutralne i nacechowane emocjonalnie. U pacjentów prowadzono następnie 8-tygodniową kurację kwetiapiną i ponownie wykonywano badanie za pomocą fMRI. W wyniku leczenia kwetiapiną obserwowano aktywację kory oczodołowo-czołowej po stronie prawej. Aktywacja korelowała z istotną poprawą objawową mierzoną za pomocą Skali Manii Younga. Autorzy zaznaczają, że wynik badania nie pozwala na rozstrzygnięcie, czy zmiany obserwowane w fMRI były wywołane bezpośrednio przez podanie kwetiapiны, czy też były następstwem poprawy stanu psychicznego związanej ze stosowaniem leku.

Funkcjonowanie poznawcze chorych z manią leczonych kwetiapiną badali także Daglas i wsp. (2016). W grupie 61 osób z pierwszym epizodem manii stosowano monoterapię kwetiapiną lub węglanem litu. Przez 12 miesięcy oceniano funkcje poznawcze pacjentów przy użyciu odpowiedniej baterii testów. Stwierdzono, że lit i kwetiapina wykazują podobnie korzystny wpływ na funkcje poznawcze, ale wczesne podjęcie terapii litem wyraźniej wpływa na fluencję słowną chorych. Zaburzenia poznawcze są bardzo poważnym problemem dla większości osób z ChAD, stąd wyniki badania mają duże znaczenie praktyczne.

Podsumowując: Kwetiapina jest lekiem skutecznym w terapii manii w przebiegu ChAD I i ChAD II, należy jednak pamiętać, że w leczeniu manii konieczne bywa stosowanie dawek przekraczających 600 mg na dobę. Kwetiapina może być bezpiecznie łączona z litem. Wywiera korzystny wpływ na funkcje poznawcze pacjentów z manią w przebiegu ChAD, co może mieć istotny wpływ m.in. na poprawę wglądu i stosowania się do zaleceń.

Terapia epizodu depresyjnego

Przeciwdepresyjne działanie kwetiapiны zostało w przeszłości bardzo dobrze udokumentowane. W ostatnich latach prowadzono więc głównie badania dotyczące bardziej szczegółowych aspektów działania tego leku u chorych z depresją. Swartz i wsp. (2012) porównywali skuteczność kwetiapiны i psychoterapii (terapia interpersonalna i rytmu społecznego – *interpersonal and social rhythm therapy*, IPSRT) w leczeniu pacjentów z depresją w przebiegu ChAD II. W badaniu wzięło udział 25 osób; 11 było leczonych kwetiapiną, pozostałe korzystały jedynie z psychoterapii. Badanie trwało 12 tygodni. Obie metody okazały się skuteczne, nie wykazano przewagi którejś z nich. Wynik potwierdza przekonanie, iż u pacjentów z depresją o umiarkowanym nasileniu psychoterapia może być podobnie skuteczna jak leki (lub też leki mogą być podobnie skuteczne jak psychoterapia). Wydaje się, że w cytowanym badaniu odpowiednio dobrano formę psychoterapii – IPSRT ma opinię bardzo skutecznej w leczeniu ChAD.

Ekman i wsp. (2012) badali opłacalność stosowania kwetiapiны jako leku profilaktycznego po przebyciu przez pacjentów z ChAD epizodu depresji. Oceną objęto okres 5 lat. Wyniki wskazują, że kuracja kwetiapiną w dawce 300 mg na dobę jest bardziej opłacalna niż leczenie olanzapiną w dawce 15 mg na dobę.

Young i wsp. (2013) opublikowali podsumowanie rezultatów czterech dużych badań oceniających skuteczność kwetiapiны w leczeniu depresji w przebiegu ChAD II. Jak już wspomniano, badania dotyczące ChAD II są prowadzone znacznie rzadziej niż badania nad ChAD I, tymczasem w praktyce klinicznej pacjentów z ChAD II spotyka się zdecydowanie częściej – tym większa jest więc wartość takiego badania. W badaniach wzięło łącznie udział ponad 750 chorych, przyjmujących kwetiapinę w dawce 300 lub 600 mg na dobę albo placebo. Po 8 tygodniach stwierdzono istotnie większą poprawę stanu psychicznego u osób leczonych obydwiema dawkami aktywnego leku. Do najczęściej opisywanych objawów niepożądanych (w przypadku obu dawek) należały: suchość w ustach, senność, sedacja, zawroty głowy.

Jeong i wsp. (2013) przeprowadzili bardzo duże badanie otwarte oceniające skuteczność kwetiapiны w leczeniu depresji w przebiegu ChAD I i ChAD II. Szczególną zaletą badania była ocena ryzyka wystąpienia objawów maniakalnych u osób przyjmujących kwetiapinę. W badaniu wzięło początkowo udział 1097 chorych, w ostatecznej analizie uwzględniono dane dotyczące 764 pacjentów. W wyniku 8-tygodniowej kuracji kwetiapiną stwierdzono istotną poprawę w porównaniu z początkowym stanem psychicznym. Zakres poprawy stanu psychicznego był podobny w obu grupach pacjentów (ChAD I i ChAD II). Odsetek reakcji na leczenie wynosił około 60%, odsetek remisji – około 40%. Co ważne, autorzy obserwowali bardzo niewiele przypadków zmiany fazy na hipomaniakalną/maniakalną: 0,6% po 4 i 0,3% po 8 tygodniach leczenia. Wyniki wskazują, że kwetiapina jest lekiem nie tylko skutecznym w terapii

depresji w ChAD, lecz także bardzo bezpiecznym, ponieważ nie stwarza ryzyka wystąpienia istotnych wahań nastroju. Li i wsp. (2016) oceniali skuteczność monoterapii kwetiapią XR w grupie pacjentów z depresją w przebiegu ChAD I i ChAD II. W trwającym 8 tygodni badaniu, wykorzystującym metodę podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, wzięło udział 279 osób. Stwierdzono, że kwetiapina XR w dawce 300 mg na dobę jest istotnie skuteczniejsza od placebo w leczeniu depresji u chorych z ChAD I i ChAD II. Interesujące badanie przeprowadzili Geddes i wsp. (2016), którzy porównali skuteczność łączonej kuracji kwetiapią i lamotryginą u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD. Celem badania było ustalenie, czy dodanie lamotryginy do kwetiapiny wpływa na skuteczność leczenia i czy dołączenie następnie kwasu foliowego (w porównaniu z placebo) przekłada się na jakieś dalsze działanie. Okazało się, że dodanie lamotryginy zwiększa skuteczność terapii kwetiapią (w porównaniu z wariantem kwetiapina plus placebo), ale dołączenie do takiej kuracji kwasu foliowego powoduje spadek jej skuteczności. Zdaniem autorów wyniki wskazują na celowość stosowania lamotryginy w terapii skojarzonej, należy jednak brać pod uwagę, że dodanie do leczenia kwasu foliowego może pogorszyć rezultaty.

Suttajit i wsp. (2014) opublikowali metaanalizę i przegląd systematyczny badań nad stosowaniem kwetiapiny w leczeniu depresji w ChAD (stan na rok 2014). Autorzy uwzględnili 11 kontrolowanych badań z randomizacją, w których wzięło udział łącznie 3488 pacjentów z depresją w przebiegu ChAD I i ChAD II. Dwa z badań dotyczyły dzieci i nastolatków. Spadek liczby punktów w skali oceny depresji był istotnie większy w grupie osób leczonych aktywnym lekiem w porównaniu z grupą placebo. Istotną różnicę odnotowano już po pierwszym tygodniu kuracji. Występowanie manii obserwowano istotnie częściej w grupie placebo, z kolei w grupie pacjentów przyjmujących kwetiapię częściej stwierdzano objawy pozapiramidowe, senność, sedację, zawroty głowy czy męczliwość. Datto i wsp. (2016) przeprowadzili ciekawe porównanie reakcji na kwetiapię w dwóch grupach: chorych z ChAD I i osób z depresją w przebiegu ChAD II. Autorzy uwzględnili pięć badań klinicznych, w których udział wzięło 1900 pacjentów z ChAD I i 973 z ChAD II. Wszyscy uczestnicy otrzymywali kwetiapię lub kwetiapię XR przez 8 tygodni. W obu grupach stwierdzono lepszą reakcję na kwetiapię w porównaniu z aktywnymi lekami stosowanymi do porównania (węglan litu, paroksetyna) lub placebo. W przypadku ChAD II reakcja na leczenie następowała wolniej. Według autorów oba typy ChAD stanowią podobne obciążenie dla chorych i w podobny sposób pogarszają jakość życia, jednak depresja w przebiegu ChAD II może być trudniejsza do leczenia. Codzienne doświadczenie kliniczne wydaje się potwierdzać słuszność takiego przekonania.

Podsumowując: Kwetiapina (także o przedłużonym uwalnianiu) jest skuteczna w terapii depresji zarówno w przebiegu ChAD I, jak i ChAD II, choć w ChAD II reakcja na lek może być wolniejsza. Kwetiapina jest lekiem bezpiecznym, jeśli chodzi o ryzyko zmiany fazy na hipomaniakalną lub maniakalną.

Leczenie podtrzymujące (profilaktyczne)

Podobnie jak w przypadku olanzapiny najmniej jest badań dotyczących skuteczności profilaktycznej kwetiapiny. Badania skuteczności profilaktycznej są najtrudniejsze do poprawnego przeprowadzenia, stąd też w odniesieniu do większości leków, które mogą być traktowane jako normotymiczne, ilość dostępnych danych jest zazwyczaj niewielka. Warto zauważyć, że nawet w przypadku tak podstawowego leku normotymicznego jak węglan litu liczbę poprawnych metodologicznie badań klinicznych uważa się za niewystarczającą. A jest to lek stosowany od co najmniej 70 lat! Ketter i wsp. (2016) opublikowali przegląd danych w celu porównania profilaktycznych właściwości soli litu i kwetiapiny w ChAD. Zdaniem autorów kwetiapina i lit są podobnie skuteczne w terapii ostrej fazy w leczeniu manii, a w leczeniu depresji kwetiapina jest prawdopodobnie skuteczniejsza od litu. Jest także skuteczniejsza, jeśli chodzi o zapobieganie nawrotom depresji. Skojarzone leczenie litem i kwetiapią okazało się skuteczniejsze niż każdy z tych środków z osobna zarówno w leczeniu manii, jak i w leczeniu profilaktycznym, choć dodanie litu do kuracji kwetiapią nie zwiększa skuteczności leczenia depresji. Profil bezpieczeństwa obu leków oceniono jako dobry.

AMISULPRYD

Terapia epizodu maniakalnego

W przeszłości publikowano nieliczne wyniki badań wskazujących na celowość stosowania amisulprydu jako jednego ze składników skojarzonego leczenia manii (Thomas i Vieta, 2008), ale w ostatnich latach nie pojawiały się doniesienia tego typu. Ukazały się natomiast kazuistyczne prace dotyczące ryzyka występowania objawów maniakalnych u osób przyjmujących amisulpryd (Aggarwal *et al.*, 2010; Chuang *et al.*, 2014). W chwili obecnej amisulpryd zazwyczaj nie jest zalecany w terapii manii.

Terapia epizodu depresyjnego

Mimo że przeciwdepresyjne właściwości amisulprydu są dobrze znane, w ostatnich latach ukazały się tylko pojedyncze doniesienia poruszające to zagadnienie.

Hou i Lai (2014) opublikowali opis kazuistyczny, w którym przedstawili skuteczne leczenie pacjenta z psychotyczną depresją w przebiegu ChAD i otyłością przy użyciu dużej dawki amisulprydu skojarzonej z walproinianem sodu.

Leczenie podtrzymujące (profilaktyczne)

W ostatnich latach pojawiły się również opisy kazuistyczne i niewielkie badania dotyczące możliwości stosowania amisulprydu w leczeniu profilaktycznym ChAD.

Carta i wsp. (2006) przeprowadzili badanie otwarte z udziałem 14 pacjentów z ChAD I. Autorzy podawali amisulpryd

jako lek dołączony do stosowanej dotychczas nieskutecznej kuracji. Trzy osoby przerwały leczenie, pozostałe kontynuowały je przez około 6 miesięcy. U chorych przyjmujących amisulpryd stwierdzono istotne zmniejszenie częstości nawrotów w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem podawania tego leku. Różnica była istotna tylko w przypadku nawrotów manii.

Hong i wsp. (2015) opisali przypadek 23-letniego mężczyzny z rozpoznaniem ChAD I, który podczas leczenia olanzapiną przytył 29 kg (BMI 34,5). Po zamianie olanzapiny na amisulpryd w dawce 400 mg na dobę pacjent schudł 10 kg i utrzymywał się w stanie remisji przez kolejne 2 lata. Autorzy doniesienia uważają, że w przypadku osób z ChAD i zespołem metabolicznym leczenie amisulprydem może stanowić postępowanie z wyboru.

PODSUMOWANIE

Prawidłowe leczenie ChAD nie jest łatwe. W praktyce można się spotkać z licznymi błędami w tym zakresie. Jednym z podstawowych błędów, opisywanym choćby przez Ghaemiego i wsp. (2000), jest rozpoznawanie depresji nawracającej zamiast ChAD, a w efekcie leczenie źle rozpoznanej choroby niewłaściwie dobranym lekiem. Wyniki wielu badań wskazują, że choć we wstępnym okresie ChAD leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczne, to w miarę rozwoju choroby ich skuteczność maleje, natomiast coraz wyraźniej ujawnia się niekorzystny wpływ na stan pacjenta.

Innym, bardzo rozpowszechnionym błędem jest niezauważanie (niewłaściwe rozpoznawanie) objawów hipomanii. Sami pacjenci często traktują te okresy jako „prawdziwe zdrowie” („Taki zawsze powinienem być”, „Takiego siebie akceptuję”). Rodzina i osoby bliskie zazwyczaj są w stanie zauważyć, iż z chorym dzieje się coś niezwykłego, ale często nie rozumieją, że ta niezwykłość jest chorobą, i sądzą, że pacjent ma „trudny charakter”. Nierozpoznanie hipomanii skutkuje albo brakiem leczenia (przerwanie kuracji, ponieważ dana osoba „jest zdrowa”), albo – co gorsza – niewłaściwą terapią (leczenie depresji „przez ciągłość”).

Jak się wydaje, atypowe leki przeciwdepresyjne stosowane w monoterapii nie stanowią panaceum na opisane problemy, ponieważ ich działanie normotymiczne jest prawdopodobnie zbyt słabe. Leki przeciwpsychotyczne są jednak koniecznym uzupełnieniem kuracji lekami normotymicznymi, gdyż te ostatnie mają zwykle zbyt słabe działanie przeciwdepresyjne i przeciwmaniakalne. Z pewnością zagadnienie to wymaga dalszych badań, niemniej wyniki przedstawione w niniejszym artykule wydają się wskazywać na zasadność takiej hipotezy – podstawą leczenia profilaktycznego są klasyczne leki normotymiczne, lecz podstawą terapii faz depresyjnych i maniakalnych mogą być atypowe leki przeciwpsychotyczne. Optymalnym rozwiązaniem wydają się kuracje skojarzone lekiem normotymicznym i atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Codzienne doświadczenie kliniczne potwierdza słuszność takiego przekonania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Aggarwal A, Jain M, Khandelwal A *et al.*: Amisulpride induced mania. *Indian J Pharmacol* 2010; 42: 112–113.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM-IV. American Psychiatric Publishing, Arlington 1994.
- Angst J: The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50: 143–151.
- Arora M, Praharaj SK: Olanzapine discontinuation emergent recurrence in bipolar disorder. *Indian J Psychol Med* 2014; 36: 170–173.
- Bebbington P, Ramana R: The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 279–292.
- Bourin MS, Severus E, Schronen JP *et al.*: Lithium as add-on to quetiapine XR in adult patients with acute mania: a 6-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Bipolar Disord* 2014; 2: 14.
- Cam B, Güleren S: [Mania associated with quetiapine treatment]. *Türk Psikiyatri Derg* 2014; 25: 65–68.
- Carta MG, Zairo F, Mellino G *et al.*: An open label follow-up study on amisulpride in the add-on treatment of bipolar I patients. *Clin Pract Epidemiol Mental Health* 2006; 2: 19.
- Chuang WC, Chen CY, Kuo SC *et al.*: Amisulpride-associated mania in a young adult with schizophrenia and cerebral disease. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 2038–2041.
- Conus P, Berk M, Cotton SM *et al.*: Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: an 8-week randomised controlled trial. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 975–982.
- Daglas R, Cotton SM, Allott K *et al.*: A single-blind, randomised controlled trial on the effects of lithium and quetiapine monotherapy on the trajectory of cognitive functioning in first episode mania: a 12-month follow-up study. *Eur Psychiatry* 2016; 31: 20–28.
- Datto C, Pottorf WJ, Feeley L *et al.*: Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression. *Ann Gen Psychiatry* 2016; 15: 9.
- Davis AK, DelBello MP, Eliassen J *et al.*: Neurofunctional effects of quetiapine in patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 2015; 17: 444–449.
- Dudek D, Siwek M, Borowiecka-Kluza J: Analiza cech dwubiegowości u pacjentów z depresją lekooporną w porównaniu z pacjentami z remisją obecnego epizodu depresji. Badanie pilotażowe. *Psychiatr Pol* 2008; 42: 283–294.
- Ekman M, Lindgren P, Miltenburger C *et al.*: Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. *Pharmacoeconomics* 2012; 30: 513–530.
- Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA: A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 134: 1–13.
- Gałecki P, Świącicki Ł (eds.): Kryteria diagnostyczne z DSM-5. Desk Reference. Edra Urban & Partner, Wrocław 2015: 79.
- Geddes JR, Gardiner A, Rendell J *et al.*: CEQUEL Investigators and Collaborators: Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 31–39.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804–808.
- Hayes JE, Marston L, Walters K *et al.*: Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry* 2016; 15: 53–58.

- Hong CC, Chen CK, Yeh TC *et al.*: Amisulpride monotherapy may be a choice of maintenance treatment for patients with both bipolar I disorder and metabolic syndrome. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 757–758.
- Hou YC, Lai CH: The effectiveness of high-dosage amisulpride combined with moderate-dosage sodium valproate treatment for an overweight patient with psychotic bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26: E34–E35.
- Inoue T, Inagaki Y, Kimura T *et al.*: Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord* 2015; 174: 535–541.
- Jeong JH, Bahk WM, Woo YS *et al.*: Efficacy of quetiapine in patients with bipolar I and II depression: a multicenter, prospective, open-label, observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 197–204.
- Katagiri H, Takita Y, Tohen M *et al.*: Efficacy and safety of olanzapine in the treatment of Japanese patients with bipolar I disorder in a current manic or mixed episode: a randomized, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled study. *J Affect Disord* 2012; 136: 476–484.
- Katagiri H, Tohen M, McDonnell DP *et al.*: Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 138.
- Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B *et al.*: Treatment of bipolar disorder: review of evidence regarding quetiapine and lithium. *J Affect Disord* 2016; 191: 256–273.
- Li H, Gu N, Wang G *et al.*: Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 1289–1297.
- Millard HY, Wilson BA, Noordsy DL: Low-dose quetiapine induced or worsened mania in the context of possible undertreatment. *J Am Board Fam Med* 2015; 28: 154–158.
- Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH *et al.*: Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 43–52.
- Stubbs B, Vancampfort D, Solmi M *et al.*: How common is bipolar disorder in general primary care attendees? A systematic review and meta-analysis investigating prevalence determined according to structured clinical assessments. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; 50: 631–639.
- Suppes T, Ketter TA, Gwizdowski IS *et al.*: First controlled treatment trial of bipolar II hypomania with mixed symptoms: quetiapine versus placebo. *J Affect Disord* 2013; 150: 37–43.
- Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N *et al.*: Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 827–838.
- Swartz HA, Frank E, Cheng Y: A randomized pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disord* 2012; 14: 211–216.
- Thomas P, Vieta E; SOLMANIA study group: Amisulpride plus valproate vs haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 675–686.
- Tohen M, Katagiri H, Fujikoshi S *et al.*: Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J Affect Disord* 2013; 149: 196–201.
- Tohen M, McDonnell DP, Case M *et al.*: Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 376–382.
- Tohen M, McIntyre RS, Kanba S *et al.*: Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5. *J Affect Disord* 2014; 168: 136–141.
- Tohen M, Mintz J, Bowden CL: Analysis of bipolar maintenance treatment with lithium versus olanzapine utilizing Multi-state Outcome Analysis of Treatments (MOAT). *Bipolar Disord* 2016; 18: 282–287.
- Wang G, Cheng Y, Wang JN *et al.*: Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Chinese subpopulation analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2077–2087.
- Wang M, Tong JH, Huang DS *et al.*: Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 2811–2818.
- Xu L, Lu Y, Yang Y *et al.*: Olanzapine-valproate combination versus olanzapine or valproate monotherapy in the treatment of bipolar I mania: a randomized controlled study in a Chinese population group. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1265–1271.
- Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U *et al.*: Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies. *Int J Bipolar Disord* 2013; 1: 10.