

Liečba bipolárnej afektívnej poruchy: manické a zmiešané epizódy, rýchle cyklovanie

MUDr. Ľubica Forgáčová, PhD.

Psychiatrická klinika SZU, FNsP Bratislava-Ružinov

Cieľom predkladaného príspevku je prezentovať najnovšie terapeutické stratégie, ktoré sa týkajú liečby manickej/zmiešanej epizódy bipolárnej afektívnej poruchy a rýchleho cyklovania. Prehľad liečby je doplnený aktualizovanými kanadskými (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) a britskými (National Institute for health and Clinical Excellence NICE) terapeutickými usmerneniami.

Kľúčové slová: mánia/hypománia, zmiešané epizódy, rýchle cyklovanie, terapeutické usmernenia, tymoprofylaktiká, atypické antipsychotiká.

Treatment of bipolar disorder: manic and mixed episodes, rapid cycling

The aim of this paper is to demonstrate latest therapeutic recommendations for the treatment of manic/mixed episode and rapid cycling of bipolar disorder. The updated CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) and NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) guidelines are also presented.

Key words: rapid cycling, mood stabilizers, atypical antipsychotics, CANMAT guidelines – update, NICE clinical guideline.

Psychiatr. prax; 2009; 10 (4): 180–185

Úvod

V súčasnosti niet pochybností o tom, že bipolárna afektívna porucha (BAP) je z hľadiska klinického obrazu aj z hľadiska terapeuticko-odpovede heterogénna porucha s nepriaznivými (progresívnymi) charakteristikami priebehu, sprevádzaná vysokou komorbiditou, suicidalitou a farmakorezistenciou. Tento fakt sa premieta do klinickej praxe a spôsobuje diagnostické a terapeutické problémy. Dôsledná diferenciácia (a teda aj detailnejšia charakteristika) jednotlivých foriem bipolárnej poruchy v procese diagnostiky a liečby je preto nevyhnutným predpokladom pre jej úspešný manažment.

Svetové psychiatrické inštitúcie, psychofarmakologické sekcie, národné psychiatrické spoločnosti a iné psychiatrické zoskupenia produkujú špecifické terapeutické usmernenia (guidelines) alebo odporúčania (recommendations), ktoré sa predovšetkým opierajú o nové vedecké poznatky z oblasti psychofarmakologického klinického výskumu BAP. Terapeutické usmernenia majú svoje výhody aj nevýhody. Sú výhodné na to, aby upozornili na terapeutické postupy, ktoré nie sú doložené vedeckými dôkazmi. Nevýhodou terapeutických usmernení je ich krátka doba platnosti a skutočnosť, že nie sú aplikovateľné na všetky klinické situácie (7). Špecifické terapeutické usmernenia sa opierajú o vedecké dôkazy o účinnosti, znášanlivosti a bezpečnosti jednotlivých prípravkov. Podľa dôležitosti sú vedecké dôkazy rozdelené do 4 úrovní (A, B, C, D alebo 1, 2, 3, 4). Úrovni

A zodpovedajú prípravky prvej línie (majú najviac dôkazov o účinnosti a bezpečnosti v danej indikácii), úrovni B zodpovedajú prípravky 2. línie, atď. V priebehu posledných 30 rokov sa počet dostupných prípravkov – tymostabilizátorov – vhodných na liečbu bipolárnej poruchy značne rozrástol. Veľký význam v akútnej aj udržiavacej liečbe nadobúdajú okrem antiepileptík aj atypické antipsychotiká.

Liečba BAP je spracovaná v mnohých aktualizovaných terapeutických usmerneniach napríklad: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT update, 2009) (32), *National Institute for health and Clinical Excellence* (NICE, 2006) (23), *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (11), *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) update 2009 (12).

Manická epizóda bipolárnej afektívnej poruchy

Klinické aspekty

Mánia je ťažká porucha nálady, ktorú možno podľa klasifikácie MKCH-10 (1992) hodnotiť na základe intenzity príznakov ako manickú (F30) alebo hypomanickú (F30.0) epizódu. Pri manickej epizóde sa môžu vyskytovať psychotické príznaky (bludy a halucinácie, kongruentné/inkongruentné s náladou), t. j. mánia s/bez psychotických príznakov (F30.1, F30.2) (21). Odhaduje sa, že v priebehu manickej epizódy sa približne v 24 – 73 % objavujú bludy a v 13 – 40 % halu-

cinácie (13). Dimenzionálne analýzy psychopatologických symptómov ukazujú, že v priebehu mánie možno frekventovane identifikovať depresívny faktor, z čoho vyplýva nevyhnutnosť cielene sa zameriavať na výskyt depresívnych príznakov (10). Ak sa v priebehu epizódy mánie vyskytujú depresívne symptómy, hodnotí sa ako zmiešaná epizóda (F38.00) (21).

Príznaky mánie by mali trvať najmenej týždeň: nálada od euforickej až po dráždivú, rezonantnú, zvýšená energia a aktivita, znížená potreba spánku, strata sociálnych zábran, odbrzdenosť, míňanie peňazí, extravagantné a nepraktické plány, agresivita, hrubosť, rozptýlená pozornosť, zvýšené sebavedomie, veľikášske myšlienky a prehnany optimizmus, zvýšené (živé) vnímanie. Býva výrazne narušená funkčnosť a sociabilita, ktoré spolu s ostatnými príznakmi mánie podmieňujú hospitalizáciu.

Príznaky hypománie trvajú najmenej štyri dni: znížená potreba spánku, veľavravnosť, zrýchlená reč, roztržitosť, nesústredenosť, hyperaktivita, agitovanosť, zvýšená sexuálna energia, nadmerné utrácanie, nezodpovednosť, odbrzdenosť, familiárnosť. Narušenie funkčnosti v sociálnom prostredí býva pozorovateľné, ale nevýznamné. Príznaky hypománie nie sú referované spontánne, nie sú pocitované ako chorobné. Sú síce sociálne výhodné, ale podnecujú kritiku zo strany okolia. Vyžadujú dôkladné klinické vyhodnocovanie.

Odchýlky medzi mániou a hypomániou sú podľa MKCH-10 len kvantitatívne, pozoruje

sa nevýznamná diferencia na úrovni poruchy nálady, významná diferencia v oblasti kognície, vnímania a správania. O diagnóze rozhoduje úroveň narušenia bežných aktivít a fungovania v sociálnom prostredí.

Pri mánii s psychotickými príznakmi sa vyskytuje rezonantná nálada, bludy a halucinácie. Býva hrubo narušená kritickosť a hodnotenie reality. Myšlienkový trysk sa prejaví nezrozumiteľnou rečou (pseudoinkoherencie). Hyperaktivita sa stupňuje do agresívneho, násilného správania. V niektorých prípadoch sa môže objaviť manický stupor. V klinickej praxi sa na základe dominujúcej psychopatologickej symptomatiky tradične rozlišujú viaceré formy mánie: euforická, konfúzna, deliriozna, rezonantná, paranoidná, kverulantská a stuporózna mánia. Klasifikácia MKCH-10 jednotlivé formy mánie samostatne nevymedzuje.

Liečba akútnej mánie, terapeutické usmernenia

Cieľom liečby akútnej mánie je rýchle ovplyvnenie iritability, agitovanosti, agresivity, impulzivitu a psychotických príznakov. Rýchly nástup účinku liečby je obzvlášť významný v prípade ťažkej mánie.

Pri manažovaní akútnej epizódy mánie sa v terapeutických usmerneniach Britskej asociácie pre psychofarmakológiu NICE (2006) (23) uvádzajú nasledujúce všeobecne odporúčania:

1. Určiť terapeutický plán v spolupráci s pacientom, brať do úvahy predchádzajúcu liečbu (odpoveď, znášanlivosť) a brať do úvahy aj pacientove preferencie.
2. So všetkými ženami, ktoré sú vo fertilnom veku diskutovať o možnostiach antikoncepcie a rizikách novej gravidity (relaps, poškodenie plodu, riziko, ktoré súvisí s vysadením alebo zmenou liečby). Vyzvať ženy, aby plánovanú graviditu prediskutovali so svojim ošetrovateľom lekárom.
3. Zhodnotiť efekt liečby týždeň po nasadení, pravidelne kontrolovať stav pacienta počas prvých 3 mesiacov každé 2 – 4 týždne. Ak je liečba efektívna, kontroly môžu byť menej časté.

Odporúčania na liečbu akútnej mánie/hypománie britských usmernení NICE guideline (2006) (23) sú prezentované na obrázku 1. Kanadské odporúčania na liečbu akútnej mánie CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) – update 2009 (32) sú uvedené v tabuľke 1.

Špecifické usmernenia na farmakologickú liečbu akútnej mánie sa za posledných

pár rokov principiálne nezmenili. Liekmi prvej voľby naďalej ostávajú lítium, valproát a niektoré atypické antipsychotiká. Účinnosť uvedených prípravkov v liečbe akútnej má-

nie potvrdzujú výsledky mnohých multicentrických randomizovaných kontrolovaných štúdií a ich meta-analýz. Aj účinnosť liečby antipsychotikami v kombinácii s lítium alebo

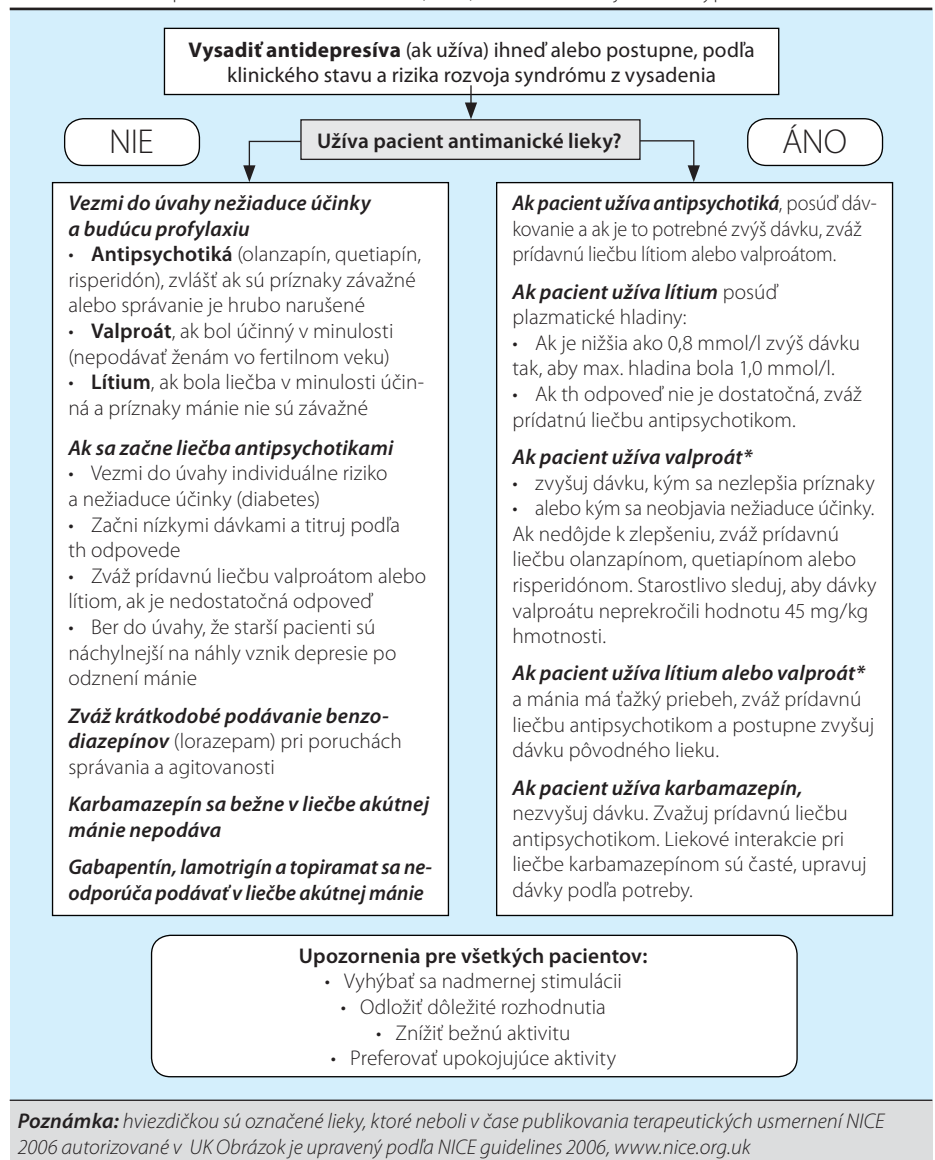
Tabuľka 1. CANMAT update 2009: Usmernenia na farmakologickú liečbu akútnej mánie.

Prvá línia	Lítium, divalproex, olanzapín, risperidón, quetiapín, quetiapín XR , aripiprazol, ziprasidon, lítium alebo divalproex + risperidón, lítium alebo divalproex + quetiapín, lítium alebo divalproex + olanzapín, lítium alebo divalproex + aripiprazol
Druhá línia	Karbamazepín, ECT, lítium + divalproex, asenapine, lítium alebo divalproex + asenapine, paliperidón monoterapia
Tretia línia	Haloperidol, chlorpromazín, lítium alebo divalproex + haloperidol, lítium + karbamazepín, klozapín, oxcarbazepín, tamoxifen
Neodporúča sa	Monoterapia gabapentínom, topiramát, lamotrigín, verapamil, tiagabín, risperidón + karbamazepín, olanzapín + karbamazepín

Upravené podľa Yatham et al., 2009 (32).

Poznámka: Zvýrazneným písmom sú v tabuľke 1 uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005 a r. 2007.

Obrázok 1. Terapeutické usmernenia NICE (2006): Liečba akútnej mánie/hypománie.



valproátom je doložená serióznymi vedeckými dátami. Známe sú výsledky meta-analýzy 8 randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré potvrdili lepšiu účinnosť haloperidolu, olanzapínu, risperidónu a quetiapínu v kombinácii s lítium alebo valproátom v porovnaní s liečbou lítium/valproátom v monoterapii (25). Podobne, výsledky meta-analýzy 24 kontrolovaných štúdií, v ktorých sa overoval efekt prídanej liečby antipsychotikami k lítium alebo k valproátu, potvrdili vyššiu účinnosť kombinovanej liečby (26).

Na zvládnutie akútnej ťažkej agitovanosti manických pacientov sa okrem krátkodobého podávania benzodiazepínov (lorazepam) alebo podávania haloperidolu odporúča na základe novších výsledkov klinických farmakologických štúdií podávať intramuskulárne aripiprazol alebo olanzapín (6, 33). Olanzapín a benzodiazepíny sa intramuskulárne musia aplikovať osobitne, s časovým odstupom najmenej jednej hodiny.

Medzi lieky druhej línie v liečbe akútnej mánie patrí paliperidon, ktorého účinok sa predbežne overoval v dvoch menších kontrolovaných štúdiách (30). Nové atypické antipsychotikum asenapine sa skúša v liečbe akútnej mánie aj zmiešanej mánie. Výsledky kontrolovanej štúdie sú sľubné. Oxcarbazepín (derivát karbamazepínu) bol v predchádzajúcich usmerneniach zaradený medzi lieky druhej línie. Aktuálne na základe kontrolovanej štúdie, ktorá nepotvrdila významný rozdiel v účinnosti oxcarbazepínu oproti placebo, bol pripravok preradený medzi lieky tretej línie (tabuľka 1).

Medzi terapeutické stratégie druhej línie v liečbe akútnej mánie (tabuľka 1) patrí elektrokonvulzívna liečba, ktorú možno zvažovať u pacientov s ťažkou mániou alebo zmiešanou mániou, najmä v prípade farmakorezistencie (29).

Medzi lieky tretej línie patrí aj tamoxifen (antagonista estrogénového receptora), ktorý sa podával v monoterapii alebo v kombinácii s lítium pacientom s BAP v 4 štúdiách. Išlo o malé súbory pacientov, ale vo všetkých 4 štúdiách bol tamoxifen účinný v liečbe manických symptómov (32).

Zmiešané epizódy bipolárnej afektívnej poruchy

Klinické aspekty

Dôležitú klinickú entitu z hľadiska závažnosti, incidencie, priebehu, prognózy a terapeutickej odozvy predstavujú zmiešané stavy BAP, ktoré sa vyskytujú častejšie (najmä u žien) ako sa pôvodne predpokladalo. Zmiešaná epizóda bipolárnej poruchy sa aspoň raz v priebehu života objaví

u 40 % pacientov (18). U žien prevalencia zmiešaných epizód narastá s počtom prekonaných epizód ochorenia. Po prvej epizóde je výskyt zmiešaného obrazu 6,7 %, po desiatej prekonej epizóde je výskyt 18,2 %. U mužov je prevalencia zmiešaných epizód konštantne nízka (14). Všeobecne možno konštatovať, že tieto formy sa považujú za ťažšie poruchy ako depresia alebo mánia. Vyznačujú sa horším priebehom – vyšším počtom hospitalizácií, väčšou frekvenciou epizód, závažnejšími psychopatologickými príznakmi a vyššou komorbiditou (19, 22).

Na prelome 19. a 20. storočia nemecký psychiater E. Kraepelin popísal 6 typov zmiešaných stavov manicko – depresívneho šialenstva, pri ktorých sa v rôznej miere kombinujú manická a depresívna nálada, poruchy aktivity a poruchy myslenia. Kraepelin poukazoval aj na to, že ide o zriedkavejšie, ale ťažšie formy manicko-depresívneho šialenstva s horšou prognózou (tabuľka 2) (20).

Nové klasifikácie duševných porúch (MKCH10, 1992, DSM-IV, 1994, DSM-TR, 2000) neuvádzajú ani jednu z uvedených typov zmiešaných porúch. V súčasnosti platná klasifikácia duševných porúch MKCH-10 (1992) vymedzuje pre prípady „zmiešavania“ afektívnych symptómov jednu samostatnú diagnostickú kategóriu pod názvom *Zmiešaná afektívna epizóda bipolárnej poruchy* (F38.00). Uvedená diagnóza by sa mala stanoviť len vtedy, keď sú oba súbory príznakov depresie aj mánie počas fázy ochorenia rovnako a plne vyjadrené a táto fáza trvá najmenej dva týždne. Definícia aj operacionálne diagnostické kritériá pre zmiešané afektívne stavy sa napriek konsenzu, ktorý sa zohľadnil v MKCH-10, považujú za príliš reštriktívne a všeobecne sa neakceptujú (21).

Problematike bipolárnej poruchy a zmiešaných afektívnych stavov sa vo svojich početných vedeckých prácach venujú Akiskal so spolupracovníkmi zo San Diega v USA, International Mood Center (3, 4). Vytvorili koncept bipolárneho spektra, v rámci ktorého medzi striktno definovanou unipolárnou a plne manifestnou

bipolárnou poruchou („*hard-core manic-depression*“) jestvuje spektrum afektívnych porúch („*soft bipolar*“ spektrum). Rozlišujú dva základné prípady zmiešavania:

1. Mánia s depresívnou a dráždivou symptomatikou – dysforická mánia.
2. Depresia so zrýchlenou rečou, zvýšenou impulzívnou a iritabilitou – agitovaná depresia.

Pre dysforickú mániu vyššie spomenutí autori presadzujú diagnostické kritériá, ktoré zohľadňujú klinickú skúsenosť: musí byť prítomný rozvinutý obraz mánie a najmenej dva špecifické depresívne symptómy. Agitovaná depresia je porucha, pri ktorej je prítomný rozvinutý obraz veľkej depresie spolu s vnútornou tenziou, agitovanosťou, iritabilitou, zrýchleným myslením a veľavravnosťou. Z ďalších príznakov sa často vyskytuje pokles hmotnosti a suicidálnosť. Pri agitovanej depresii nie je prítomná elevácia, ale iritabilita, nie euforická, ale dráždivá nálada.

Liečba, terapeutické usmernenia

Zmiešané stavy sa vyznačujú horšou odpoveďou na liečbu, vyžadujú náročnejšie terapeutické stratégie a v klinickej praxi často predstavujú terapeutický problém. Terapeutickým cieľom v prípade zmiešaných stavov je dosiahnuť antimanický, antidepresívny a podľa možnosti aj tymoprofylaktický účinok. Depresívne príznaky v priebehu akútnej mánie sú prediktorom nepriaznivej terapeuticko-odpovede. V starších aj novších prácach autori zhodne uvádzajú, že až 70 % pacientov s dysforickou mániou nereaguje dostatočne na liečbu lítium. Nedostatočná terapeutická odpoveď sa popisuje aj pri liečbe lítium v kombinácii s klasickými antipsychotikami alebo antidepresívami. Antidepresíva, podľa mnohých autorov, prispievajú k indukcii alebo exacerbácii dysforickej mánie, preto liečbu antidepresívami nepovažujú za optimálnu (8, 22). Niekoľko štúdií potvrdzuje dobrý terapeutický efekt karbamazepínu aj valproátu pre jeho antimanický a súčasne aj antidepresívny efekt (18).

Ukázalo sa, že atypické antipsychotiká sú v liečbe depresívnych príznakov v priebehu akútnej mánie účinnejšie ako klasické antipsychotiká. Klinické skúsenosti poukazujú na dobrú účinnosť atypických antipsychotík aj ich kombinácií s tymoprofylaktikami, k dispozícii sú však výsledky malého počtu otvorených, ešte menej kontrolovaných štúdií, ktoré by sa špeciálne zameriavali na zmiešané stavy BAP. Jedna otvorená štúdia dokazuje veľmi dobrý efekt klozapínu, dve otvorené štúdie potvrdili dobrý terapeutický efekt risperidónu v monoterapii aj v kombinácii s lítium. Podobne quetiapín a ziprasidón potvrdili svoju

Tabuľka 2. Zmiešané stavy depresie a mánie podľa E. Kraepelina (1911).

1. Depresívna mánia
2. Mánia so spomaleným myslením
3. Excitovaná (agitovaná) depresia
4. Manický stupor
5. Depresia s megalomanickými bludmi
6. Inhibovaná mánia

Upravené podľa Mc Elroy et al., 1992 (20).

účinnosť v liečbe akútnych zmiešaných stavov v niekoľkých menších kontrolovaných štúdiách. Sekundárna analýza výsledkov veľkej kontrolovanej štúdie, do ktorej boli zahrnutí pacienti s akútnou aj zmiešanou mániou potvrdila dobrý efekt aripiprazolu u pacientov so zmiešanými epizódami (8). Najviac pozitívnych výsledkov v liečbe akútnych zmiešaných epizód BAP má olanzapín v monoterapii alebo v kombinácii s lítiom alebo valproátom. Tohen et al. (2009) nedávno referovali o výsledkoch dlhodobej kontrolovanej štúdie, v ktorej sledovali vplyv olanzapínu na stabilizáciu zmiešaných epizód u pacientov s BAP. Ukázalo sa, že v porovnaní s placebo má olanzapín signifikantne lepší dlhodobý stabilizačný efekt (28).

Predmetom záujmu v súvislosti s agitovanou depresiou je staronová (kontroverzná) otázka, či antidepresíva môžu indukovať/zvyšovať suicidalitu v populácii agitovaných a úzkostne-depresívnych pacientov.

Antidepresíva v niektorých prípadoch zhoršujú iritabilitu a agitovanosť, vyvolávajú prešmyknutie do mánie, zhoršujú zmiešané afektívne stavy, podmieňujú rýchle cyklovanie, môžu indukovať suicidalitu (9). Výskumné tímy sa zhodujú v názore, že antidepresíva nie sú príčinou suicidalitu. Môžu však agravovať preexistujúci zmiešaný depresívny stav, ktorý vyústi do tzv. aktivačného syndrómu (2). Vzhľadom na spomenuté riziká, odporúča sa v liečbe agitovanej depresie kombinovať tymostabilizátory a antidepresíva. Antidepresíva podávať len ak sú potrebné, pridať ich k liečbe až v prípade ústupu hypomaničkej symptomatiky (15). Niektorí autori zastávajú názor, že je potrebné úplne sa vyhnúť podávaniu antidepresív. Dokonca ani v prípade nedostatočnej odpovede pri terapii tymostabilizátorom nie je vhodná prídavná liečba antidepresívami. Monoterapia antidepresívami sa v prípade agitovanej depresie považuje za nevhodnú liečbu (1). Optimálnou (ak nie aj najlepšou) liečbou agitovanej depresie je elektrokonvulzívna liečba, najmä u pacientov s potvrdenými suicidálnymi tendenciami (5).

Rýchle cyklovanie epizód bipolárnej afektívnej poruchy

Klinické aspekty

Rýchle cyklovanie možno podľa definície nových klasifikácií (DSM-IV, 1994, DSM-IV-TR) určiť vtedy, ak sa v priebehu roka objavia najmenej štyri epizódy mánie, hypománie, depresie alebo zmiešanej epizódy, ktoré sú zreteľne oddelené remisiou alebo priamo prechádzajú

do polárnej formy („switch“) a môžu sa striedať v ľubovoľnom poradí. Epizódy musia spĺňať stanovené časové a symptomatické diagnostické kritériá. Rýchle cyklovanie epizód bipolárnej poruchy sa vyskytuje približne u 12 – 24 % pacientov, častejšie u žien (17). Niekoľko štúdií upozorňuje, že rýchle cyklovanie sa vyskytuje častejšie u pacientov s BAP typu II, nie je však jasné, či aj tu jestvujú rozdiely medzi pohlaviami (27). Pri rýchlom cyklovaní možno rozlišovať skorý začiatok (približne 20 % prípadov) alebo neskorý začiatok so spontánnym alebo farmakologicky indukovaným vznikom (17). Niektorí autori sa domnievajú, že by bolo užitočné rozlišovať viaceré podtypy rýchleho cyklovanie – tzv. klasické (cyklovanie 4 a viacerých epizód, v priebehu 1 roka, ktoré trvajú niekoľko dní alebo týždňov), tzv. Ultra rýchle cyklovanie (epizódy trvajúce najmenej 48 hodín) a tzv. Ultra – dláňne cyklovanie (epizódy kratšie ako 24 hodín) (16). Ukazuje sa, že so vznikom rýchleho cyklovanie môže súvisieť klinický aj subklinický hypotyroidizmus a liečba antidepresívami. Oba činitele sa berú do úvahy pri interpretácii etipatogenetických mechanizmov vzniku tejto poruchy (24). Naďalej ostáva známy fakt, že okrem frekvencie epizód, nejestvujú iné klinické charakteristiky (prediktory), ktoré by spoľahlivo odlíšili pacientov s rýchlym cyklovaním od pacientov bez rýchleho cyklovanie.

Liečba, terapeutické usmernenia

Cieľom liečby rýchleho cyklovanie BAP je dosiahnuť dlhodobú stabilizáciu a zníženie indexu epizód. Rýchle cyklovanie súvisí s relatívne horšou odpoveďou na liečbu všetkými v súčasnosti dostupnými farmakologickými prípravkami. Jestvuje len obmedzený počet kontrolovaných štúdií, ktoré by opodstatnili úspešné podávanie jednotlivých prípravkov špeciálne u pacientov s rýchlym cyklovaním. Klinická prax potvrdzuje, že vo väčšine prípadov rýchleho cyklovanie je potrebná kombinovaná (multimodálna) liečba.

Viaceri autori, ktorí zhrnuli vedecké dáta týkajúce sa profylaktického efektu lítia, hodnotia

tento liek samotný alebo v kombinácii s ďalšími tymoprofylaktikami ako užitočný v liečbe rýchleho cyklovanie. Napríklad Kupka (2006) zosumarizoval výsledky 6 štúdií, ktoré porovnávali účinok lítia u pacientov s rýchlym cyklovaním a u pacientov bez rýchleho cyklovanie. Zistil, že u 47 % pacientov s rýchlym cyklovaním a u 65 % pacientov bez rýchleho cyklovanie sa priebeh ochorenia v zmysle redukcie symptómov zlepšil (17). Podobne aj valproát (v monoterapii alebo v kombinácii) vzhľadom na viacero pozitívnych terapeutických výsledkov sa považuje za liek voľby akejkolvek klinickej prezentácie rýchleho cyklovanie (31).

Niekoľko väčších kontrolovaných štúdií, ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti atypických antipsychotík u pacientov s BAP, zahrnuli aj tzv. rýchlych cyklérov, pre ktorých nebola doposiaľ dizajnovaná samostatná štúdia. Vedecké dáta, ktoré do určitej miery podporujú podávanie atypík v tejto indikácii sa týkajú olanzapínu, risperidónu a quetiapínu (8).

Terapeutické usmernenia sa zhodujú vo všeobecnom odporúčaní – ak je to možné, vyhýbať sa podávaniu antidepresív u pacientov s rýchlym cyklovaním BAP (8, 27). Kanadské usmernenia zahŕňajú aj liečbu rýchleho cyklovanie BAP (CANMAT update 2007) (31). Opierajú sa o výsledky niekoľkých štúdií. Jednotlivé úrovne liečby sú uvedené v tabuľke 3.

Terapeutické usmernenia NICE (2006) u pacientov s rýchlym cyklovaním BAP odporúčajú:

1. liečba prvej línie: kombinácia lítia s valproátom,
2. liečba druhej línie: monoterapia lítiom, prípadne zvýšiť dávky lítia pri prebiehajúcej monoterapii,
3. liečba tretej línie: kombinácia lítia alebo valproátu s lamotrigínom, zvlášť u pacientov s BAP II.

Ďalej sa odporúča kontrolovať tyreoidálne hormóny (a ak je to potrebné aj protilátky) každých 6 mesiacov. Neodporúča sa podávať pacientom antidepresíva (23).

Tabuľka 3. Farmakologická liečba BAP s rýchlym cyklovaním.

Prvá línia	Lítium, divalproex
Druhá línia	Lítium + divalproexy, lítium + carbamazepín, lítium alebo divalproex + lamotrigín, olanzapín
Tretia línia	Lítium alebo divalproex + topiramát, quetiapín, risperidón, olanzapín, oxcarbazepine, levothyroxíne,
Neodporúča sa	Antidepresíva

Upravené podľa CANMAT up date 2007, Yatham et al. 2006 (31).

Poznámka: Zvýrazneným písmom sú v tab. 3 uvedené prípravky a ich kombinácie, ktoré neboli uvedené v predchádzajúcich usmerneniach CANMAT z r. 2005.

Záver

Liečba BAP je spracovaná v mnohých aktualizovaných terapeutických usmerneniach, ktoré sa opierajú o vedecké dôkazy o účinnosti, znášanlivosti a bezpečnosti jednotlivých prípravkov.

Špecifické usmernenia na farmakologickú liečbu akútnej mánie sa za posledných pár rokov principiálne nezmenili. Liekmi prvej voľby naďalej ostávajú lítium, valproát a niektoré atypické antipsychotiká (olanzapín, quetiapín, risperidón, quetiapín XR, aripiprazol, ziprasidon).

Zmiešané epizódy BAP sa vyznačujú horšou odpoveďou na liečbu a vyžadujú náročnejšie terapeutické stratégie. Atypické antipsychotiká sú v liečbe depresívnych príznakov v priebehu akútnej mánie účinnejšie ako klasické antipsychotiká. Klinické skúsenosti poukazujú na dobrú účinnosť atypických antipsychotík aj ich kombinácií s tymoprofylaktikami. Najviac pozitívnych výsledkov v liečbe akútnych zmiešaných epizód má olanzapín v monoterapii alebo v kombinácii s lítium alebo valproátom.

Jestvuje len obmedzený počet kontrolovaných štúdií, ktoré by opodstatnili úspešné podávanie jednotlivých tymoprofylaktík u pacientov s rýchlym cyklovaním. Klinická prax potvrdzuje, že vo väčšine prípadov rýchleho cyklovania je potrebná kombinovaná (multimodálna) liečba. Lítium aj valproát (v monoterapii alebo v kombinácii) vzhľadom na viacero pozitívnych terapeutických výsledkov sa považujú za lieky voľby akejkoľvek klinickej prezentácie rýchleho cyklovania.

Vedecké dáta, ktoré do určitej miery podporujú podávanie atypických antipsychotík v tejto indikácii sa týkajú olanzapínu, risperidónu a quetiapínu. Terapeutické usmernenia sa zhodujú vo všeobecnom odporúčaní – ak je to možné, vyhýbať sa u pacientov s rýchlym cyklovaním podávaniu antidepresív.

Možno konštatovať, že v liečbe akútnej mánie/hypománie, zmiešanej mánie a rýchleho cyklovania okrem lítia a antiepileptík postupne vzrastá význam atypických antipsychotík v kombináciách ďalšími tymoprofylaktikami aj v monoterapii.

Literatúra

1. Akiskal HS, Akiskal KK. A mixed state core for melancholia: an exploration in history. *Art and clinical science. Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 115 (suppl. 433): 44–49.
2. Akiskal HS, Benazzi F. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? *Psychopathology* 2005; 38(5): 273–280.
3. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol. Bull.* 1987; 23: 68–73.
4. Akiskal H, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller, H.J., Hirschfeldt, R.: Re-evaluating the prevalence and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J. Affect. Disord.* 2000; 59 (suppl. 1): 5–30.
5. Bolwig TG. First line use of ECT. *J. ECT* 2005; 5: 51 s.
6. Centorrino F, Mayers AL, Ahl J et al. An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patient with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2007; 22: 455–462.
7. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno SG et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J. Affect. Disord.* 2005; 86: 1–10.
8. Fresno D, Fountoulakis K, Amann B, Vieta E. Acute and maintenance treatment of bipolar disorder with second-generation antipsychotics: Part 2. *Clin. Approach. Bipol. Disorders* 2007; 6: 12–19.
9. Ghaemi SN, Rosenquist KI, Baldassano CF et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161, 2004: 163–165.
10. Gonzales-Pinto AQ, Ballesteros J, Aldama A, Perez de Heredia JL et al. Principal components of mania. *J. Affect. Disord.* 2003; 76: 95–102.
11. Goodwin G. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2009; 23(4): 346–388.
12. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J. Biol. Psychiatry* 2009; 10(2): 85–116.
13. Kasper S, Attarbaschi T. Treatment options for bipolar mania. *Clin. Approach. Bipol. Disorders* 2004; 3: 24–32.
14. Kessing LV. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2008; 117: 216–224.
15. Koukopoulos A, Albert MJ, Sami G, Koukopoulos AE et al. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int. Rev. Psychiatry* 2005; 17: 21–37.
16. Kramlinger KG, Post RM. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br. J. Psychiatry* 1996; 168: 314–323.
17. Kupka RW. Treatment Options for Rapid Cycling Bipolar Disorder. *Clin. Approach Bipol. Disord.* 2006; 5: 22–29.
18. Marneros A. Mixed affective disorders. *Nervenarzt* 2007; 78: 15–20.
19. McElroy SL. Diagnosis and Treatment Strategies for Mixed Episodes in Bipolar Disorder. *Academic Highlights. J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1971–1980.
20. McElroy SL, Keck PE, Pope HG et al. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 633–1644.
21. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostické vodítka. Praha, Psychiatrické centrum 1992. 282 s.
22. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J. Affect. Disorders* 2000; 50: 39–56.
23. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Bipolar disorder. July 2006. www.nice.org.uk.
24. Papadimitriou GN, Calabrese JR, Dikeos DG, Christodolou GN. Rapid cycling bipolar disorder: biology and pathogenesis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005; 8: 281–292.
25. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi VJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a review of randomised, placebo-controlled trials. *Bipolar Disorder* 2007; 9: 551–560.
26. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64: 442–455.
27. Schneck CH, Mikowitz D, Calabrese JR, Allen M, Thomas MR et al. Phenomenology of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Data From the First 500 Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 1902–1908.
28. Tohen M, Sutton VK, Calabrese JR, Sachs GS, Bowden CHL. Maintenance of response following stabilization of mixed episodes with olanzapine monotherapy in a randomized double-blind, placebo-controlled study of bipolar disorder. *J. Affect. Disorders* 2009; 116(1): 43–60.
29. Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, Moline O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 2008; 23: 53–56.
30. Vieta E, Berwaerts J, Naumah I et al. Randomized placebo active controlled study of paliperidol extended release (ER) for acute manic and mixed episodes in bipolar disorders. *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol* 2008; 18 (suppl. 4): 369 s.
31. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Update 2007. *Bipolar Disorders* 2006; 8: 721–739.
32. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S et al. Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225–255.
33. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazol. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27: 171–176.



MUDr. Lubica Forgáčová, PhD.

Psychiatrická klinika SZU, FNŠP Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
forgacova@nspr.sk



Nemocnice Kyjov prijme pro ambulantní provoz

psychiatra s atestací

specializace v pedopsychiatrii nebo gerontopsychiatrii vítána.

Možnost ubytování v areálu nemocnice.

Blíží informace u náměstka LPP MUDr. Blažka na blazek@nemkyjov.cz.