

**Zaburzenie dwubiegunowe u dzieci, młodzieży
i młodych dorosłych. Część 2.
Postępowanie terapeutyczne.
Rekomendacje pod patronatem
Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa
Psychiatrycznego oraz Konsultantów Krajowych
w dziedzinie psychiatrii i psychiatrii dzieci i młodzieży**

**Bipolar disorder in children, adolescents
and young adults. Part 2. Therapeutic management.
Recommendations under the patronage
of the Executive Board of the Polish Psychiatric Association,
National Consultants in the field of Psychiatry
and National Consultants in Child and Adolescent Psychiatry**

Aleksandra Lewandowska¹, Małgorzata Janas-Kozik^{2,3},
Marta Tyszkiewicz-Nwafor⁴, Dominika Dudek⁵,
Piotr Gałęcki⁶, Barbara Remberk⁷

¹Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej im. J. Babińskiego w Łodzi,
Oddział Psychiatryczny dla Dzieci

²Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego

³Centrum Zdrowia Dziecka i Rodziny im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp.z o.o.

⁴Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

⁵Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii,
Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁶Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁷Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

Summary

Bipolar disorder is characterized by recurrent episodes of depression, mania, hypomania, or mixed states. Early diagnosis and comprehensive treatment, including pharmacotherapy and psychosocial interactions, are associated with a more favorable prognosis. The general principles for the use of drugs in bipolar disorder in children and adolescents remain similar to those in adults. The basic drugs in bipolar disorder are mood stabilizers of the first and second generation; however, their efficacy and safety profile in children and adolescents differ from those in adults. In addition, prophylactic treatment is necessary to prevent recurrence. Lithium, aripiprazole, quetiapine, risperidone, olanzapine, asenapine, ziprasidone are recommended for the treatment of mania and mixed states. For the treatment of depressive episodes in bipolar disorder in children and adolescents, experts recommend lurasidone as monotherapy or olanzapine + fluoxetine as combination therapy. Although long-term treatment is a key aspect of bipolar disorder management in children and adolescents, consistent efficacy data are still lacking. Safety data indicate that the most commonly reported adverse reactions in children and adolescents treated with mood stabilizers are gastrointestinal and neurological adverse reactions, while the use of antipsychotics is mainly associated with weight gain and sedation.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, leczenie farmakologiczne, dzieci, młodzież

Key words: bipolar disorder, pharmacological treatment, children, adolescents

Leczenie farmakologiczne zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u dzieci i młodzieży – wytyczne BAP 2016, CINP 2017, NICE 2018

Zaburzenia afektywne wymagają leczenia epizodów – wtedy głównym celem jest zmniejszenie nasilenia objawów oraz skrócenie czasu trwania epizodu. Ponadto konieczne jest leczenie profilaktyczne, które ma zapobiegać nawrotom.

Epizod manii

Wytyczne BAP (British Association of Psychopharmacology) z 2016 roku [1], NICE (National Institute of Health and Care Excellence) – opracowane w roku 2014 i uaktualnione w 2023 [2] – oraz CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) z 2017 roku [3] dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych odnoszą się w dużej części do osób dorosłych. Jednakże zarówno BAP, jak i NICE zalecają stosowanie tych rekomendacji także dla populacji młodzieżowej, z uwzględnieniem niektórych różnic. Jedną z nich dotyczy leczenia epizodów maniakalnych. W związku z rejestracją aripiprazolu do leczenia epizodów maniakalnych u osób powyżej 13. roku życia jest to lek rozważany w pierwszej kolejności w tej grupie chorych. NICE dodatkowo podkreśla, że leczenie to powinno być stosowane nie dłużej niż 12 tygodni. Pozostałe rekomendacje są takie same dla młodzieży, jak i dla osób dorosłych. I tak według BAP pacjenci, którzy nie przyjmują aktualnie żadnych leków, a doświadczyli epizodu maniakalnego, powinni być leczeni antagonistami dopaminergicznymi. Najsilniejszy stopień rekomendacji dotyczy **olanzapiny, rysperydonu, kwetiapiny i haloperydolu**. Przy braku skuteczności monoterapii należy połączyć antagonistę/częściowego agonistę dopaminergicznego z **litem lub pochodnymi kwasu walproinowego**. NICE z kolei

wskazuje na skuteczność **litu i pochodnych kwasu walproinowego** także w monoterapii i wyraźnie zaznacza brak skuteczności stosowania lamotryginy w powyższym stanie klinicznym. CINP natomiast wskazuje dodatkowo na skuteczność monoterapii **asenapiną czy karbamazepiną**, a przy współistniejących objawach psychiatrycznych również **kariprazyną, paliperydonem czy zyprazydonem**. Oczywiście we wszystkich rekomendacjach panuje zgodność w odniesieniu do konieczności odstawienia leków przeciwdepresyjnych w epizodzie maniakalnym.

U pacjentów, u których pomimo stosowanego leczenia profilaktycznego wystąpił epizod maniakalny, należy sprawdzić, czy lek stabilizujący nastrój jest stosowany w największej dobrze tolerowanej dawce. Jeśli podawany lek to lit, pochodne kwasu walproinowego czy karbamazepina, należy oznaczyć jego poziom w surowicy. Podniesienie dawki wdrożonego leku może okazać się skuteczne w opanowaniu objawów aktualnego epizodu manii. Chorzy leczeni profilaktycznie adekwatnymi dawkami leków lub prezentujący bardzo ciężkie objawy maniakalne powinni mieć dołączone do litu albo pochodnych kwasu walproinowego antagonistę lub częściowego agonistę dopaminergicznego. Przy nieskuteczności tych oddziaływań można następnie rozważyć zastosowanie kłozapiny lub terapii elektrowstrząsowej (ECT).

Objawy mieszane w przebiegu epizodów maniakalnych powinny być według BAP leczone tak samo jak epizody manii. Z kolei CINP wskazuje, że szczególnie skuteczne w tym stanie mogą być kwetiapina, rysperydon czy olanzapina.

Według BAP leczenie epizodu manii powinno być kontynuowane tak długo, jak jest to konieczne, i zwykle trwa nie krócej niż 12 tygodni. Po ustąpieniu objawów epizodu należy podjąć próbę stopniowego zmniejszania dawki przyjmowanego leku. Oczywiście trzeba uwzględnić to, że niektóre spośród stosowanych farmaceutyków mogą być także skuteczne w leczeniu profilaktycznym. A jeśli nie są, to konieczne jest rozpoczęcie leczenia profilaktycznego. NICE z kolei podaje, że po 4 tygodniach od ustąpienia objawów epizodu manii należy ustalić z pacjentem, czy konieczne jest kontynuowanie leczenia przeciwmaniakalnego (3–6 miesięcy), czy też rozpoczęcie leczenia stabilizującego nastrój.

Epizod depresji

Według BAP chorzy prezentujący objawy epizodu depresyjnego, nieleczeni profilaktycznie, powinni mieć włączony w pierwszej kolejności jeden z następujących leków: **lurazydon, kwetiapinę lub olanzapinę**. Jest to zbieżne z zaleceniami CINP, według których najwyższy stopień rekomendacji mają właśnie **lurazydon i kwetiapina**. Z kolei wytyczne NICE nie uwzględniają lurazydonu i mówią o leczeniu **olanzapiną, ale zawsze w połączeniu z fluoksetyną**. Skuteczna może okazać się także **lamotrygina** – według BAP w politerapii, a według NICE w monoterapii. Przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych może spowodować wystąpienie epizodu maniakalnego, dlatego według BAP powinny być one stosowane tylko w szczególnych sytuacjach klinicznych w połączeniu z antagonistami dopaminergicznymi, litem lub pochodnymi kwasu walproinowego. W wytycznych NICE zaś w ogóle się nie wspomina o możliwości stosowania leków przeciwdepresyjnych. Dużo bardziej liberalne w tym zakresie

zalecenia zostały przedstawione przez CINP. Zaleca się stosowanie zarówno escitalopramu, jak i fluoksetyny w monoterapii, ale tylko w zaburzeniach afektywnych typu II. Jeśli już przepisujemy pacjentowi lek przeciwdepresyjny, to jesteśmy zobligowani do stopniowego zwiększania dawki i regularnego monitorowania stanu psychicznego chorego. W sytuacji ciężkiego epizodu depresji przy współistniejącym dużym ryzyku samobójstwa, lekooporności, objawach psychotycznych czy w czasie ciąży należy rozważyć możliwość terapii elektrowstrząsowej.

U pacjentów z epizodem depresji leczonych profilaktycznie należy przeanalizować, czy wdrożony lek jest podawany w maksymalnej tolerowanej dawce lub osiągnięto jego poziom terapeutyczny w surowicy. Jeśli nie, należy podnieść dawkę stosowanego leku. A jeśli tak, należy wdrożyć jeden spośród leków opisanych powyżej.

Według BAP dawki leków stosowane w leczeniu epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń afektywnych mogą być stopniowo zmniejszane po okresie co najmniej 12 tygodni remisji. Oczywiście należy kontynuować leczenie profilaktyczne. NICE z kolei rekomenduje, by po 4 tygodniach od uzyskania remisji rozważyć wspólnie z pacjentem, czy konieczne jest kontynuowanie leczenia przeciwdepresyjnego (3–6 miesięcy), czy włączenie leczenia profilaktycznego.

Profilaktyka

W profilaktyce zaburzeń afektywnych BAP rekomenduje stosowanie u współpracujących pacjentów **litu** w monoterapii. Jeśli takie leczenie jest nieskuteczne, proponuje dodanie do niego **lamotryginy, kwetiapiny lub lurazydonu** (depresja) albo **pochodnych kwasu walproinowego** czy **antagonisty/częściowego antagonisty dopaminergicznego** (mania). Przy złej tolerancji litu lub braku efektu należy zastosować pochodne kwasu walproinowego lub antagonistę/częściowego agonistę dopaminergicznego. **Lamotrygina** może być stosowana w BD II, kiedy dominują objawy depresji. Według wytycznych NICE uaktualnionych w 2023 roku rekomenduje się w pierwszej linii leczenia poza litem także monoterapię antagonistą/agonistą dopaminergicznym, w tym **asenapiną, aripiprazolem, olanzapiną, kwetiapiną czy rysperydonem**. Dopiero w kolejnym kroku proponuje się dołączenie pochodnych kwasu walproinowego. Ponadto nie uwzględniono w rekomendacjach lamotryginy. Podobne stanowisko ma CINP, które w pierwszym rzucie rekomenduje w monoterapii również **kwetiapinę, olanzapinę, aripiprazol** czy **paliperydon**.

W wypadku pojawienia się epizodu zaburzenia afektywnego mimo leczenia profilaktycznego zawsze należy wykluczyć możliwość braku współpracy pacjenta w zakresie dotychczasowego leczenia oraz nadużywania substancji psychoaktywnych. Ponadto wykazano, że wysokie dawki leków stosowanych w profilaktyce zaburzenia afektywnego mogą być skuteczniejsze niż dodanie nowego leku. Z drugiej strony dodanie do antagonistów i częściowych agonistów dopaminy litu czy pochodnych kwasu walproinowego może być skuteczniejsze niż monoterapia (ale nie odwrotnie).

Odstawienie leczenia profilaktycznego, nawet po wielu latach remisji, może się wiązać z nawrotem, o czym zawsze należy poinformować pacjenta. Ponadto należy omówić z nim plan działania w razie wystąpienia nawrotu. Leki trzeba zawsze odsta-

wiać stopniowo, nie szybciej niż w ciągu 4 tygodni. W tym czasie należy monitorować regularnie stan psychiczny pacjenta. Co więcej, NICE wskazuje na konieczność co najmniej dwuletniego okresu regularnej oceny pacjenta po odstawieniu leków.

Choć w rekomendacjach pochodne kwasu walproinowego są wymieniane jako wartościowa opcja terapeutyczna, warto pamiętać o ograniczeniach dotyczących stosowania tego leku.

Leki zawierające walproinian są **bezwzględnie przeciwwskazane** w okresie ciąży.

U kobiet i dziewcząt w okresie reprodukcyjnym powinny być wykorzystywane **jedynie wtedy, gdy nie ma alternatywy**, w połączeniu ze skuteczną metodą antykoncepcji.

Wykazano, że walproiniany (WPA) powodują występowanie malformacji u 11%, a zaburzeń rozwojowych u 30–40% dzieci, których matki przyjmowały WPA w czasie ciąży.

Nie wykazano w badaniach jednoznacznych przeciwwskazań do stosowania WPA w trakcie laktacji, aczkolwiek wskazane jest każdorazowe rozważenie alternatywnych metod terapii [4].

Stanowisko EMA (Komitet Europejskiej Agencji Leków) ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii [5] zostało podsumowane poniżej.

Leki zawierające kwas walproinowy i jego pochodne zostały dopuszczone do obrotu na szczeblu krajowym państw UE we wskazaniu: leczenie padaczki, choroby afektywnej dwubiegunowej, oraz w niektórych krajach – zapobieganie migrenom. Nowe wytyczne obejmują zakaz stosowania tej grupy leków w terapii migreny i choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie ciąży, a także w leczeniu padaczki, jeżeli jest dostępna inna skuteczna forma leczenia. Co więcej, leków tych nie wolno stosować u kobiet i dziewcząt, które mogą zajść w ciążę, jeżeli nie zostały spełnione warunki nowego programu zapobiegania ciąży. Program ma na celu pełne uświadomienie pacjentkom ryzyka związanego z ciążą oraz konieczności jej uniknięcia. Leczenie za pomocą pochodnych kwasu walproinowego nie powinno być u nich rozpoczynane, chyba że istniejące alternatywy są nieodpowiednie. Dotyczy to również dziewcząt przed okresem dojrzewania.

Grupa Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), tj. organ regulacyjny do spraw produktów leczniczych reprezentujący państwa Unii Europejskiej, Islandię, Norwegię i Lichtenstein, zgadza się z opinią zespołu odpowiedzialnego za badanie i opracowanie nowych rekomendacji EMA ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), że pomimo wcześniejszych zaleceń mających na celu lepsze uświadamianie pacjentów na temat ryzyka związanego z tymi lekami kobiety nie otrzymywały właściwych informacji w odpowiednim czasie.

Nowe działania zatwierdzone przez CMDh wzmacniają zatem wcześniejsze obostrzenia odnoszące się do stosowania pochodnych kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz informowania kobiet o zagrożeniach.

Stanowisko grupy CMDh zostało zatwierdzone większością głosów, zostanie ono przesłane do Komisji Europejskiej, która podejmie ostateczną, prawnie obowiązującą decyzję na terenie całej UE.

Choć w niniejszej pracy koncentrujemy się na leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w kontekście zaleceń dotyczących WPA warto przypomnieć, że utrzymująca się gdzieś tam praktyka stosowania WPA w wypadku agresji, impulsywności czy zaburzeń zachowania młodych osób płci żeńskiej jest rażącym naruszeniem powyższych zaleceń.

Rekomendacje w Polsce

Ogólne zasady stosowania leków w chorobie afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży pozostają podobne jak w wypadku chorych dorosłych. Podstawowymi lekami w ChAD są leki normotymiczne (*moodstabilizers*) I i II generacji.

Tabela 1 prezentuje leki stosowane w leczeniu ChAD u dzieci i młodzieży w zależności od rejestracji w populacji rozwojowej.

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu ChAD u dzieci i młodzieży w zależności od rejestracji w populacji rozwojowej [6]

Wskazania		Uzasadnienie	
	Rejestracja FDA [2]:	Rejestracja w EU [3]:	Rejestracja w Polsce [4]:
Epizody maniakalne i mieszane.	Węglan litu od 12.rz.	Węglan litu od 12.rz.	Węglan litu od 12.rz.
	Arypiprazol od 10.rz.	Arypiprazol od 13.rz. (epizody maniakalne)	Arypiprazol od 13.rz. (epizody maniakalne)
Zapobieganie nawrotom	Kwetiapina od 10.rz. (epizody maniakalne)	Kwetiapina od 18.rz.	Kwetiapina od 18.rz.
	Olanzapina od 13.rz. (epizody maniakalne i mieszane)	Olanzapina od 18.rz.	Olanzapina od 18.rz.
	Rysperydon od 10.rz.	Rysperydon od 18.rz. (epizody maniakalne)	Rysperydon od 18.rz. (epizody maniakalne)
	Zyprazydon od 18.rz.	Zyprazydon od 10.rz. (epizody maniakalne i mieszane)	Zyprazydon od 10.rz. (epizody maniakalne i mieszane)
	Asenapina od 10.rz. (epizody maniakalne i mieszane)	Asenapina od 18.rz.	Asenapina (–)
	Walproinianiny od 18.rz.	Walproinianiny od 18.rz.	Walproinianiny od 18. rz.
	Karbamazepina od 18.rz.	Karbamazepina od 18.rz.	Karbamazepina od 18.rz.
	Lamotrygina od 18.rz.	Lamotrygina od 18.rz.	Lamotrygina od 18.rz.
Depresja	Lurazydon od 10.rz.	Lurazydon (–)	Lurazydon (–)

w przebiegu ChAD	Olanzapina w połączeniu z fluoksetyną od 10.r.ż.	Olanzapina w połączeniu z fluoksetyną (–)	Olanzapina w połączeniu z fluoksetyną (–)
	Kwetiapina od 18.r.ż.	Kwetiapina od 18.r.ż.	Kwetiapina od 18.r.ż.

(–) brak rejestracji; EU – EU Clinical Trial Register, FDA – Food and Drug Administration

Aktualnie w Polsce zgodnie z obowiązującym prawem refundacją objęte są liczne produkty lecznicze, nie tylko te, które są zarejestrowane do leczenia ChAD w populacji pacjentów pediatrycznych. [7, 8]. Podanie leku poza rejestracją wymaga szczegółowego poinformowania opiekunów prawnych i pacjenta o możliwym ryzyku przyjmowania takiego produktu leczniczego. Zgodę na wdrożenie leku powinien wyrazić opiekun prawny oraz pacjent powyżej 16. r.ż. Ponadto należy pamiętać, że stosowanie leków u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi może być związane z częstszym pojawianiem się niektórych skutków ubocznych (tab.2–4).

Tabela 2 prezentuje informacje na temat litu – mechanizm działania, rejestrację w Polsce oraz częste/istotne działania niepożądane.

Tabela 2. Lit: mechanizm działania, rejestracja w Polsce oraz częste/istotne działania niepożądane

Lek	Mechanizm działania	Rejestracja w Polsce	Częste/istotne działania niepożądane
Lit	Nieznany: Złożony. Wpływa na przez błonowy transport sodu w komórkach nerwowych i mięśniowych, metabolizm neurotransmiterów, w tym monoamin, działa na system sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, w tym jest inhibitorem monofosfatazy inozytoli i zmniejsza aktywność kinazy białkowej C, zwiększa stężenie białek cytoprotekcyjnych	Od 12.r.ż.: – leczenie epizodu maniakalnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych – zapobieganie nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych – zapobieganie występowaniu epizodów depresji w zaburzeniach depresyjnych nawracających	niewielka różnica między dawką terapeutyczną a toksyczną – senność – sedacja – wzrost masy ciała – ataksja – drżenie – zaburzenia funkcji tarczycy – poliuria – polidypsja (nerkopochodna moczówka prosta) – biegunka – nudności – leukocytoza – zmiany skórne – zaburzenia rytmu serca – napady padaczkowe (rzadko)

Źródło: opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [9] oraz [10].

Tabela 3 obrazuje powikłania metaboliczne wybranych neuroleptyków.

Tabela 3. Powikłania metaboliczne wybranych neuroleptyków

Lek	Wzrost wagi	Ryzyko cukrzycy	Hiperlipidemia
Olanzapina	+++	+++	+++
Klozapina	+++	+++	+++
Risperidon	++	++	++
Kwetiapina	++	++	++
Aryprazol	+	+	+
Zyprazidon	+	+	+
Paliperidon	+	+/-	+/-
Asenapina	+	+/-	+/-
Lurazydon	+	+/-	+/-

+++ High ++ Moderate + low +/- low or not reported

Źródło: [11].

Tabela 4 przedstawia wpływ leków przeciwpsychotycznych na odstęp QT.

Tabela 4. Wpływ leków przeciwpsychotycznych na odstęp QT

Bez wpływu	Niski wpływ	Umiarkowany wpływ
Kariprazyna Lurazydon	Aryprazol Asenapina Klozapina Olanzapina Paliperidon Risperidon	Kwetiapina Zyprazidon Haloperidol

Źródło: [12].

Perspektywy

Warto zauważyć, że rejestracja leków w naszym kraju (a także w Unii Europejskiej) nie zawsze odzwierciedla rekomendacje ekspertów.

Lurazydon

Lurazydon, lek przeciwpsychotyczny II generacji, w naszym kraju zarejestrowany jest do leczenia schizofrenii u dorosłych i młodzieży od 13. roku życia. W Stanach Zjednoczonych wskazania rejestracyjne obejmują także leczenie epizodu depresji w przebiegu CHAD u dzieci od 10. roku życia i u dorosłych w monoterapii oraz – tylko u dorosłych – w połączeniu z litem lub walproinianami.

Lek ten jest wymieniany w standardach kanadyjskich do leczenia epizodów depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej [13, 14]. Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia [15–19]. Co ważne, były to między innymi badania długoterminowe, obejmujące 104 tygodnie leczenia dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym od 10. do 17. roku życia [17]. Jeżeli chodzi o bezpieczeństwo metaboliczne, wykazano, że leczenie lurazydonem wiązało się z nieistotną zmianą parametrów laboratoryjnych. Blisko 40% zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ustąpiło lub zmniejszyło swoje nasilenie w trakcie badania. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały bóle głowy i nudności. Średnia zmiana masy ciała była podobna do oczekiwanej zmiany masy ciała związanej z rozwojem pacjentów. Funkcjonowanie i jakość życia mierzone skalami CGAS i PQ-LES-Q wykazały postępującą poprawę. Brak zaburzeń funkcjonalnych (wyniki skal mieszczące się w zakresie normy) obserwowano od 28. tygodnia leczenia.

Olanzapina + fluoksetyna

Eksperti rekomendują także w epizodzie depresji w przebiegu CHAD u dzieci preparat łączony olanzapina + fluoksetyna. Lek ten, pod nazwą Symbyax, występuje w dawkach 3 mg olanzapiny + 25 mg fluoksetyny lub 6 mg olanzapiny + 25 mg fluoksetyny. Jest on zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych we wskazaniach: leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu CHAD u dzieci od 10. roku życia i u dorosłych oraz w depresji lekoopornej u dorosłych. Co ciekawe, sama olanzapina (np. Zyprexa) jest zarejestrowana w USA w schizofrenii i CHAD od 13. roku życia. W Polsce natomiast fluoksetyna zarejestrowana jest od 8. roku życia w depresji w razie nieskuteczności psychoterapii, a olanzapina zarejestrowana jest tylko dla dorosłych [20].

Metaanalizy wskazują na skuteczność tego preparatu, aczkolwiek w metaanalizie DelBelloi wsp. [21] (odwołującej się do jednego randomizowanego badania kontrolowanego z 2015 roku [22]) zwrócono uwagę na zmianę parametrów laboratoryjnych w porównaniu z lurazydonem. Autorom niniejszej publikacji nie są znane badania dotyczące długoterminowego stosowania preparatu olanzapina/fluoksetyna w populacji pediatrycznej.

Oddziaływania psychospołeczne: znaczenie psychoedukacji

Pomimo postępu farmakoterapii zaburzeń dwubiegunowych u wielu pacjentów choroba ma niekorzystny przebieg i prowadzi do poważnych konsekwencji psychologiczno-społecznych. Nerozwiazane problemy obejmują znaczną nawrotowość choroby, utrzymywanie się objawów rezydualnych, głównie depresyjnych, inwalidyzację, zaburzenie życia rodzinnego pacjentów, współchorobowość (zwłaszcza z uzależnieniami), złą współpracę. W konsekwencji śmierć samobójcza występuje wśród chorych trzydziestokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Zaburzenia dwubiegunowe są chorobą biologiczną, ale prowadzą one do długofalowych, niebiologicznych następstw (takich jak: globalne pogorszenie jakości życia, stygmatyzacja, izolacja, pogorszenie relacji

interpersonalnych, brak zatrudnienia, poczucie winy, obniżona samoocena, poczucie beznadziejności). Ponadto ryzyko złego przebiegu ChAD wiąże się z indywidualną podatnością na stres, a skoro sama choroba generuje trudne problemy, to sposób i stopień adaptacji pacjenta będą miały wpływ na wynik leczenia. Zatem oczywiste jest, że samo leczenie farmakologiczne jest niewystarczające dla potrzeb chorych z ChAD.

Osoby cierpiące na zaburzenia afektywne dwubiegunowe (CHAD) wymagają wieloletniej farmakoterapii, regularnych wizyt kontrolnych u psychiatry, dostosowania swojego życia do realiów zmagania się z przewlekłą chorobą. Osiągnięcie i utrzymanie dobrej remisji tak objawowej, jak i funkcjonalnej, zależy nie tylko od optymalnego doboru leków, ale też od zaangażowania chorego (a często i jego rodziny) w proces leczenia. Liczne badania naukowe potwierdzają, że wynik terapii w znacznym stopniu zależy od poziomu współpracy [23].

Dla utrzymania dobrej współpracy z pacjentem konieczna jest również współpraca z jego rodziną, co jest szczególnie istotne w wypadku pacjentów młodzieżowych. Właściwa pomoc dla chorego członka rodziny wymaga wiedzy na temat przebiegu schorzenia i terapii. Niezbędna jest świadomość, że zdrowienie jest procesem rozciągającym się w czasie, poprawa zachodzi w ciągu wielu tygodni, a nie kilku dni. Rodzina musi wiedzieć, że leczenie również wymaga czasu, a po ustąpieniu ostrej fazy choroby konieczna jest jego kontynuacja. Znajomość przez opiekunów ewentualnych objawów ubocznych leczenia jest istotna dla podtrzymania pacjenta na duchu i zmniejszenia jego obaw. Istotna jest ponadto wiedza otoczenia na temat ryzyka nawrotu i jego wczesnych objawów, gdyż dzięki niej bliscy mogą pomóc pacjentowi w podjęciu decyzji o zgłoszeniu się do lekarza. Z drugiej zaś strony odpowiednia psychoedukacja zapobiega dopatrywaniu się nawrotu w każdym chwilowym smutku czy każdej chwilowej radości [24]. Tego typu psychoedukacja może mieć charakter niestrukturalizowany (może się odbywać w trakcie kolejnych wizyt z chorym członkiem rodziny u lekarza), jak i charakter zaplanowanych zajęć psychoedukacji, obejmujących określoną liczbę sesji z daną rodziną lub grupą kilku rodzin pacjentów. Podstawowe znaczenie ma jednak ta pierwsza, odbywająca się w trakcie rutynowych kontaktów z osobą leczącą, choć często nawet nie jest nazwana psychoedukacją [25].

Psychoedukacja jest jednocześnie techniką i postawą klinicysty nastawioną na wzmocnienie pacjenta i uczynienie go współodpowiedzialnym za własne leczenie. Kładzie większy nacisk na przymierze terapeutyczne – nie na stosowanie się do zaleceń lekarskich. Głównym jej celem jest stworzenie ambitniejszego programu leczenia uwzględniającego zwiększoną świadomość choroby i pomoc w adaptacji do niej [26, 27].

Oddziaływania psychospołeczne: psychoterapia

Postępowanie w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym obejmuje, jak wiadomo, leczenie ostrego epizodu manii, depresji, stanu mieszanego, leczenie podtrzymujące i zapobieganie nawrotom. Z przykrością musimy stwierdzić, że zagadnienie oddziaływań psychospołecznych na każdym z tych etapów jest eksplorowane w pracach badawczych w bardzo ograniczonym stopniu.

Rekomendacje kanadyjskie [6] niezwykle zwięźle wymieniają jako uzupełnienie farmakoterapii podtrzymującej u dorosłych psychoedukację jako postępowanie pierwszego rzutu, terapię behawioralno-poznawczą (CBT) i terapię skoncentrowaną na rodzinie (*Family-focused Therapy*) jako postępowanie drugiego rzutu oraz wsparcie rówieśnicze i terapię interpersonalną i rytmów społecznych (*Interpersonal and Social Rhythm Therapy*) jako działania trzeciego rzutu. W części rekomendacji poświęconej dzieciom interwencje psychospołeczne w ogóle się nie pojawiają. Z kolei rekomendacje australijskie [28], choć wymieniają te same oddziaływania, jednoznacznie wskazują interwencje psychospołeczne jako niezbędną część leczenia. Podobny pogląd prezentują autorzy rekomendacji opracowanych przez zespół World Federation of Societies of Biological Psychiatry – choć uznają ważną rolę oddziaływań psychologicznych, wskazują na bardzo ograniczone dane naukowe dotyczące oddziaływań psychospołecznych w innych wskazaniach niż depresja i oddziaływania długoterminowe [29].

Rekomendacje NICE [2] dotyczące postępowania u dzieci i młodzieży nie podają żadnego oddziaływania psychospołecznego rekomendowanego w wypadku manii. W depresji w przebiegu CHAD zalecana jest terapia behawioralno-poznawcza, jako postępowanie drugiego rzutu – inna forma indywidualnych lub rodzinnych oddziaływań psychologicznych, a dopiero jako kolejna interwencja – farmakoterapia. Oddziaływania psychologiczne są uwzględniane także jako element oddziaływań długoterminowych. Rekomendacje CINP [3] nie odnoszą się do oddziaływań psychospołecznych. Rekomendacje BAP podkreślają znaczenie przymierza terapeutycznego i zachęcają do działań, które można określić jako szeroko pojętą psychoedukację. Psychoterapia jest wymieniana jako potencjalna metoda terapeutyczna, jednakże – jak wspomniano – brakuje badań dotyczących tej formy leczenia [1].

Przegląd oddziaływań psychospołecznych o potwierdzonej w badaniach skuteczności u osób młodych z CHAD przedstawiły w 2022 roku Brickmani Frisstad [30]. Autorki uznały za efektywne psychoedukację rodziny wraz ze wzmacnianiem kompetencji – w oddziaływaniach mogą być wykorzystywane techniki terapii behawioralno-poznawczej. Jako oddziaływanie o możliwej skuteczności badaczki wskazują terapię dialektyczno-behawioralną. Kilka innych interwencji, najczęściej również wykorzystujących koncepcje psychologii poznawczej, opisano jako będące w trakcie oceny. Interwencje były stosowane jako uzupełnienie oddziaływań farmakologicznych. Do punktów końcowych badania w analizowanych pracach należała redukcja objawów w różnych obszarach psychopatologii (zarówno objawów depresyjnych, jak i maniakalnych), ale także – w niektórych protokołach – stosowanie się do zaleceń dotyczących farmakoterapii.

Warto też wspomnieć o próbach prowadzenia remediacji poznawczej w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Na razie jednak brakuje rekomendacji dotyczących tych interwencji u dzieci i młodzieży.

Można przypuszczać, że w różnych fazach choroby interwencje psychoterapeutyczne powinny dotyczyć różnych obszarów, takich jak np. objawy choroby, trudności towarzyszące, zapobieganie nawrotom. Niestety nie ma wystarczających danych naukowych, które umożliwiłyby dalszą analizę tego zagadnienia.

Podsumowanie

W leczeniu farmakologicznym zaburzenia afektywnego dwubiegunowego stosowane są przede wszystkim stabilizatory nastroju z różnych grup farmakologicznych. Leki przeciwdepresyjne mogą być zalecane tylko w szczególnych sytuacjach klinicznych i nie w monoterapii. Dla długoterminowego rokowania ogromne znaczenie ma stosowanie się pacjenta do zaleceń, stąd uznana rola psychoedukacji. Choć oddziaływania psychoterapeutyczne w praktyce klinicznej są zwykle zalecane, brakuje danych naukowych dotyczących ich skuteczności i rekomendowanego typu oddziaływań w poszczególnych fazach choroby.

Piśmiennictwo

1. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A i wsp. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. J. Psychopharmacol. 2016;30(6):495–553. Doi: 10.1177/0269881116636545.
2. National Institute of Health and Care Excellence, CG185.
3. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, Kasper Siwsp. *The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017;20(2): 180–195. Doi: 10.1093/ijnp/pyw109.
4. (dostęp: 5.05.2025).
5. (dostęp: 5.05.2025).
6. Słopeń A, Remberk B. *Psychofarmakoterapia wieku dziecięcego-młodzieżowego – odrębności farmakokinetyki oraz leczenia schizofrenii, depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej*. W: Rybakowski J. red. *Psychofarmakologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 2022. S. 770–773.
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dostęp: 5.05.2025).
9. https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lithium_Carbonicum_GSK_tabl_250mg.pdf (dostęp: 5.05.2025).
10. Stahl S. *Prescribers guide. Children and adolescent*. Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
11. Khan AY, Macaluso M, McHale RJ, Dahmen MM, Girrens K, Ali F. *The adjunctive use of metformin to treat or prevent atypical antipsychotic-induced weight gain: A review*. J. Psychiatr. Pract. 2010;16(5):289–296.
12. Citrome L, Cucchario J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S i wsp. *Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: A 12-month, double-blind, active controlled study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2012; 27(3):165–176.
13. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders*

- (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20(2): 97–170.
14. Patel RS, Veluri N, Patel J, Petel R, Machado T, Diler R. *Second-generation antipsychotic in management of acute pediatric bipolar depression: A systematic review and meta-analysis.* *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2021; 31(8): 521–530.
 15. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A. *Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled study.* *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2017; 56(12):1015–1025.
 16. Diao X, Luo D, Wang D, Lai J, Li Q, Zhang P i wsp. *Lurasidone versus quetiapine for cognitive impairments in young patients with bipolar depression: A randomized, controlled study.* *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(11): 1403.
 17. DelBello MP, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. *Tolerability, safety and effectiveness of two years of treatment with lurasidone in children and adolescents with bipolar depression.* *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2021; 31(7):494–503.
 18. Kadakia A, Dembek C, Liu Y, Dieyi C, Williams GR. *Hospitalization risk in pediatric patients with bipolar disorder treated with lurasidone vs. other oral atypical antipsychotics: A real-world retrospective claims database study.* *J. Med. Econ.* 2021; 24(1):1212–1220.
 19. Osborne IJ, Mace S, Taylor D. *A prospective year-long follow-up of lurasidone use in clinical practice: Factors predicting treatment persistence.* *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2018; 8(4): 117–125.
 20. (dostęp: 7.04.2024).
 21. DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka Tiwsp. *Systematic review and network meta-analysis: Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in youths with bipolar depression.* *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2022; 61(2): 243–254. Doi: 10.1016/j.jaac.2021.03.021.
 22. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. *Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2015; 54(3):217–224. Doi: 10.1016/j.jaac.2014.12.012.
 23. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. *Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medication among patients with bipolar disorder.* *Psychiatr. Serv.* 2007; 58(6): 855–863.
 24. Dudek D. *Współpraca z pacjentem i jego rodziną.* W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J. red. *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne.* Poznań: Termedia; 2013. S. 367–383.
 25. Murawiec S. *Wprowadzenia do psychoedukacji rodziny. Psychoedukacja czy psychoterapia? Rola rodziny w podjęciu decyzji o leczeniu.* W: Heitzman J. red. *Psychoedukacja w praktyce lekarza psychiatry.* Poznań: Termedia; 2010. S. 9–22.
 26. Colom F, Vieta E. *Podręcznik psychoedukacji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych.* Warszawa: Medipage; 2009.
 27. Grabski B, Mączka G, Dudek D. *The role of psychoeducation in the complex treatment of bipolar disorder.* *Arch. Psychiatry Psychother.* 2007; 9(3):35–41.
 28. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P i wsp. *The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders.* *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2021; 55(1):7–117. Doi: 10.1177/0004867420979353.
 29. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM i wsp; Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic. *The World Federa-*

tion of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. World J. Biol. Psychiatry 2018; 19(1):2–58. Doi: 10.1080/15622975.2017.

30. Brickman HM, Fristad MA. *Psychosocial treatments for bipolar disorder in children and adolescents.* Annu. Rev. Clin. Psychol. 2022; 9(18):291–327. Doi: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021237.

Adres: Barbara Remberk
e-mail: bremberk@tlen.pl
Otrzymano: 19.05.2024
Zrecenzowano: 8.07.2024

Otrzymano po poprawie: 19.07.2024
Przyjęto do druku: 14.09.2024