

ANTIPSYCHOTIKA DRUHÉ GENERACE V LÉČBĚ BIPOLÁRNÍ PORUCHY

MUDr. Ivan Tůma, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Druhá generace antipsychotik rozšířila možnosti léčby bipolární poruchy. U většiny antipsychotik druhé generace (AP II) byla v klinických kontrolovaných studiích zjištěna antimanická účinnost v monoterapii nebo v kombinacích se stabilizátory nálady. Antipsychotika druhé generace mají nižší riziko extrapyramidových příznaků a tardivních dyskinez, s výjimkou risperidonu nezvyšují významně prolaktin a mají příznivý účinek na kognitivní funkce. Výzkumná data dokládají, že AP II mohou být užita jako přídavná terapie nebo jako terapeutická alternativa při léčbě manických stavů. AP II rovněž mají příznivý efekt při léčbě depresivní epizody bipolární poruchy a v průběhu udržovací léčby.

Klíčová slova: bipolární porucha, mánie, deprese, antipsychotika druhé generace.

SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

The second generation antipsychotics have expanded the treatment armamentarium for bipolar disorder. Most of the second generation antipsychotic drugs have been found to be effective in clinical controlled trials as monotherapy in bipolar mania or as an add-on treatment with mood stabilizers. The second generation antipsychotic drugs possess a number of advantages, including significantly less extrapyramidal symptoms, diminished risk of tardive dyskinesia, lack of increase in serum prolactin levels (with the exception of risperidone), and improvement in cognition. Data indicate that second generation antipsychotics can serve as adjunctive as well as alternative agents in the treatment of manic states. AP II have also demonstrated beneficial effects in the treatment of bipolar depression and during the maintenance phase of the treatment.

Key words: bipolar disorder, mania, depression, second generation antipsychotics.

Úvod

Bipolární porucha (BP) patří k nejzávažnějším duševním onemocněním. Významně negativně ovlivňuje osobní, rodinný i pracovní život nemocného. Neléčená nebo nesprávně léčená BP zvyšuje mortalitu a suicidalitu (graf 1).

Stanovení správné diagnózy BP není obtížné, zjistíme-li u nemocného anamnézu předchozích manických (hypomanických) a depresivních epizod a vyloučíme-li organickou nebo toxickou etiologii. Obtížnější je situace, kdy má první epizoda nemoci charakter deprese. Z hlediska dlouhodobé profylaktické péče je důležité rozlišovat depresi u BP od unipolárně probíhající periodické depresivní poruchy. Průběhové a symptomatické charakteristiky, které mohou pomoci v diferenciálně diagnostickém rozlišení deprese při BP a unipolární deprese, shrnuje tabulka 1 (5):

Léčba mánie

Klinický výzkum léčby mánie u bipolární poruchy je v posledních letech zaměřen na hodnocení účinnosti a snášenlivosti nových antikonvulziv a antipsychotik druhé generace a kombinací těchto látek při léčbě mánie. Nedostatečná kontrola příznaků mánie vede k polyfarmakoterapii nejen kombinováním antipsychotik a stabilizátorů nálady, ale i užíváním benzodiazepinů při agitovanosti a insomnii.

Dlouhodobé podávání antipsychotik u některých nemocných je důvodem pro pečlivé

zvažování poměru přínosu a rizika léku zvoleného již v akutní epizodě nemoci.

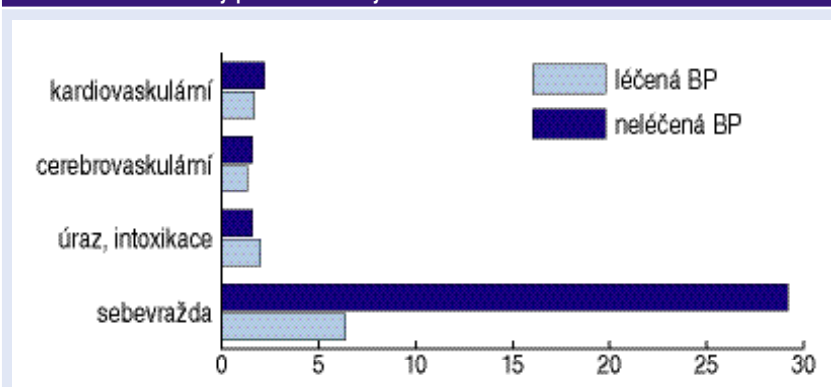
Nejčastěji jsou antipsychotika kombinována se stabilizátory nálady, a to jak v akutní epizodě mánie, tak při dlouhodobé profylaktické léčbě.

Antipsychotika první generace (AP I) jsou dosud v léčbě akutní mánie často užívána.

Nejvíce byla v této indikaci studována účinnost a snášenlivost haloperidolu, chlorpromazinu, pimozidu, thioridazinu a thiothixenu (9, 17).

Pokusy porovnat účinnost různých antipsychotik první generace neprokázaly významné rozdíly v antimanické účinnosti. V porovnání s lithiem je popisován rychlejší

Graf 1. Standardizovaný poměr mortality – srovnání léčené a neléčené BP



Upraveno podle studie Angst et al. 2002 (1), ve které autoři po dobu 34–38 let sledovali skupinu 158 nemocných trpících BP.

Skupinové rozdíly jsou s výjimkou smrti úrazem nebo intoxikací statisticky významné ($p < 0,05$).

Tabulka 1. Průběhové a symptomatické rozdíly mezi depresí při BP a unipolární depresí

- věk při první epizodě bývá u BP nižší
- epizoda při BP vzniká rychleji, unipolární deprese mívá delší prodromální období
- ústup příznaků při antidepresivní léčbě bývá u BP rychlejší
- při léčbě deprese u BP rychleji odeznívají psychické příznaky, pomaleji doprovodné somatické příznaky
- při depresi u BP bývá obvykle větší emoční labilita, větší zpomalení psychomotorického tempa a spánek je obvykle delší než při depresi v rámci periodické depresivní poruchy
- při depresi v rámci periodické depresivní poruchy bývají nemocní více agitovaní, trpí větší insomnií a je u nich výraznější pokles váhy

Tabulka 2. Dvojitě slepé kontrolované studie ověřující antimanickou účinnost risperidonu

Dvojitě slepá studie	N	Délka studie	Výsledek
Segal et al. 1998	45	4 týdny	RIS=HAL=Li
Sachs et al. 2002	156	3 týdny	RIS+Li/VAL=HAL+Li/VAL> PLA+Li/VAL
Vieta et al. 2002*	291	3 týdny	RIS>PLA
Yatham et al. 2003	151	3 týdny	RIS+Li/VAL/KBZ>PLA+ Li/VAL/KBZ**
Hirschfeld et al. 2004	259	3 týdny	RIS>PLA
Smulevich et al. 2005	438	3 týdny + 9 týdnů	3. týden: PLA<RIS=HAL 9. týden: PLA<RIS=HAL

** vzhledem k nižším plasmatickým hladinám RIS při kombinaci s KBZ byla provedena post-hoc analýza s vyloučením 26 nemocných s kombinací RIS+KBZ

Legenda: RIS = risperidon, PLA = placebo, VAL = valproát, KBZ = karbamazepin, HAL = haloperidol, Li = lithium

Tabulka 3. Dvojitě slepé kontrolované studie ověřující antimanickou účinnost olanzapinu

Dvojitě slepá studie	N	Délka studie	Výsledek
Tohen et al. 1999	139	3 týdny	OLA+LZP>PLA+LZP
Berk et al. 1999	30	4 týdny	OLA=Li
Tohen et al. 2000	115	4 týdny	OLA>PLA
Tohen et al. 2001a	453	6 týdnů	OLA=HAL
Tohen et al. 2001b	251	3 týdny	OLA>VAL
Zajacka et al. 2002	120	3 týdny	OLA=VAL
Meehan et al. 2001	201	24 hodin	OLA I.M.>LZP I.M.=PLA I.M.
Tohen et al. 2002a	344	6 týdnů	OLA+Li/VAL>PLA+Li/VAL
Tohen et al. 2002b	248	3 týdny	OLA>VAL
Tohen et al. 2003	453	12 týdnů	OLA=HAL
Sanger et al. 2003	45rc	3 týdny	OLA>PLA
Baker et al. 2003	85dm	6 týdnů	OLA+Li/VAL>PLA+Li/VAL
Tohen et al. 2005			

Legenda: OLA = olanzapin, PLA = placebo, VAL = valproát, LZP = lorazepam, HAL = haloperidol, Li = lithium, I.M. = intramuskulárně, rc = rychlé cyklování, dm = dysforická mánie

nástup antimanického účinku AP I a lepší účinnost u agitovaných nemocných (18). V naší studii (19) jsme zjistili, že z hlediska příznivé klinické odpovědi je optimální plasmatická koncentrace 2–10 ng/ml haloperidolu. Koncentrace vyšší než 10 ng/ml významně účinnost nezvýšily. Poznatky z naší studie naznačují, že u nízkých dávek haloperidolu (5 mg denně) může přidání lithia zvýšit antimanickou účinnost na úroveň efektu vyšších dávek haloperidolu (19). Není jasné, zda stejnou redukcí dávky haloperidolu umožňuje rovněž kombinace s antikonvulzivou. AP I mají svá omezení především v oblasti nežádoucích účinků (neurologických, endokrinních, kardiovaskulárních a jiných). Svou účinností mohou překrývat efekt stabilizátorů nálad. To může být příčinou zbytečně dlouhého podávání AP I. AP I mohou komplikovat léčbu mánie depresivním efektem.

Klozapin

Klozapin je nejdéle klinicky užívaným antipsychotikem druhé generace (AP II). Zarate et al. (47) v metaanalýze 10 otevřených studií publikovaných v letech 1977–1995 uvedli, že

mezi celkem 221 nemocnými trpícími bipolární a schizoafektivní poruchou, kteří se studií účastnili, byla dobrá klinická účinnost klozapinu nalezena v 70–94 %. Více respondérů bylo nalezeno mezi manickými (72 % ze 79 pacientů) než depresivními pacienty (52 % z 58).

Antimanický efekt klozapinu byl popsán v řadě kazuistických sdělení v 90. letech (7). Průměrná dávka klozapinu užitá v otevřených studiích byla 354 mg denně. Podobně jako u schizofrenie je klozapin považován za lék volby u farmakorezistentních manických nemocných. Schází ověření účinnosti klozapinu při léčbě mánie v rozsáhlejších randomizovaných dvojitě slepých studiích.

Risperidon

Otevřené studie, kazuistické zprávy a jedna menší dvojitě slepá studie upozornily na potenciální antimanickou účinnost risperidonu v druhé polovině 90. let (42).

V multicentrické studii (43) byl risperidon podáván 6 měsíců v souboru 541 nemocných trpících bipolární poruchou a schizoafektivní poruchou, 430 nemocných studií dokončilo. Risperidon (3,9 mg denně) byl podáván 294

manickým a hypomanickým pacientům a 31 nemocným se smíšenou epizodou nemoci (ostatní nemocní byli léčeni pro depresivní epizodu). Přidání risperidonu ke stabilizátorům nálad vedlo ke statisticky významnému ($P < 0,0001$) poklesu skóru Youngovy škály pro hodnocení mánie.

Dosud byly publikovány výsledky šesti dvojitě slepých randomizovaných studií, ověřujících antimanickou účinnost risperidonu (tabulka 2). Tři studie prokazují lepší antimanický efekt risperidonu v porovnání s placebem (44, 15, 29). Jedna dvojitě slepá studie porovnávala léčebný efekt monoterapie risperidonu s haloperidolem a lithiem. Soubor pacientů v této studii je však malý, 45 nemocných bylo randomizováno do třech větví léčby (28). Větší soubory byly hodnoceny ve studiích, které srovnávaly kombinace risperidonu a stabilizátorů nálad s kombinacemi placeba a stabilizátorů nálad (26, 45). Kombinace antipsychotika a stabilizátoru nálad je konzistentně nalézána jako efektivnější než kombinace placeba se stabilizátory nálad. Při kombinování risperidonu s karbamazepinem dochází vlivem indukce izoenzymu CYP3A4 (pravděpodobně i 2D6) ke snížení plasmatické koncentrace risperidonu. S touto interakcí je nutné počítat také při rychlém vysazení karbamazepinu, které může být následováno vzestupem hladiny risperidonu.

Olanzapin

Antimanická účinnost Olanzapinu je dosud nejlépe doložena klinickými studiemi (tabulka 3). Dvě studie prokázaly antimanickou účinnost olanzapinu a dobrou snášenlivost ve srovnání s placebem (33, 34). Ve dvojitě slepé studii Tohen et al. (37) prokázali účinnost olanzapinu v kombinaci s lithiem nebo valproátem v rozsáhlém souboru manických nemocných ($N=344$), kteří nedostatečně odpovídali na podání samotných stabilizátorů nálad. Studie prokázala účinnost nejen u psychotických, ale rovněž u nepsychotických mánií. V další studii byl srovnán za dvojitě slepých podmínek olanzapin s divalproexem (směs valproátu sodného a kyseliny valproové). Studie prokázala v souboru 248 manických nemocných lepší účinnost olanzapinu (38). Podobně jako v předchozí studii byl olanzapin účinný také u nepsychotických mánií. Ve studii Meehana et al. (22) byl ověřován antimanický efekt intramuskulárních injekcí olanzapinu v průběhu 24 hodin. Ve dvojitě slepém uspořádání byl olanzapin účinnější než injekčně podávaný lorazepam nebo placebo.

Výsledky dalších kontrolovaných studií naznačují, že olanzapin je stejně účinný (4) nebo účinnější než lithium (2) a účinný srovnatelně s haloperidolem a valproátem (35, 36,

39, 46, 2). Sanger et al. (27) v menší dvojité slepé studii prokázali v porovnání s placebem lepší antimanickou účinnost olanzapinu při léčbě rychlých cyklů.

V analýze dvou randomizovaných dvojité slepých studií (33, 34) srovnávajících olanzapin s placebem hledali Baldessarini et al. (3) charakteristiky respondérů. Významně lepší účinek olanzapinu v porovnání s placebem byl nalezen u mužů i žen, u psychotických i nepychotických pacientů, dále bez ohledu na to, zda se jednalo o pacienty se smíšenou epizodou nebo pacienty s typickou mánií. Efekt léčby nezávisel na věku při první epizodě, na současném věku, na předchozím počtu epizod a hospitalizací, na výskytu rychlého cyklování, historii zneužívání návykových látek, ani na předchozí antipsychotické léčbě. Přesto autoři našli skupinu nemocných, kteří odpovídali na podání olanzapinu relativně lépe. Byli to nemocní s nižším věkem při první epizodě, bez historie abúzu návykových látek a bez anamnézy předchozího podávání antipsychotik (poměr účinnosti 1,5–1,7, $p < 0,01$ pro všechny proměnné).

Quetiapin

Dvojitě slepé, randomizované studie (tabulka 4) prokazují lepší antimanickou účinnost quetiapinu ve srovnání s placebem i v kombinaci se stabilizátory nálady.

Ziprasidon

Antimanická účinnost byla dosud ověřována ve dvou dvojité slepých randomizovaných studiích. První studie (21) se zúčastnilo 210 nemocných, kteří byli v poměru 2:1 náhodně přiřazeni k léčbě ziprasidonem nebo placebem po dobu 3 týdnů. Ziprasidonová léčba byla statisticky významně účinnější a dobře tolerovaná. Nástup antimanického účinku byl zaznamenán již druhý den léčby a přetrvával po celé tři týdny. Tento výsledek byl potvrzen i druhou placebem kontrolovanou studií (23).

Aripiprazol

Aripiprazol je pro své odlišné farmakodynamické vlastnosti označován za antipsychotikum nové generace (32). Dosud byly publikovány výsledky dvou rozsáhlých dvojité slepých randomizovaných studií (tabulka 5), které prokázaly lepší antimanický účinek v porovnání s placebem (21) a haloperidolem (24). Výsledky obou studií byly v českém odborném písemnictví již popsány (32).

Kazuistické zprávy o indukovaní mánie při podávání AP II u nemocných trpících bipolární poruchou nebo schizofrenií nebyly v kontrolovaných klinických studiích potvrzeny.

Tabulka 4. Dvojitě slepé kontrolované studie ověřující antimanickou účinnost quetiapinu

Dvojitě slepá studie	N	Délka studie	Výsledek
Delbello et al. 2002	30*	6 týdnů	QTP+VAL > PBO+VAL
Jones et al. 2003*	604	12 týdnů	QTP > PLA
Sachs et al. 2004	191	3 týdny	QTP+VAL/Li > PLA+ VAL/Li
Bowden et al. 2005	302	12 týdnů	QTP=Li>PLA
Calabrese et al. 2005	542	8 týdnů	QTP > PLA

*) pool analýza dvojité slepých studií

+) soubor manických nemocných v adolescentním věku

Legenda: QTP = quetiapin, PLA = placebo, VAL = valproát, HAL = haloperidol, Li = lithium

Tabulka 5. Dvojitě slepé kontrolované studie ověřující antimanickou účinnost aripiprazolu

Dvojitě slepá studie	N	Délka studie	Výsledek
Keck et al. 2003	262	3 týdny	ARI>PLA
Raymond et al. 2003	347	12 týdnů	ARI>HAL

Legenda: ARI = aripiprazol, PLA = placebo, HAL = haloperidol,

Tabulka 6. Antipsychotika v doporučených postupech léčby mánie u BP

	První krok	Druhý krok
TMAP (30)	Li, VAL, OLA	kombinace farmak 1. kroku
BAP (11)	Lehká: Li, CBZ, Těžká: AP , VAL	(Li nebo VAL) + AP
WFSBP 2003 (12)	Li, VAL, OLA , RIS, CBZ	kombinace SN a AP
APA 2004 (15)	Lehká: Li, VAL, AP Těžká: AP + Li/VAL	další kombinace farmak prvního kroku CBZ, přidat AP , pokud již nebyla užitá
Herman et al. (13)	Euforická mánie Li, VPA, OLA Dysforická mánie VAL, OLA , CBZ Psychotická mánie Li, VPA, OLA	kombinace SN a AP
TIMA 2005 (31)	Euforická mánie Li, VAL, ARI , QTP, RIS, ZIP (OLA , CBZ) Dysforická mánie VAL, ARI , RIS, ZIP (OLA , CBZ)	kombinace

Legenda: ARI = aripiprazol, CBZ = karbamazepin, HAL = haloperidol, Li = lithium, OLA = olanzapin, QTP = quetiapin, RIS = risperidon, SN = stabilizátory nálady, VAL = valproát, ZIP = ziprasidon, APA = American Psychiatric Association, BAP = British Association of Pharmacology, TMAP = Texas Medication Algorithm Project, TIMA = Texas Implementation of Medications Algorithms, WFSBP = World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Antipsychotika v algoritmech léčby mánie

Ještě koncem 20. století a v prvních letech 21. století bylo v prvním kroku algoritmu léčby akutní mánie doporučováno užití lithia nebo antikonvulziv. Antipsychotika byla doporučována jako přídatná medikace při nedostatečném účinku léků první volby (25, 16). Výsledky řady kontrolovaných, dvojité slepých studií přinesly důkazy o antimanickém efektu AP II. Současné postupy léčby mánie (tabulka 6) doporučují v prvním kroku monoterapii, zvláště při lehčích formách mánie, nebo kombinaci stabilizátoru nálady a antipsychotika (ve většině vodítek jsou doporučována AP II). Druhým krokem jsou ve všech doporučených kombinace stabilizátorů nálady a antipsychotik. U nemocných, kteří jsou farmakorezistentní, je

doporučována elektrokonvulzivní terapie, eventuálně podávání klopazinu.

Léčba depresivní epizody bipolární poruchy

U mnoha nemocných jsou depresivní fáze častější než fáze manické. Nemocní trpící BP I stráví v hypománii nebo mánii průměrně 9% času relapsu a u nemocných s BP II je to ještě méně – 2% (6). Tyto údaje mohou být nepřesné vzhledem k tomu, že mnoho nemocných se lékaři o hypomanických stavech nezmiňují, často proto, že hyperaktivitu nevnímají jako chorobnou. V prvním kroku léčby deprese u BP jsou doporučovány stabilizátory nálady (tabulka 7). Lithium však má malou antidepresivní účinnost a při jeho dlouhodobém profylaktickém podávání je nutno přidávat v depresivní fázi antidepresi-

vum. Relativně antidepresivně účinnější je lamotrigin. Léčba deprese při BP je komplikována rizikem přesmyku do mánie. Riziko přesmyku je větší u tricyklických antidepresiv (20–70 %), malé, s placebem srovnatelné je při užití antidepresiv skupiny SSRI (3 %) (6). Antidepresiva by neměla být podávána u rychlých cyklérů, u kterých mohou prodlužovat fázi nestability nálady. Antidepresiva u nemocných trpících BP je vhodné podávat v kombinaci se stabilizátory nálady. Protože byla publikována data, která naznačují, že i AP II mají náladu stabilizující efekt a při dlouhodobém podávání mohou chránit nemocné před manickými i depresivními fázemi srovnatelně s lithiem nebo antikonvulziv, zdá se oprávněné podávat při léčbě depresivní fáze BP antidepresiva v kombinaci s AP II. Zvláště vhodné je to při těžkých depresích s psychotickými příznaky. V USA je pro léčbu depresivní apizody BP registrována kombinace olanzapinu a fluoxetinu. Účinnost této kombinace byla ověřena rozsáhlou (N=833) kontrolovanou studií srovnávající kombinaci se samotným olanzapinem a s placebem. Kombinovaná léčba se v této studii ukázala jako nejefektivnější (40).

Profylaktická léčba BP

Základní strategií udržovací a profylaktické léčby je podávání stabilizátorů nálady, látek, které chrání nemocného před oběma polárními fázemi nemoci. Důležité je vytitrování optimální plasmatické koncentrace, při které bude lék pacienta efektivně chránit a minimálně zatěžovat. Je-li nemocný asymptomatický, je doporučováno postupně vysazení všech ostatních farmak. Pro nemocné s rekurentním průběhem a hereditární zátěží je doporučováno celoživotní užívání thymoprolaktika. U některých nemocných je nezbytné podávat kombinaci SN. Výsledky klinického výzkumu naznačují, že thymoprolakticky mohou působit i některá antipsychotika II. generace (olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol). V recentních algoritmech TIMA (Texas Implementation of Medications Algorithms) (31) je v prvním kroku profylaktické léčby BP doporučováno podávání SN nebo olanzapinu. V druhém kroku je doporučován aripiprazol na základě šestiměsíční placebem kontrolované studie. Ve čtvrtém kroku jsou doporučována další AP II – quetiapin, risperidon a ziprasidon. Klopazepin je tradičně považován za lék volby u farmakorezistentních nemocných.

Závěr

Antipsychotika druhé generace rozšiřují možnosti léčby bipolární poruchy ve všech jejích fázích. V monoterapii i v kombinacích se stabilizátory nálady jsou účinná v léčbě manické epizody BP. V léčbě depresivní epizody BP

Tabulka 7. Antipsychotika v doporučených postupech léčby deprese u BP

	První krok	Druhý krok
TMAP (30)	Li, VAL, OLA SN + SSRI	Kombinace farmak 1. kroku ECT
BAP (11)	Lehká deprese: LTG, Li, VAL Těžká deprese: NS + SSRI + AP	TCA, augmentační postupy ECT
WFSBP 2003 (12)	AD (SSRI) + SN	kombinace, augmentační postupy ECT
APA 2004 (15)	Li nebo LTG Těžká deprese: Li + AD Psychotická deprese: NS + AD + AP	Li + bupropion nebo paroxetin SN + AD (SSRI, venlafaxin, MAOI)
Herman et al. (13)	Li nebo LTG	Kombinace: Li + AD (SSRI, bupropion) Li + LTG
TIMA 2005 (31)	Dosud podávaná antimanika + LTG LTG v monoterapii	QTP, OLAFLU

Legenda: Li = lithium, OLA = olanzapin, OLAFLU = kombinace olanzapin+fluoxetin, QTP = quetiapin, SN = stabilizátory nálady, VAL = valproát, APA = American Psychiatric Association, BAP = British Association of Pharmacology, TMAP = Texas Medication Algorithm Project, TIMA = Texas Implementation of Medications Algorithms, WFSBP = World Federation of Societies of Biological Psychiatry

se uplatňují především u těžších a psychotických depresí. Novější poznatky z dlouhodobých klinických studií naznačují, že AP II mají rovněž profylaktický potenciál a mohou rozšířit možnosti dlouhodobé stabilizace nálady u nemocných trpících bipolární poruchou. Podává-

ní AP II v indikaci BP je, podobně jako při léčbě schizofrenie, limitováno profilem nežádoucích účinků. Jedná se především o zvýšení hladin prolaktinu, zvýšení tělesné hmotnosti, změny v lipidovém a glycidovém metabolismu, sexuální dysfunkce.

Literatura

1. Angst J, Stassen HH, Clayton PJ, et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167–181.
2. Baker RW, Brown E, Tohen M, Schuh L, Trzepacz PT. Dysphoric Mania: A controlled study of the benefits of olanzapine combined with valproate or lithium. NIMH – NCDEU 43rd Annual Meeting 2003, poster session: nečíslováno.
3. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE Jr, McElroy SL, Sachs G, Vieta E, Welle JA, Yatham LN, Zarate CA Jr, Baker RW, Tohen M. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Aug; 23(4): 370–376.
4. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double blind randomised controlled trial. *Int Clin Psychopharmacology* 1999; 14: 339–343.
5. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 51–55.
6. Bowden CL. Treatment Options for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(suppl 1): 3–6.
7. Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology* 2003; 166: 315–332.
8. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Quetiapine in the Treatment of Bipolar I or II Depression. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul; 162(7): 1351–1360.
9. Češková E. Mánie a jejich léčba. *Čs. Psychiatrie* 1994; 90(3): 131–141.
10. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Oct; 41(10): 1216–1223.
11. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorders: recommendation from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149–173.
12. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Part II, Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 5–13.
13. Herman E, Grof P, Hovorka J, Praško J, Doubek P. Bipolární porucha. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch (Eds) Academia Medica Pragensis, Medical Tribune CZ 2004: 94–126.
14. Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun; 161(6): 1057–1065.
15. Hirschfeld RMA, et al. Treatment of patients with bipolar disorder. In: American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2004: 525–612.
16. Höschl C. Afektivní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J, (Eds). *Psychiatrie*. Tisg 2002: 446–447.
17. Hrdlička M, Bareš M, Propper L. Postavení neuroleptik v léčbě bipolární poruchy. *Čs. Psychiatr* 1999; 95(7): 453–461.
18. Chou CYJ, Tuma I, Sweeney E. Treatment Approaches for Acute Mania. *Psychiatric Quarterly* 64, 1993; 4: 331–344.
19. Chou JCY, Czobor P, Charles O, Tuma I, Winsberg B, Allen MH, Trujillo M, Volavka J. Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium or lorazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 500–505.

20. Jones M, Huziar K. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003; 7: 310–311, Abs P14.
21. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr; 160(4): 741–748.
22. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Aug; 21(4): 389–97.
23. Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in Acute Bipolar Mania: A 21-Day Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Replication Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Aug; 25(4): 301–310.
24. Raymond R, Bourin M, Auby P, Marcus R, McQuade RD, Carson WH, Iwamoto T. Aripiprazole vs. haloperidol for maintained treatment effects in patients with acute mania. NIMH – 43rd Annual NCDEU Meeting 2003: Poster Session I: nečíslováno.
25. Sachs et. al. APA Expert Guideline Series. 2000.
26. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul; 159(7): 1146–1154.
27. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, Feldman PD, Jacobs DL, Breier A. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorders with a history of rapid cycling. *J Affect Dis* 2003;73:155–161.
28. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 176–180.
29. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Jan; 15(1): 75–84.
30. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Sachs GS, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP; Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr; 63(4): 288–299.
31. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RMA, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, Crismon ML, Ketter TA, Sachs GS, Swann AC. The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 870–886.
32. Švestka J. Aripiprazol – antipsychotikum nové generace s jen parciální agonizací dopaminových D2/D3 a serotoninových 5-HT1A receptorů. *Psychiatrie* 2003; 7(4):279–289.
33. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa R, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy S, Graeney MG, Jacobs TG, David S, Toma V. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702–709.
34. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841–849.
35. Tohen M, Zhang F, Feldman PD, Evans AR, Breier A. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001a; 3: 61.
36. Tohen M, Baker RW, Milton DR, Risser RC, Gilmore JA, Davis AR, Richey AL. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001b; 3: 60.
37. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CHL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002a; 59: 62–69.
38. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002b Jun; 159(6): 1011–7.
39. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec;60(12):1218–26.
40. 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.
41. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul; 162(7): 1281–1290.
42. Tůma I, Chou JCY. Antipsychotika druhé generace v léčbě mánie. *Psychiatrie* 2004; 8(1): 54–61.
43. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, Fernandez A, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 818–825.
44. Vieta E, Herraiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernandez A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicenter, open study in Spain. *J Affect Disord*. 2002 Oct; 72(1): 15–9.
45. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Apr; 182: 369.
46. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec; 63(12): 1148–55.
47. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 411–417.