

Postavenie bipolárnej afektívnej poruchy – súčasné poznatky:

liečba bipolárnej depresie

MUDr. Dagmar Breznoščáková¹, MUDr. Branislav Moťovský²

¹ 1. Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

² Psychiatrická klinika FN, Trenčín

Bipolárna afektívna porucha sa stáva populárnou nozologickou jednotkou a aj v tejto súvislosti zaznamenávame mierny nárast jej prevalence. Heritabilita bipolárnej afektívnej poruchy je viac ako 85 %. V tomto prehľadovom článku sú uvedené viaceré terapeutické odporúčania („guidelines“) O TMAP-BDA, CANMAT, NICE, APA pre liečbu depresívnej fázy pri bipolárnej afektívnej poruche, ktoré v danej problematike patria v súčasnosti medzi najakceptovanejšie. Uvedené sú rozdiely medzi akútnou liečbou a stratégiou dlhodobej liečby bipolárnej depresie a taktiež poznatky o nezastupiteľnom mieste psychoterapie pri bipolárnej depresii.

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, bipolárna depresia, prevalence, akútna liečba, dlhodobá stratégia liečby, stupne odporúčaní a hodnoty dôkazov, súčasné postupy – guidelines.

The state of bipolar disorder - contemporary knowledge: the treatment of bipolar depression

Bipolar disorder takes place popular and common disorder and in connection with this we see growth of her prevalence. The heritability of bipolar disorder is 85 % approximately. In this article are explained today's therapeutical guidelines: TMAP-BD, CANMAT, NICE, APA for treatment of depressive phase of bipolar disorder what belong among the most acceptable. We indicate on differences between acute treatment and strategy of long-term therapy of bipolar depression and knowledge about importance of psychotherapy in the treatment of bipolar depression.

Key words: bipolar disorder, bipolar depression, prevalence, acute treatment, strategy of long-term therapy, levels guidelines and significances of evidences, guidelines.

Psychiatr. prax; 2009; 10 (3): 126–131

Úvod

Bipolárna afektívna porucha (BAP) sa napriek všetkým snahám, možnostiam a vedomostiam, ktoré dnes máme k dispozícii, javí ako stále znepokojivá výzva všetkému, čo o mozgu vieme. Ako je možné, že človek, ktorý večer ide spať ako hlboko depresívny, apatický, neschopný sa z ničoho radosť, môže sa ráno prebúdať v sviežej a zahľucujúcej mánii sporej s presvedčením o jeho výnimočných schopnostiach? Ako je možné, že sa mozog dokáže preklopiť tak nárazovo z jedného závažného stavu do tak opačného – nie menej závažného? Čo vlastne vieme?

BAP sa stáva populárnou nozologickou jednotkou. Prevalencia BAP-I (depresia, mánia) sa v posledných 15 rokoch drží približne na úrovni 1 % (štatisticky nevýznamná korelácia medzi časom a prevalenciou, $r^2 = 0,14$). Prevalencia BAP-II (depresia, hypománia) výrazne narastá s časom (štatisticky významná korelácia medzi časom a prevalenciou, $r^2 = 0,91$). Prevalencia bipolárneho spektra, v ktorom sú zmiernené kritériá pre trvanie epizód alebo množstvo symptómov, dosahuje až 24 %. Z týchto údajov je zrejmé, že

zvoľnenie kritérií vedie k vysokým odhadom prevalence a voľnejšie kritériá sú náchylnejšie k zmenám v prevalencii s časom. Nárast v prevalencii menej jednoznačne definovaných jednotiek môže odrážať „módne trendy“ a zvyšujúcu sa popularitu určitej poruchy. Počty publikácií, ktoré obsahujú kľúčové slovo bipolárna afektívna porucha, skutočne výrazne narastajú. V 80. rokoch minulého storočia bolo publikovaných okolo 200 článkov o BAP ročne. V polovici 90. rokov bolo zaevidovaných viac ako 300 publikácií a od roku 2000 už viac ako 500 publikácií za rok. Klinický výskum BAP je charakterizovaný spresňovaním metodológií, ktoré vedú k zaujímavým nálezom, často v rozpore so zažitými klinickými pravdami (14).

Dnes už vieme, že pacienti s BAP majú 1,5 – 2-násobné riziko predčasnej smrti oproti iným pacientom s psychickou poruchou (16). Heritabilita BAP je viac ako 85 % (14). Najnovšie výskumy potvrdzujú, že deti, ktorých aspoň jeden rodič má BAP, majú až o 14 % vyššie riziko vzniku poruchy, pričom riziko u detí majúcich oboch rodičov s BAP je ešte vyššie a manifestácia BAP býva často už pred 12. rokom u týchto

detí (4). Taktiež sa podobne ako pri schizofrénii zistilo, že riziko vzniku BAP je až o 37 % vyššie u otcov detí nad 55 rokov či 14 % riziko otcov detí vo veku 45 – 49 rokov oproti zanedbateľnému riziku 20 – 24 ročných otcov detí (12).

Môžeme iba špekulovať, že špirála zvyšujúceho sa záujmu súvisí s novými možnostami liečby. Jedným z dôvodov môže byť aj relatívne menšia stigma BAP oproti schizofrénii na jednej a porúch osobností na druhej strane. Možným negatívom tohto trendu je prediagnostikovanie (5) a často aj neindikovaná liečba tymoprofylaktikami (aj v kombinácii). Zvýšený výskumný záujem o BAP je vzhľadom k závažnosti poruchy (podľa WHO šiesta najviac invalidizujúca porucha) (19) iste pozitívny. Práve z týchto dôvodov by sme sa aj v nasledujúcich štyroch číslach chceli viac venovať jednotlivým témam v rámci BAP, a to často kontroverzných liečeb bipolárnej depresie, liečbe manických, zmiešaných epizód a rýchleho cyklovania tak typického práve pre adolescentov. BAP-II, jej postavenie v rámci celej šírky bipolárneho spektra a nakoniec profylaktickej liečbe BAP, pretože práve tá je asi najzásadovejšia vzhľadom na chronicitu poruchy.

Časopis **Psychiatria PRE PRAX** a vydavateľstvo **SOLEN**
vyhlasujú súťaž

NAJLEPŠIA PÔVODNÁ PRÁCA publikovaná v časopise *Psychiatria* PRE PRAX

Odmena 1 000 eur

Podmienky súťaže

1. Hlavný autor žije a pracuje v Slovenskej republike.
2. Pôvodná práca či príspevok z praxe (kazuistika) bude publikovaná v niektorom z čísiel časopisu **Psychiatria** PRE PRAX v roku 2009, pričom príspevok nebol ešte uverejnený v inej publikácii.
3. Všetky príspevky prechádzajú pred zverejnením recenzným konaním. Redakcia časopisu si vyhradzuje právo zamietnuť uverejnenie príspevku.
4. Víťazný príspevok vyberú tajným hlasovaním členovia redakčnej rady časopisu **Psychiatria** PRE PRAX. Člen redakčnej rady, ktorý sa zúčastní súťaže, nesmie hlasovať o jej víťazovi.
5. Vyhlásenie najlepšieho príspevku bude publikované v 2. čísle časopisu **Psychiatria** PRE PRAX v roku 2010. Víťaz súťaže získa cenu 1 000 eur brutto.



Práce posielajte:

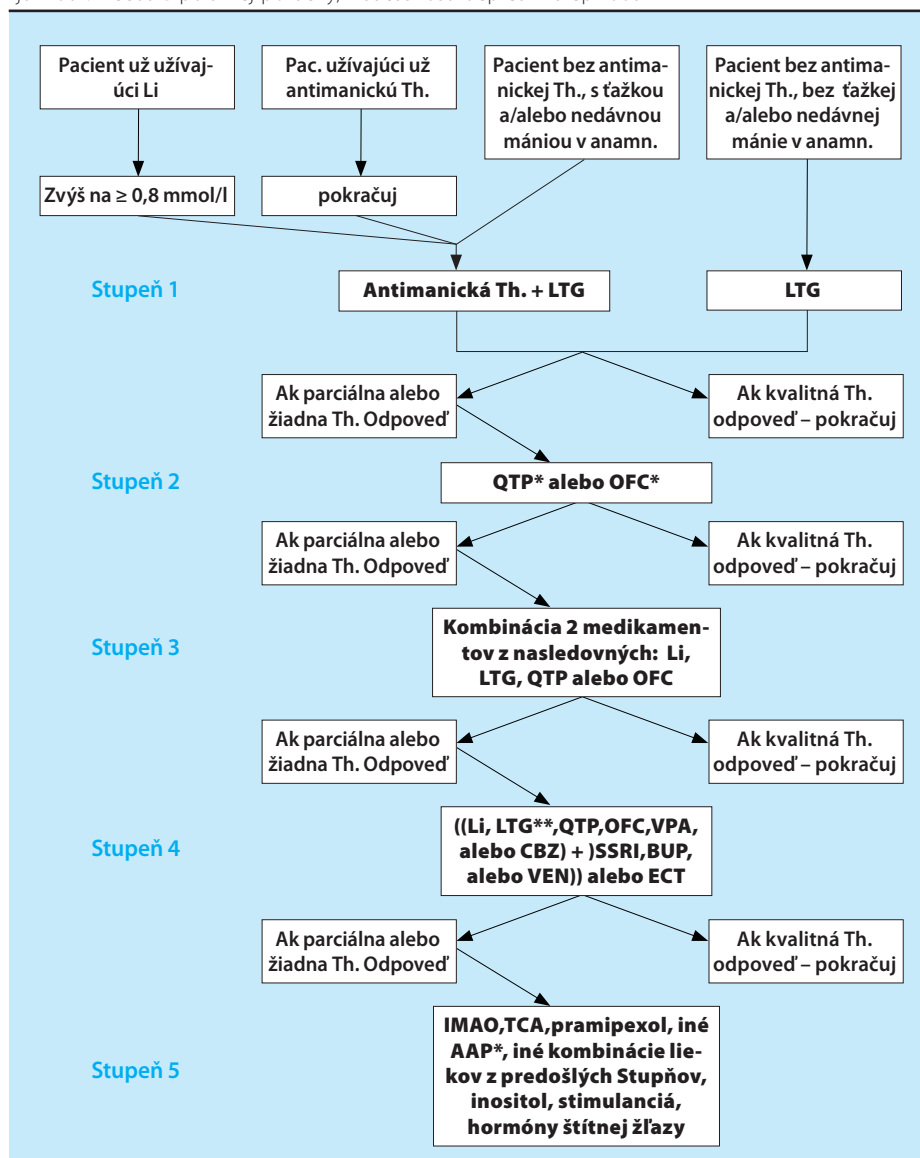
- e-mailom: redakcia@solen.sk
- poštou: Solen, s.r.o.,
Lovinského 16, 811 04 Bratislava

Dnes je najpreferovanejšou voľbou liečby tzv. medicína založená na dôkazoch (EBM), čo je zásadové, explicitné použitie najdôveryhodnejších súčasných dôkazov pri rozhodovaní, akú individuálnu starostlivosť treba voľiť pri pacientoch. Rozlišujeme štyri stupne odporúčaní: A – prinajmenšom jedna metaanalýza, systematický prehľad, randomizované kontrolované štúdie (RKT) klasifikované ako 1++ a priama aplikovateľnosť alebo systematický prehľad štúdií RKT a preukázanie celkovej konzistencie výsledkov, B – súhrn dôkazov pozostávajúci hlavne zo štúdií klasifikovaných ako 2++ alebo extrapolovaný dôkaz zo štúdií klasifikovaných ako 1++ alebo 1+, C – súhrn dôkazov pozostávajúci hlavne zo štúdií klasifikovaných ako 2+ alebo extrapolovaný dôkaz zo štúdií klasifikovaných ako 2++ a D – hodnota dôkazu 3 alebo 4. Samotné hodnoty dôkazov delíme na: 1++: metaanalýzy vysokej kvality, systematické prehľady RKT alebo RKT s veľmi nízkym nebezpečenstvom odchýlky, 1+: správne vedené metaanalýzy alebo RKT s nízkym nebezpečenstvom odchýlky, 1-: metaanalýzy alebo RKT s veľkým nebezpečenstvom odchýlky, 2++: vysoko kvalitné systematické prehľady štúdií typu prípad-kontrola alebo skupinová štúdia s veľmi nízkym rizikom omylu, 2+: správne vedená štúdia typu prípad-kontrola alebo skupinová štúdia nízkym rizikom omylu alebo možnosť a nie príliš veľká pravdepodobnosť, že vzťah je kauzálny, 2-: štúdie typu prípad-kontrola alebo skupinové štúdie s vysokým rizikom zmarenia alebo možnosť a zjavné riziko, že vzťah nie je kauzálny, 3: neanalytické štúdie (napr. hlásenia prípadov, série prípadov), 4: znalecký posudok (21).

V súčasnosti máme k dispozícii viacero možností pre liečbu depresívnej epizódy pri bipolárnej afektívnej poruche. Jednotlivé farmaká – antipsychotiká (AP), atypické antipsychotiká (AAP), tymostabilizátory (TS), antimaniká, antidepresíva (AD), iné (pramipexol, hormóny štítnej žľazy, gabapentin, topiramát, omega-3-mastné kyseliny), viaceré psychoterapeutické postupy a psychosociálne intervencie a biologické nefarmakologické liečebné stratégie (ECT, fototerapia, spánková deprivácia) a ich vzájomné kombinácie predstavujú rôzne terapeutické stratégie s rôznou silou dôkazov v rámci „medicíny založenej na dôkazoch“ (evidence-based medicine), ktoré rezultujú do odporúčaní liečby 1., 2., 3., ... línie.

Primárnym cieľom liečby bipolárnej depresie je, podobne ako pri unipolárnej, dosiah-

Tabuľka 1. Texas Medication Algorithm Project Procedural manual–Bipolar Disorder Algorithms; júl 2007. Liečba Bipolárnej poruchy, v súčasnosti depresívna epizóda



- Pre nedostatok dôkazov tento algoritmus nezahŕňa odporúčania pre BP II.
- Za antimaniký liek sa považuje: Li, VPA, ARP, QTP, RIS, ZIP, OLZ.
- LTG má limitovaný antimanický efekt, preto pri LTG+AD je potrebné pridať aj antimanikum.
- Ak pacient užíva tymostabilizátor, prvým krokom je optimalizácia jeho dávky. Až po zlyhaní prejsť na stupeň 1.
- Ak zlyhá jedna alternatíva v stupni 2, skúsiť druhú zo stupňa 2 (QTP vs. OFC). Toto pravidlo platí aj pre ďalšie stupne (výmena v rámci jedného stupňa).
- Pri kombinácii farmák nekombinovať naraz 2 antipsychotiká spolu, ani 2 SSRI alebo 2 TCA spolu.

AAP – atypické antipsychotiká; BUP – bupropion; CBZ – karbamazepín; ECT – elektrokonvulzívna terapia; Li – lítium; LTG – lamotrigín; IMAO – inhibitor monoaminoxidázy; OFC – kombinácia olanzapínu + fluoxetínu; QTP – quetiapín; SSRI – selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu; VEN – venlafaxín; VPA – valproát; TCA – tricyklické antidepresíva

nutie remisie s návratom k pôvodnej úrovni a kvalite psychosociálnej existencie. Ďalším cieľom liečby je vyhnúť sa indukciu hypománie alebo mánie. Porovnávajúc trvanie, počet epizód a kvalitu života, u bipolárnych pacientov sú dôsledky depresívnych epizód podstatne horšie než dôsledky manických epizód. (10, 15). Aj rýchle cyklovanie je charakterizované prevahou rekurentných (a často rezistentných) depresí (1).

Akútna liečba depresívnej epizódy versus dlhodobá stratégia liečby bipolárnej afektívnej poruchy

Pri odporúčaní liečby bipolárnej depresie existuje určitá „neexaktnosť“ čo sa týka použitia antidepresív. Dôvody pre použitie AD: pokiaľ nie je dostatočný efekt tymostabilizátora alebo AAP, alebo ide o ťažšiu depresiu, možno zvážiť pridanie SSRI alebo bupropiónu. Postoje proti použitiu AD: riziko indukcie hypománie/mánie

Tabuľka 2. CANMAT - Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments: Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies – 2005; update 2007

Odporúčania pre farmakologickú liečbu depresívnej epizódy pri bipolárnej poruche I.

1. línia: Li; LTG; Li alebo VPA + SSRI; OLZ + SSRI; Li + VPA; Li alebo VPA + bupropion; QTP v monoterapii

2. línia: QTP + SSRI; Li alebo VPA + LTG

3. línia: CBZ; OLZ; VPA; Li + CBZ; Li + pramipexol; Li alebo VPA + VEN; Li + IMAO; ECT; Li alebo VPA alebo AAP + TCA; Li alebo VPA alebo CBZ + SSRI + LTG; pridanie kyseliny eikosapentaenovej alebo riluzolu alebo topiramátu

Neodporúča sa monoterapia gabapentínom

- začni alebo optimalizuj (ak už príslušnú medikáciu užíva) liečbu 1. línie; pacienti užívajúci Li alebo LTG – pred výmenou alebo pridaním ďalšieho lieku najprv pokus s optimalizáciou dávky (litémia nad 0,8 mmol/l)
- pacient užívajúci VPA – pridaj SSRI/BUP alebo pridaj/vymeň Li, LTG, alebo QTP; pri ordinácii AD zvažovať riziko indukcie hypománie/mánie a rýchleho cyklovania; AD ordinovať vždy s antimanicky účinkujúcim liekom (nie LTG – keďže tento nemá dostatočný antimanický efekt)
- pacienti užívajúci OLZ, RIS, ARI alebo ZIP – pridaj SSRI, Li alebo LTG alebo vymeň za Li, LTG alebo QTP
- ak doposiaľ uvedené nedocieli dostatočnú odpoveď, pridaj alebo vymeň liek spomedzi možností 1. a 2. línie; výmena AD (SSRI za BUP alebo naopak; aj medzi jednotlivými SSRI); pridaj LTG k Li alebo VLP
- ak doposiaľ uvedené nedocieli dostatočnú odpoveď, použi možnosti 3. línie

Vysvetlenie skratiek – pozri Tabuľka 1.

a rýchleho cyklovania. Všetky odporúčania odkazujú na zjednotenie pomeru rizika a benefitu vybranej stratégie. Paradoxne, mnohí pacienti s bipolárnou poruchou pri liečbe depresívnej epizódy antidepresívom terapeuticky dostatočne neodpovedajú (1, 2, 11, 17, 22, 24).

Jednotnosť panuje v názore, že ak pri bipolárnej afektívnej poruche I (BP I; v jej priebehu sa objavujú hypománie a/alebo aj plne rozvinuté mánie alebo zmiešané afektívne epizódy; kým pri bipolárnej afektívnej poruche II sa objavujú len hypománie) ordinujeme pri liečbe bipolárnej depresie antidepresívum – toto musí byť vždy v kombinácii s antimanicky účinným psychofarmakom, aby sa znížilo riziko indukcie mánie a rýchleho cyklovania. K antimanicky účinným látkam 1. línie patria lítium (Li), valproát (VPA), olanzapín (OLZ), quetiapín (QTP), risperidón (RIS), aripiprazol (ARP), a ziprasidón (ZIP); kým karbamazepín (CBZ) pre početné farmakologické interakcie a nežiaduce účinky (NÚ) sa stal antimanikom 2. línie. Lamotrigín (LTG) má obmedzenú antimanickú účinnosť, preto v kombinácii LTG+AD je potrebné ešte pridať antimanicky účinné farmakum (1, 2, 11, 17, 24). Ak sa rozhodneme pri BP I pre pridanie AD k antimanicky účinkujúcemu farmaku, malo by to byť na ohraničenú dobu – kým sa nedosiahne remisia alebo podstatné zlepšenie depresie. Následne by sa malo AD postupne vysadiť za pokračujúceho dlhodobého podávania tymostabilizátora. Výnimkou pre dlhodobé podávanie kombinácie antimanika a bezpečného AD (čo sa týka rizika indukcie mánie) pri BP I sú chronické alebo často rekurentné depresie (pričom posledná epizóda bola depresívna) (NICE, APA). Postupy pri liečbe BP I a bipolárnej poruchy II sa v určitých

aspektoch líšia. Vzhľadom k tomu, že pri BP II sa neobjavujú mánie, ale len hypománie a pacient trávi väčšinu symptomatického času v depresii, bude rozhodovanie sa pre pridanie AD do liečby jednoduchšie než pri BP I (1, 11, 17, 24).

Už pri výbere liečby akútnej afektívnej epizódy (či už manickej, zmiešanej alebo depresívnej) musíme uvažovať o dlhodobej udržiavacej liečbe, ktorá bude nasledovať po dosiahnutí remisie – „neliečime len epizódu, ale celú poruchu“. Musíme poznať nielen aktuálny akútny psychopatologický stav, ale aj dlhodobý priebeh poruchy (plné remisie?, prevaha mánií/depresii/zmiešaných stavov?, rýchle cykly?, suicidálna závažnosť? (6), funkčné – sociálne postihnutie napriek symptomatickej remisii?, minulý efekt farmák a ich NÚ a tolerancia?, indukcia mánie a rýchlych cyklov pri použití antidepresíva?, psychotické stavy?). Optimálne by bolo pokračovať v tej liečbe, ktorá bola efektívna pri liečbe akútnej epizódy. V prípade depresívnej epizódy pri BP I s použitím antidepresíva je však jeho dlhodobé podávanie problematické a riskantné. Na druhej strane, pri liečbe depresie pri BP I sú podľa APA najsilnejšie dôkazy (účinnosť + bezpečnosť) pre monoterapiu quetiapínom, lamotrigínom alebo kombináciu olanzapínu + fluoxetínu (OFC); no QTP ani OFC nie sú liekmi 1. línie pre dlhodobú udržiavaciu liečbu pri BP I a LTG len v prípade miernych mánií. V tomto zmysle môže byť výber najvhodnejšej stratégie liečby (rovnaké farmakum/farmaká pre akútnu aj dlhodobú udržiavaciu fázu liečby BP) dosť problematický. Naviac, pre liečbu BP II stále nie je dostatok informácií k tomu, aby mohla byť definovaná liečba 1. línie. V tomto článku sa bipolárnej poruche II bližšie nebudeme ve-

novat', keďže jej bude venovaný samostatný prehľadový článok v jednom z nasledujúcich čísel Psychiatrie pre prax.

Súčasné poznatky o efektívnosti liečby bipolárnej depresie

V posledných rokoch sa získali dôkazy (randomizované kontrolované štúdie – *randomized controlled trial*, RCT) pre efektívnosť quetiapínu a lamotrigínu v monoterapii pri liečbe bipolárnej depresie – oba lieky ako voľba 1. línie, obe farmaká považujeme za nerizikové pre indukciu mánie a hypománie, ktorá sa nelíši od rizika pri placebe. Quetiapín bol skúšaný v dvoch dávkach 300 a 600 mg/deň bez rozdielu v účinnosti medzi obidvoma skupinami, no s vyšším výskytom NÚ v skupine so 600 mg/deň (8, 25). Lamotrigín v dávkach 50 a 200 mg/deň bol tiež účinný v liečbe bipolárnej depresie (efekt nižšej dávky sa objavil neskôr) (9, 13). Vo viacerých štúdiách bola priemerná dávka lamotrigínu 200 mg/deň (22). Nevýhodou použitia LTG je potreba pomalejšej titrácie (týždne) pre riziko vážnych kožných NÚ. Kombinácia olanzapínu + fluoxetínu (OFC), s priemernými dávkami 7,4 mg/deň olanzapínu a 39,3 mg/deň fluoxetínu tiež potvrdila svoju účinnosť pri bipolárnej depresii (8-týždňová RCT), pričom riziko indukcie mánie/hypománie sa nelíšilo od placeba (7, 26). OFC je liekom 1. línie pri liečbe bipolárnej depresie. Lítium, najdlhšie používaný tymostabilizátor, bolo vo viacerých starších štúdiách pred rokom 1980 (ich dizajn nebol tak prísny a náročný, ako sa vyžaduje v súčasnosti) účinný pri bipolárnej depresii až v 79 %. Pri kritickejšom, dnes akceptovateľnom hodnotení, však účinnosť lítia dosahuje pri bipolárnej depresii 36 %, pričom antidepresívny efekt sa objavuje podstatne neskôr ako jeho antimanický efekt, a to v priebehu 6 – 8 týždňov (28). Napriek relatívne častému a dlhoročnému používaniu karbamazepínu a kyseliny valproovej pri liečbe bipolárnej depresie, doposiaľ neexistujú relevantné dôkazy (RCT s dostatočným počtom pacientov a adekvátnym dizajnom) pre ich účinnosť v tejto indikácii v monoterapii. Preto nie sú liekmi 1. a ani 2. línie. Naviac, karbamazepín je stále menej používaným psychofarmakom pre množstvo NÚ a silnej indukcie hepatálnej metabolizácie, vedúcej k znižovaniu sérových hladín mnohých liekov, aj psychofarmák a aj hormonálnej antikoncepcie, ktorá má práve chrániť pred otehotnením, nakoľko CBZ má významný teratogénny potenciál. Kyselina valproová sa nemá podávať ženám s možnosťou otehotnenia (malformácie plodu) a ženám mladším ako 18 rokov (riziko vzniku polycystických ovárií);

zároveň je aj potentný inhibítor metabolizmu mnohých farmák, takže môže viesť až k ich toxickým hladinám (1, 11, 17, 24).

Pokiaľ ide riziko antidepresívami podmienenej indukcie hypománie alebo mánie, za najbezpečnejšie sa v tomto zmysle považujú bupropion a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI).

Tricyklické antidepresíva (TCA) a inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) sú v tomto zmysle podstatne rizikovejšie. Venlafaxín má nižšie riziko indukcie hypománie/mánie než TCA, ale vyššie než SSRI a bupropión; preto prichádza do úvahy až ako ďalšia voľba. Antidepresíva by sa zásadne nemali podávať pri rýchlom cyklovaní a pri zmiešaných afektívnych epizódach (1, 11, 17, 24). Mirtazapín (podľa NICE) tiež možno považovať za AD ďalšej voľby. Podľa niektorých zdrojov aj moklobemid (selektívny a reverzibilný IMAO) je AD s nízkym rizikom indukcie mánie (3). Pri porovnaní kombinácie paroxetín + tymostabilizátor a venlafaxín + tymostabilizátor pri liečbe bipolárnej depresie bola ich účinnosť porovnateľná, ale indukcia mánie/hypománie sa vyskytla u 3 % v paroxetínovej skupine a u 13 % vo venlafaxínovej skupine (27).

Výber z niektorých odborných odporúčaní pre liečbu bipolárnej afektívnej poruchy

V tabuľke 1 sú znázornené terapeutické odporúčania pre liečbu bipolárnej depresie podľa texaských terapeutických odporúčaní (*Texas Medication Algorithm Project–Bipolar Disorder Algorithms*, TMAP-BDA) z júla 2007. V tabuľke 2 sú uvedené terapeutické odporúčania pre liečbu bipolárnej depresie podľa kanadských terapeutických odporúčaní (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, CANMAT): *Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies* – 2005; update 2007). Z anglických terapeutických odporúčaní pre bipolárnu depresiu (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE): *National Clinical Practice Guideline No.38 – Bipolar disorder*. Great Britain. 2006) vyberáme len niektoré podstatnejšie údaje, nakoľko v mnohom sa tieto odborné algoritmy zhodujú s predošlými:

- nepoužívať rutinne LTG v monoterapii pri depresii v rámci BP I ako možnosť 1. línie,
- upozorňuje na opatrnosť a riziko krvácania z GIT pri užívaní SSRI u ľudí, najmä starších, ktorí užívajú lieky rizikové pre krvácanie z GIT, napr. nesteroidné antireumatiká; zväžiť gastroprotektíva,

- v súhlase s už uvedenými odporúčaniami (CANMAT, TMAP-BDA) pri stredne ťažkej a ťažkej depresii (alebo ľahkej nereagujúcej na úpravu tymostabilizátora) dop. pridať SSRI, alebo QTP (ak neužíva už antipsychotikum); pokiaľ ani uvedené nemá dostatočný efekt, dop. Vymeniť AD za mirtazapín alebo venlafaxín; pridať Li, alebo QTP alebo OLZ (ak ich už neužíva); v prípade psychotickej depresie by liečba mala zahŕňať aj AAP (OLZ, QTP alebo RIS) alebo ECT.

Z odporúčaní Americkkej Psychiatrickej asociácie pre liečbu bipolárnej depresie (*American Psychiatric Association*, APA): *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*; 2002, 2005) z rovnakých dôvodov ako v predošlom prípade vyberáme (1):

- k medikamentom s najsilnejšími dôkazmi pre liečbu bipolárnej depresie pri BP I sú OFC, QTP v monoterapii a LTG tiež v monoterapii,
- podobne ako v predošlých guidelines, odporúča sa nasadenie alebo úprava dávky LTG a Li; ako alternatíva, hlavne pri ťažších depresiách, možno zvážiť kombináciu Li alebo VAP + AD (BUP, SSRI (obzvlášť paroxetín), ako alternatíva VEN alebo IMAO); pri psychotickej depresii pridať antipsychotikum (20); pre ťažké rezistentné depresie, vysoké suicidálne riziko, psychotické a katatónne symptómy a ťažkú depresiu v gravidite zvážiť ECT.

TCA nie sú odporúčané pre vysoké riziko indukcie mánie, rýchleho cyklovania a pre častejšie a silnejšie nežiadúce účinky.

Psychoterapia bipolárnej depresie

Efekt psychoterapie (PST) pri liečbe ľahkej a stredne ťažkej depresívnej epizódy pri unipolárnej depresii je potvrdený či už spolu s farmakoterapiou alebo bez nej. Dokázaná účinnosť pri unipolárnej depresii podporuje jej použitie aj pri bipolárnej depresii. Pre potvrdenie efektu psychoterapie v liečbe akútnej depresívnej epizódy pri BP doposiaľ nemáme dostatok informácií (1, 11). V rámci dlhodobej udržiavacej liečby BP je však exaktne potvrdená účinnosť PST (RCT – *Colom et al*, 2003; *Lam et al*, 2003; *Miklowitz et al*, 2003; *Rea et al*, 2003; *Perry et al*, 1999; *Frank et al*, 1997; *Cochran*, 1984; *Scott et al*, 2001), pričom intervencie pre pacientov s BP sú stavané psychoedukačne, kognitívne, behaviorálne, interpersonálne alebo rodinne-terapeuticky (1, 11, 23). Nakoľko problematike dlhodobej udržiavacej liečby BP bude venovaný v niektorom z nasledujúcich čísel Psychiatrie pre prax samostatný

článok, na tomto mieste sa tejto problematike bližšie venovať nebudeme.

Psychodynamická psychoterapia pri bipolárnej depresii nebola empiricky študovaná, no je široko používaná (1). Viaceré zistenia poukazujú na podobnú účinnosť kognitívno-behaviorálnej terapie pri liečbe depresívnej epizódy v rámci unipolárnej aj bipolárnej depresie. Napriek tomu, že použitie farmakoterapie pri BP je zásadné, psychoterapia hrá pri liečbe BP významnú rolu. Cieľom psychoterapeutických a psychosociálnych intervencií je upevnenie vzťahu s pacientom, psychoedukácia, zlepšenie compliance, akceptácia ochorenia, udržanie vyrovnaného cirkadiálneho rytmu, vrátane fáz odpočinku, spánkového rytmu a psychosociálnych rytmov, zníženie počtu a dĺžky hospitalizácií, zlepšenie psychosociálneho prispôsobenia, zlepšenie interakčného štýlu v rámci rodiny, zlepšenie priebehu poruchy – najmä lepšie zachytávanie začiatku depresívnych, zmiešaných a hypo/manických epizód samotným pacientom alebo jeho okolím. Do mnohých intervencií by mali byť v určitej miere zavzatí aj príbuzní pacienta; forma PST môže byť individuálna alebo skupinová. Devízou PST pri liečbe bipolárnej depresie je skutočnosť, že môže pomôcť vyhnúť sa pridaniu antidepresíva do liečby, čo je z hľadiska rizika indukcie mánie a rýchleho cyklovania vítané. PST pri bipolárnej depresii je potrebné zvažovať aj v prípade nedostatočnej účinnosti farmakoterapie (1, 2, 11, 17, 22, 24).

Literatúra

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder – second edition – 2002; Guideline watch – 2005.
2. Bauer MS. Mood Disorders: Bipolar (Manic-Depressive) Disorders. In: Tasman, Kay, Lieberman, First, Maj. (Eds) Psychiatry 3.ed., West Sussex, Wiley-Blackwell, 2008.
3. Bazire S: Psychotropic Drug Directory. Mark Allen Publishing Ltd, Nr Salisbury, Wilts, UK, 2005.
4. Birmaher B. Children With Bipolar Parents at Increased Risk for the Disorder. Arch Gen Psychiatry 2009; 66: 287–296.
5. Breznoščáková D a kol. Bipolárna depresia – súčasný trendy liečby. In Psychiatrie: časopis pro moderní psychiatrii 2007; 11(4): 16–19.
6. Breznoščáková D, Pálová E., Dragašek J. et al. Bipolar disorder and suicide: 10 years follow-up/retrospective survey /. In: European Psychiatry 2009, 24:1 s.
7. Brown E, McElroy S, Keck P et al. a 7-week comparison of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. J Clin Psychiatry 2006; 67:1025–1033.
8. Calabrese JR et al. a Randomized, double blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 2005; 162: 1351–1360.
9. Calabrese J, Bowden C, Sachs G et al. a double-blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 study Group. J Clin Psychiatry 1999; 60:79–88.

10. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML: Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. Community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1499–1504

11. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies – 2005; update 2007.

12. Frans E. Advanced Paternal Age Linked to Increased Risk for Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1034–1040.

13. Frye M, Ketter T, Kimbrell T et al. a placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607–614.

14. Hájek T. Bipolární afektivní porucha – tušení stínu a souvislostí. In *Bulletin* 2006; 5: 2–9.

15. Judd LL, Akiskal HS et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–537.

16. Katon W. Bipolar disorder Increases Risk for Premature Death From Medical Illness. *Psychiatr Serv.* 2009; 60: 147–156.

17. National Institute for Health and Clinical Excellence: National Clinical Practice Guideline No. 38 – Bipolar disorder. Great Britain. 2006.

18. Oswald et al. Current issues in bipolar disorder: a critical review. *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 687–695.

19. Pálová E. Epidemiológia bipolárnej afektívnej poruchy. In: *Bipolárna porucha*. Martin: Osveta 2004; 9–28.

20. Pálová E. Change in the treatment habits in group of patients with bipolar affective disorder-I over the 5-year period – retrospective survey. In: *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2005; 15(3): 451 s.

21. Rusnák M. Príručka tvorby štandardných diagnostických a terapeutických postupov (guidelines) 2004, vydav. NIKI.

22. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan-Sadock's Synopsis of Psychiatry, 10. edition, 15. kap. Mood disorders; 15.1 Depression and Bipolar disorder. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2007.

23. Schaub A, Bernhard B, Gauck L. Kognitívne-psychoedukačná liečba bipolárnych porúch. Terapeutický manuál. Vydavateľstvo F, Trenčín 2005.

24. Texas Medication Algorithm Project Procedural manual–Bipolar Disorder Algorithms; jul 2007.

25. Thase M et al. Efficacy of Quetiapin monotherapy in Bipolar Depression: a Confirmatory Double-blind, Placebo controlled Study (The BOLDER 2 study). *New Research Abstracts*,

Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20–25, 2006 (Abstract NR 600).

26. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1079–1088.

27. Vieta E et al. a randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508–512.

28. Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 397–408.

MUDr. Dagmar Breznoščáková

Psychiatrická klinika FN 1. PK LF UPJŠ a FNLP
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
dagmar.breznoscakova@upjs.sk



CityHotel Bratislava



Superior rooms Outstanding cuisine
Conferences, events, meetings



CityHotel Bratislava



Seberíniho 9, 821 03 Bratislava
tel.: +421 2 20 606 100, fax: +421 2 20 606 120
bratislava@cityhotels.sk
www.cityhotels.sk/bratislava