

Smíšená epizoda u bipolární afektivní poruchy a její léčba

MUDr. Klára Látalová, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Ján Praško, CSc.^{1,2,3,4}, MUDr. Radim Kubínek^{1,2}, MUDr. Erik Herman^{5,6,7}, MUDr. Pavel Doubek⁷

¹Klinika psychiatrie FN Olomouc

²Univerzita Palackého v Olomouci

³Centrum neuropsychiatrických studií

⁴Psychiatrické centrum Praha

⁵Psychiatrická ambulance, Praha

⁶Neurologické oddělení, neuropsychiatrické a epileptologické centrum Nemocnice Na Františku s poliklinikou, Praha

⁷Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Smíšená epizoda je charakterizována prolínáním depresivních i manických příznaků. Až polovina pacientů s bipolární afektivní poruchou tento stav někdy zažila. Pro smíšenou epizodu je charakteristická dysforie s iritabilitou, úzkost nebo pocit nepříjemného nabuzení. Tyto stavy bývají někdy těžko diferenciatně diagnosticky odlišitelné od rychlého cyklování a působí dojem vzájemného prolínání. Smíšené epizody představují obecně jeden z nejobtížněji farmakologicky ovlivnitelných stavů. O lithiu je už dlouho známo, že pro léčbu smíšených epizod není optimální. Přesvědčivé důkazy o účinnosti v léčbě smíšených stavů mají valproát a karbamazepin. Některá antipsychotika druhé generace (olanzapin, aripiprazol, ziprasidon, risperidon) mají důkazy o účinnosti v akutní léčbě smíšené epizody, některá o účinnosti v profylaxi (olanzapin, quetiapin). Lamotrigin se v léčbě smíšené epizody jeví jako neúčinný.

Klíčová slova: smíšené epizody, bipolární afektivní porucha, antipsychotika, antidepresiva, stabilizátory nálady.

Mixed episode in bipolar affective disorder and its treatment

Mixed episodes are characterized by the mixture of depressive and manic symptoms. This state experience almost half of bipolar patients. Manic symptoms in mixed states usually are dysphoric, with irritability, anxiety, or unpleasant activation. Such states can be difficult to distinguish from ultradian cycling, in which moods change so rapidly that they seem to blend into each other. Mixed states of bipolarity represent a generally more difficult phase of the illness to treat with any medication. Lithium has long been considered as less than ideal in the management of mixed states in bipolar disorder. Valproate and carbamazepine have strong evidence for effectiveness in mixed mania. Some second generation antipsychotics (olanzapine, aripiprazole, ziprasidone, risperidone) have evidence of effectiveness in acute treatment and some (olanzapin, quetiapin) in prophylaxis. Lamotrigine has been established as ineffective in mixed episodes.

Key words: mixed states, bipolar affective disorder, antipsychotic agents, antidepressants, mood stabilizers.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(5): 209–215

Úvod

Mánie a deprese byly rozpoznány již v antice a první jasný popis příznaků pochází od Galenova současníka Aretaua z Cappadocie (150–200 p.l.). Moderní pohled na maniodepresivní poruchu se objevuje v pracích Emila Kraepelina, který popsal jak dlouhodobý průběh, tak akutní symptomatologii. Kraepelin rozlišil dva druhy psychotických onemocnění; onemocnění s progredujícím průběhem a deteriorací, které nazval dementia praecox (dnešní schizofrenie), a manio-depresivní psychózu, kam zařadil nejen dnešní bipolární poruchu, ale také těžké depresivní stavy u unipolární deprese. Kategoriální přístup, který jasně odděluje maniodepresivní poruchu od schizofrenie a od unipolární deprese, který se objevil až v 50. letech (1) a přetrvává v klasifikacích dodnes, je přínosný u klasických obrazů poruchy, nicméně řada pacientů může mít

příznaky obou onemocnění a jasné zařazení pak není možné. To popisuje již Bleuler ve své klasické práci, kde uvádí, že manio-depresivní porucha a schizofrenie leží na kontinuu a jasné ohraničení mezi nimi není možné, protože část pacientů vykazuje příznaky obou poruch (2). Tuto skutečnost řeší současné klasifikace vytvořením třetí entity – schizoafektivní poruchy (3).

Podobně se kategoriální přístup prosadil i u samotné maniodepresivní poruchy, která byla v posledních klasifikacích přejmenována na bipolární poruchu (4, 5). Tento název však odráží více potřebu klasifikovat, ostře oddělit máni od deprese, než skutečnost, že u řady pacientů se příznaky mánie a deprese v akutním obraze mísí navzájem (6). Proto bylo nutné vytvořit kategorii „smíšené epizody“. Situace může být velmi podobná výše popsanému ka-

tegoriálnímu dělení na schizofrenii a bipolární poruchu. Mezi čistou mánií a čistou depresí může ležet kontinuum stavů, kde se oba stavy objevují zároveň a postupně jedna nebo druhá komponenta více nebo méně dominuje. Tomu odpovídají nálezy deskriptivních studií, kdy významná část manických a hypomanických pacientů popisuje zároveň dysforické příznaky (7, 8). Někdy se mluví o smíšené máni. Podobně část depresivních pacientů popisuje zároveň některé manické příznaky (9). Pak se dá mluvit o smíšené bipolární depresi. Mix manických a depresivních příznaků může být dalším klinickým obrazem poruchy (8). Nejvíce publikací je věnováno smíšené máni, kterou se v našem textu budeme zabývat také nejvíce. Další nálezy ukazující, že hypománie a mánie nemusí být k depresi polárně postavenými stavy, pocházejí

z výzkumu popisujícího kvalitu života v různých stavech bipolární poruchy, kde se ukazuje, že pacienti v hypománii a mánii trpí také depresivními příznaky (10).

Obraz smíšené epizody BAP

Obraz smíšené epizody může mást, protože vedle sebe běží příznaky hypománie nebo mánie a deprese zároveň nebo v krátké časové souslednosti. Pacient může mít zřetelně zvýšené psychomotorické tempo, je rezonanční, dostává se snadno do konfliktů, zároveň vykazuje pesimistické postoje, nemá chuť žít, ztratil radost z každodenních aktivit. Jeho psychomotorické tempo se může během dne měnit od útlumu až k excitaci a neklidu, jeho depresivní slovní produkce v některých částech dne vykazuje tempo a naléhavost manické symptomatologie. Pro diagnózu smíšené epizody bipolární afektivní podle poruchy MKN-10 (1996) musí být v aktuální epizodě přítomny jak symptomy manické nebo hypomanické, tak příznaky deprese, nebo se musí během několika hodin střídat. Aktuální epizoda přitom musí trvat nejméně 14 dnů (v DSM-IV-TM stačí týdenní trvání) a v minulosti se vyskytla alespoň jedna dobře ověřená hypomanická nebo manická epizoda, depresivní epizoda nebo smíšená afektivní epizoda.

Projevy smíšené epizody významně handicapují postiženého, zpravidla není schopен pracovně ani sociálně fungovat, okolí mu nerozumí, často dochází ke konfliktům a k suicidálním rozladám. Vysoká suicidalita (15–19 %) u bipolární afektivní poruchy jde převážně na vrub depresivní nebo smíšené epizody (11).

Komorbidita u smíšených epizod

Smíšené epizody jsou více než čisté mánie spojeny se zvýšeným rizikem drogové závislosti, více se mohou podobat spíše depresivním epizodám, podobně ovlivňují kvalitu života a mají podobný dopad na kognitivní funkce. Pacienti se smíšenými epizodami mají častěji abnormální hladinu LDL cholesterolu (low-density cholesterol), mají vyšší výskyt klinického hypotyreoidizmu. Také častěji trpí komorbidní úzkostnou poruchou. V anamnéze je často přítomna ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (12, 13).

Pohlavní rozdíly

Dvě studie (14, 15) potvrdily větší zastoupení smíšených mánií u žen než u mužů. V přehledu 17 prací se smíšenou mánií, z nichž 6 uvádí po-

Tabulka 1. Kritéria MKN-10 pro smíšenou epizodu bipolární afektivní poruchy (1996) (MKN, 30)

- A. Současná epizoda je charakterizována buď smíšenými hypomanickými, manickými nebo depresivními příznaky, nebo jejich rychlým střídáním (tj. během několika hodin).
- B. Jak manické, tak depresivní příznaky musí být výrazné většinu času během období alespoň 2 týdnů.
- C. V minulosti se vyskytla ještě alespoň jedna dobře ověřená hypomanická nebo manická epizoda (F30.-), depresivní epizoda (F32.-) nebo smíšená afektivní epizoda (F38.00).

Tabulka 2. Diagnostická kritéria pro smíšenou epizodu (upraveno podle DSM-IV-TR) (4)

- A. Téměř denně, po dobu nejméně jednoho týdne jsou zároveň splněna kritéria pro manickou i depresivní epizodu (s výjimkou délky trvání).
- B. Příznaky onemocnění:
 - 1) jsou natolik závažné, že zřetelně ovlivňují pracovní činnost, obvyklé společenské chování nebo vztahy s ostatními nebo
 - 2) je nutná hospitalizace jako prevence ublížení sobě nebo jiným nebo
 - 3) jsou přítomny psychotické příznaky.

Příznaky nejsou přímým důsledkem užití psychoaktivní látky (např. drogy, léku, apod.) nebo celkového tělesného stavu (např. hypertyreoidizmu).

Vylučovací kritérium: epizody podobné smíšeným, které jsou zjevně způsobeny antidepressivní terapií (farmaka, EKT, léčba jasným světlem), by neměly být zahrnuty k diagnostickému okruhu bipolární poruchy I.

hlavní distribuci, se ukázalo, že v pěti z nich byla smíšená mánie častější u žen (13).

Pohlavní distribuce při smíšené depresi zůstává nejasná. Částečně proto, že operacionální kritéria pro smíšenou depresi jsou velmi široká (9, 16), nicméně dostupná klinická napovídají, že všechny typy smíšených fází se častěji vyskytují u žen.

Léčba smíšené epizody BAP

Primárním cílem léčby u smíšené epizody je zmírnění příznaků natolik, aby byl možný návrat k normální úrovni psychosociálního fungování. Zejména je důležité promptní zklidnění agitovanosti a agresivity se zajištěním bezpečnosti pro pacienta i okolí. Léčbu můžeme rozdělit na:

- 1. akutní s cílem dosažení plné remise a adekvátního fungování, na kterou navazuje
- 2. pokračovací léčba s cílem zabránit relapsu a přesmyku;
- 3. udržovací (profylaktickou) s cílem prevence rozvoje nových epizod.

V akutní léčbě dominuje podávání psychofarmak, psychoterapie symptomatologii ovlivnit nedokáže, nicméně podpůrné psychoterapeutické vedení pomáhá pacientovi k lepší adherenci. V každé fázi BP by měl být podáván stabilizátor nálady, který má antimanický a/nebo antidepressivní účinek, neindukuje manické či depresivní epizody a má účinek profylaktický (17, 18). Individuální volba závisí na stávající léčbě, klinickém obrazu a závažnosti (19).

Účinnost léčby smíšené epizody BAP

Studie, které by se zabývaly sledováním účinnosti jednotlivých farmak výhradně u smí-

šených fází, prakticky neexistují. Data bývají většinou čerpána ze studií, ve kterých byli zařazeni také „smíšení pacienti“.

Lithium

Akutní léčba

Třítýdenní, dvojitě slepá randomizovaná studie srovnávala účinnost valproátu a lithia v akutní léčbě manické a smíšené epizody (29). Do studie bylo zařazeno 27 pacientů. Výsledky studie favorizují valproát ke zvládání manických a smíšených fází.

Dvojitě slepá třítýdenní studie sledovala účinnost akutní léčby valproátem a lithiem a placebem u 179 pacientů (poměr: 2:1:2) (20). Výsledky studie opět favorizovaly valproát nad lithiem v akutním zvládání smíšených fází BAP.

Profylaktická léčba

V profylaxi smíšených epizod bylo lithium méně účinné než valproát, karbamazepin a olanzapin, ale účinnější než lamotrigin (21–23).

Efektivitu lithia v profylaxi smíšených epizod zvyšuje kombinace s olanzapinem nebo quetiapinem nebo aripiprazolem (24–27).

Lamotrigin

Existuje jedna studie, která testovala lamotrigin ve srovnání s lithiem a placebem v akutní terapii i v profylaxi smíšených fází (28). Do této 18měsíční studie bylo zařazeno 349 pacientů. Lithium i lamotrigin byly v terapii účinnější než placebo. V terapii a prevenci smíšených a manických epizod bylo účinnější lithium.

Valproát**Akutní léčba**

V randomizované kontrolované studii byla u nemocných se smíšenou epizodou nalezena vyšší efektivita valproátu než lithia (29). U pacientů se smíšenou epizodou nastala remise signifikantně méně často než u pacientů s klasickou bipolární depresí (30).

Patnáct až dvacet procent pacientů s BAP patří mezi „tzv. rychlé cykly“, 72–82 % z nich ne reaguje dostatečně na léčbu lithiem (31). Účinnost akutní terapie valproátem manických a smíšených fází u rychlých cyklů prokázala otevřená, prospektivní, téměř 16měsíční studie (32).

Profylaktická léčba

Podle nedávné 18měsíční studie je v profylaxi smíšených epizod účinnější kombinace valproátu s olanzapinem a kombinace olanzapinu s lithiem než monoterapie valproátem nebo lithiem (33).

Karbamazepin**Akutní léčba**

Ve dvojité slepé, třítydenní studii byl srovnáván karbamazepin s prodlouženým uvolňováním a placebem v léčbě akutní manické či smíšené epizody (34). Karbamazepin s prodlouženým uvolňováním byl signifikantně účinnější (41,5 % respondérů vs. 22,4 % na placebo, $p = 0,0074$). Mezi nežádoucími účinky byly nejčastěji zastoupeny somnolence, závratě a nauzea.

Profylaktická léčba

V jedné starší studii byl karbamazepin ne-signifikantně účinnější než lithium u pacientů se smíšenými epizodami, při komorbiditách s dalšími psychickými poruchami, BAP II (22).

Olanzapin**Akutní léčba**

Ve dvou multicentrických randomizovaných kontrolovaných studiích byla nalezena vyšší účinnost monoterapie olanzapinu než placebo v léčbě akutní mánie (35, 36). V post hoc analýze se ukázalo, že pacienti, u kterých bylo přítomno rychlé cyklování fází a smíšené epizody, reagovali na léčbu olanzapinem srovnatelně jako pacienti bez těchto rizikových rysů (37).

Perlisova studie z roku 2006 (38) potvrdila účinnost olanzapinu i risperidonu v akutní léčbě smíšené, manické i depresivní fáze. Do dvojité slepé randomizované třítydenní studie bylo zařa-

zeno 165 pacientů. Průměrné dávky byly u olanzapinu 14,7 mg/den, u risperidonu 3,9 mg/den. Více pacientů na olanzapinu ve srovnání s risperidonem dokončilo celé sledování (78 % vs. 67 %). V terapii mánie a smíšené fáze dosáhly oba dva léčebné postupy srovnatelných výsledků.

Kombinovanou léčbu olanzapinem a stabilizátorem nálady sledovala studie (25), do které byli zařazeni pacienti částečně rezistentní na léčbu valproátem nebo lithiem. Studie potvrdila vyšší efektivitu kombinované léčby olanzapinem a stabilizátorem nálady (lithiem/valproátem) nad monoterapií stabilizátorem nálady v akutní terapii manických nebo smíšených fází.

Dlouhodobá léčba

Dvě studie z nedávné doby ověřovaly profylaktickou účinnost olanzapinu (33, 39). Do obou byli zařazeni nemocní, kteří v předchozí fázi pokusu dosáhli remise mánie. V jednorocní studii (39) pokračovali zaslepeně v monoterapii s flexibilním dávkováním olanzapinu nebo lithia. Při podávání olanzapinu bylo po roce riziko rekurence mánie u nemocných s mánií nebo smíšenou epizodou významně nižší než na lithiu (30,0 vs. 38,8 %). V prevenci bipolární deprese byly přítom oba léky srovnatelné. Druhá studie (33) trvala 18 měsíců a byla při ní dvojité slepě hodnocena schopnost zabránit relapsu a rekurenci bipolární mánie při kombinaci olanzapinu s klasickým stabilizátorem nálady (lithiem nebo divalproátem) proti monoterapii klasickým stabilizátorem nálady s placebem. Na konci studie nebyl statisticky významný rozdíl mezi monoterapií a kombinovanou léčbou ve výskytu syndromologické mánie nebo smíšené mánie (přítomnost více příznaků mánie jakékoli hloubky a závažnosti). Při hodnocení symptomatické mánie nebo smíšené mánie (přítomnost jednoho konkrétního příznaku, který je sledován od počátku léčby) však statisticky významný rozdíl nalezen byl a průměrná doba do relapsu byla na kombinované léčbě s olanzapinem významně delší než na monoterapii klasickým stabilizátorem nálady (163 vs. 42 dní, $p = 0,023$). Olanzapin tedy prokázal profylaktickou účinnost a studie současně upozornila na nutnost sledovat mánii také na symptomatické úrovni (33).

Ziprasidon**Akutní léčba**

Účinnost ziprasidonu v akutní léčbě manických nebo smíšených fází sledovaly 3 placebem kontrolované studie (40–42). Všechny prokázaly lepší účinnost ziprasidonu proti placebo,

příznivý profil nežádoucích účinků a dobrou snášenlivost.

Ve třítydenní dvojité zaslepené a randomizované studii byla porovnávána antimanická účinnost kombinace ziprasidonu s lithiem oproti samotnému lithiu u 204 nemocných v manické nebo smíšené fázi (43). Ziprasidon byl podáván v denních dávkách 80–160 mg a lithium tak, aby lithemie byla v rozmezí 0,8–1,2 mEq/l. Kombinace ziprasidonu s lithiem byla úspěšnější než samostatné lithium po 4 dnech terapie a pak byly oba léčebné postupy v antimanickém působení srovnatelné. Na konci studie kombinace ziprasidonu s lithiem proti samotnému lithiu významně více redukovala celkové, pozitivní a negativní skóre škály PANSS, zřejmě pro výraznější zmírnění psychotických příznaků u mánie.

Profylaktická léčba

Data o profylaxi smíšených fází při monoterapii ziprasidonem i při jeho kombinaci jsou omezená. Nedávno byla publikována studie (44), která sledovala účinnost a snášenlivost ziprasidonu při dlouhodobé léčbě mánie nebo smíšené mánie. Bylo potvrzeno nejméně 52 týdnů trvajících zlepšení manických nebo smíšených symptomů.

Aripiprazol**Akutní léčba**

Účinnost, bezpečnost a snášenlivost aripiprazolu v akutní léčbě manických nebo smíšených epizod BAP sledovala třítydenní, placebem kontrolovaná studie (45). Do studie byli zařazeni 272 pacienti. Dávky aripiprazolu se pohybovaly od 15 do 30 mg (dle klinické odezvy). Aripiprazol byl lepší než placebo v léčbě manické nebo smíšené fáze, prokázal se jako bezpečný s příznivým profilem nežádoucích účinků. Nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi placebem a aripiprazolem ve změně tělesné hmotnosti, hladinách sérového prolaktinu ani délce QTc intervalu. Podobných výsledků dosáhly i další studie (46–48).

Ve třítydenní studii pacientů s akutní manickou nebo smíšenou fází byla účinnost aripiprazolu porovnávána s haloperidolem a placebem (49). V souboru 485 pacientů byly aripiprazol a haloperidol účinnější než placebo. Pacienti na účinné léčbě pokračovali dalších 12 týdnů. Přetrvávání klinického efektu bylo u haloperidolu a aripiprazolu srovnatelné. Pacienti na aripiprazolu vykazovali méně extrapyramidových nežádoucích účinků (23 % versus 53,3 %).

Jedna studie (27) sledovala kombinovanou léčbu aripirazolem/placebem a lithiem nebo valproátem. Pacienti na aripirazolu a lithiu nebo aripirazolu a valproátu vykazovali již v prvním týdnu lepší a rychlejší odezvu na léčbu. V porovnání s placebovou skupinou byl zaznamenán větší počet akatizií (18,8 % resp. 5,4 %).

Profylaktická léčba

Studie z roku 2007 (50) sledovala po dobu 100 týdnů účinnost aripirazolu v prevenci manických a smíšených fází BAP. Aripirazol byl signifikantně účinnější proti placebu v prevenci manických nebo smíšených epizod ($p = 0,0005$; risk ratio = 0,35), ale nebyl signifikantně účinnější v prevenci depresivních epizod.

Quetiapin

Akutní léčba

Data o terapii smíšených epizod samotným quetiapinem nejsou k dispozici. Rovněž nejsou k dispozici data o terapii smíšených epizod kombinací quetiapinu se stabilizátory nálady.

Profylaktická léčba

Nedávná rozsáhlá studie ($n = 1953$) sledovala účinnost quetiapinu v kombinaci s lithiem nebo valproátem v prevenci epizod u pacientů s BAP I (26). V první 36týdenní fázi byli pacienti léčeni quetiapinem ve flexibilní dávce (400–800 mg den) plus lithiem nebo valproátem (dávkování dle terapeutických hladin). Pacienti, kteří dosáhli 12týdenní stability ($n = 628$), byli dvojité slepě randomizováni do skupiny s lithiem/valproátem + placebem nebo do skupiny s lithiem/valproátem plus quetiapinem. Sledování trvalo 104 týdnů. Skupina pacientů s quetiapinem měla signifikantně nižší riziko vzniku jakékoli další epizody (smíšené, manické i depresivní) než skupina na monoterapii (20,3 % resp. 52,1 %).

Risperidon

Akutní léčba

Data o účinnosti risperidonu v monoterapii u smíšené epizody nemáme.

Kombinaci terapie risperidonu a stabilizátoru nálady sledovala jedna třítydenní studie (51). Celkem bylo zařazeno 156 pacientů v manické nebo smíšené epizodě. Léčení byli lithiem nebo valproátem v kombinaci s risperidonem nebo haloperidolem nebo placebem. Průměrné dávky risperidonu byly 3,6 mg/den a 6,2 mg/den haloperidolu. Risperidon byl v kombinaci se stabilizátorem účinnější než stabilizátor v monoterapii.

Zároveň byla účinnější kombinace stabilizátoru s risperidonem než kombinace stabilizátoru s haloperidolem. Výsledky nebyly ovlivněny přítomností či absencí psychotických příznaků.

Profylaktická léčba

Účinnost, dobrou snášenlivost i bezpečnost risperidonu potvrdila šestiměsíční otevřená studie (52). Do studie bylo zařazeno 541 pacientů, sledování dokončilo 430 pacientů. Pacienti byli zařazováni do studie v průběhu manické, smíšené nebo depresivní epizody a byli léčeni jejich dosavadní medikací v kombinaci s risperidonem v průměrné dávce 3,9 mg/den.

Elektrokonvulzivní terapie

Podle nedávného přehledu (53) existují 3 kontrolované studie, které sledovaly účinnost a bezpečnost EKT u smíšených epizod. Potvrdily rychlý nástup účinku i bezpečnost. Elektrokonvulzivní terapie je účinná i u farmakorezistentních stavů (54, 55) a snižuje délku hospitalizace u smíšených epizod (56, 57). Potenciální alternativní přístupy jako vagová stimulace, hluboká mozková stimulace nebo transkraniální stimulace efektivity EKT nedosahují.

Závěr

Během smíšených fází bipolární afektivní poruchy vykazují pacienti zároveň příznaky manické i depresivní. Takový klinický obraz může nezkušeného lékaře mást, vést k chybné diagnóze a k málo účinné léčbě. Pacienti se smíšenými epizodami mají sklon ke zneužívání psychoaktivních látek, zdá se, že smíšená fáze je více zastoupena u žen. V akutní léčbě i profylaxi smíšených fází používáme jak klasické stabilizátory nálady, tak antipsychotika. Jejich efektivita je však oproti „čistým fázím“ více či méně pozměněna nebo oslabena. Studie, které by se zabývaly sledováním účinnosti jednotlivých farmak výhradně u smíšených fází, prakticky neexistují. Data bývají většinou čerpána ze studií, které byly primárně zaměřeny na akutní léčbu nebo profylaxi bipolární mánie a do kterých byli také zařazeni „smíšení pacienti“. Lithium je při zvládání smíšených epizod málo úspěšné. Jeho efektivitu v akutní léčbě i v profylaxi zvyšuje kombinace s olanzapinem, quetiapinem nebo aripirazolem. Valproát je v akutní léčbě smíšených epizod účinnější než lithium. V profylaxi je kombinace valproátu s olanzapinem účinnější než kombinace lithia a olanzapinu. Karbamazepin je v akutní léčbě smíšených epizod lepší než placebo, v profylaxi je nesignifikantně účinnější než lithium, zvláště v případech, kde je komorbidní delší psychické onemocnění. Olanzapin je účinný

jak v akutní léčbě, tak i v profylaxi. V obou případech dosahuje lepší účinnosti kombinací s lithiem nebo valproátem. Ziprasidon je v akutní léčbě účinnější než placebo. Data o profylaxi v monoterapii jsou nedostatečná. Data o účinnosti risperidonu v monoterapii u smíšené epizody nemáme. V profylaxi je kombinace stabilizátoru s risperidonem účinnější než stabilizátor samotný. Zároveň je účinnější kombinace stabilizátoru s risperidonem než kombinace stabilizátoru s haloperidolem. Aripirazol je lepší než placebo v akutní léčbě i v profylaxi smíšené epizody. V prevenci smíšených epizod je jeho účinnost posílena kombinací s valproátem nebo lithiem. Data o akutní terapii smíšených epizod quetiapinem v monoterapii nejsou k dispozici. Rovněž nejsou k dispozici data o terapii smíšených epizod kombinacemi quetiapinu se stabilizátory nálady při akutní léčbě smíšených epizod. V kombinaci s lithiem nebo valproátem quetiapin prodlužuje dobu do vzniku další epizody. Elektrokonvulze jsou v akutní léčbě smíšených epizod bezpečné a jejich účinek je rychlý, zkracují dobu hospitalizace. Zprávy o jejich profylaktickém použití nemáme.

Podpořeno projektem CNS MŠMT ČR 1M0517.

Literatura

1. Leonhard K, Berman R (trans.), Robins E (ed): The Classification of Endogenous Psychoses, 5th edition, Irvington Publishing, New York, USA 1979 (Originally published in 1957, Aufteilung de Endogenen Psychosen. Akademie-Verlag, Berlin).
2. Bleuler E, Brill AA. Textbook of Psychiatry, 4th edition. Macmillan, New York, USA 1924.
3. Levitt J a Tsuang M. The heterogeneity of schizoaffective disorders: Implications for treatment. Am J Psychiatry 1988; 145: 926–936.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (Rev.). APA, Washington, DC, USA, 2000.
5. 10. Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. revize, MKN-10, Maxdorf Praha 1996: 503 s.
6. Bauer MS. Mood disorder: Bipolar (manic-depressive disorders). In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M: Psychiatry. 3rd Ed. Wiley-Blackwell, Chichester 2008: 1335–1378.
7. Bauer MS, Crites-Christoph P, Ball W, et al. Independent assessment of manic and depressive symptoms by self-rating scale: Characteristics and implications for the study of mania. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 807–812.
8. Bauer MS, Whybrow P, Gyulai L, et al. Testing definition of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics, and interepisode stability. J Affective Dis 1994; 32: 201–211.
9. Benazzi F. Depressive mixed state: a feature of the natural course of bipolar II (and major depressive disorder?) Psychopathology 2004; 37: 207–212.
10. Zhang HW, Wisniewski, S, Bauer M, et al. Comparison of quality of life across mood states in bipolar disorder. Data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder participants. Comprehensive Psychiatry 2006; 47: 161–168.
11. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, et al. Suicide in bipolar disorder in Finland. Am J Psychiatry 1994; 151: 1020–1024.

12. Goldberg JF, McElroy SL. Bipolar mixed episodes: characteristics and comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(suppl. 10): 25–30.
13. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope GH, Hudson J, Faedda G, Swann A. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 1633–1644.
14. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, et al. Temperament, and the clinical picture in dysphoric mania: findings from French national study (EPIMAN) – *Journal of Affective Disorders* 1998; 50: 175–186.
15. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE Jr. The role of gender in mixed mania. *Comprehensive Psychiatry* 2000; 41: 83–87.
16. Benazzi F. Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state? *Progress in Neuro. Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2002; 42: 461–465.
17. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159(Suppl): 1–50.
18. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder. *Postgrad. Med. Special Issue* 2000; 1: 1–104.
19. Česková E, et al. Olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *Český časopis pro psychiatrii* 2006; 204 s.
20. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
21. Bowden CL, Davis J, Morris D, et al. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. *Depress Anxiety* 1997; 6(suppl 1): 26–30.
22. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 455–460.
23. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151–161.
24. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 476–488.
25. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al. 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*, 2002; 59: 62–69.
26. Vieta E, Suppes T, Eggers I, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109: 251–263.
27. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1316–1325.
28. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60(suppl 4): 392–400.
29. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lessem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108–111.
30. Sachs GS, Collins MC. A placebo-controlled trial of divalproex sodium in acute bipolar depression. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 9–13, 2000; Waikoloa, Hawaii.
31. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 3): 5–9.
32. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(1 suppl 1): 53–56.
33. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337–345.
34. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA; SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 4): 478–484.
35. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. (Olanzapine HGGW Study Group). Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841–849.
36. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. (Olanzapine HGEH Study Group). Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702–709.
37. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disorders* 2002; 73: 155–161.
38. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1747–1753.
39. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
40. Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741–785.
41. Potkin SG, Keck PE, Segal S, et al. Ziprasidone in acute bipolar mania. A 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 301–310.
42. Ramey TS, Giller EL, English P, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone in acute bipolar mania: 12 week double blind study (Abstract). *Biol Psychiatry* 2005; Suppl 5: 535.
43. Weisler RH, Dunn J, English P. Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: A randomized, double-blind placebo-controlled Trial. 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Prague, Czech Republic, 20–24 Sep 2003. *Eur Neuropsychopharmacol* 13(suppl 4): 344–345.
44. Keck PE Jr, Versiani M, Warrington L, Loebel AD, Horne RL. Long-term safety and efficacy of ziprasidone in subpopulations of patients with bipolar mania, 2009; 70: 844–851.
45. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 536–546.
46. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651–1658.
47. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. CN138-135 Study Group. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009; 112: 36–49.
48. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008; 107: 145–154.
49. Young AH, Oren DA, Lowy A, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 40–48.
50. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480–1491.
51. Sachs GS, Grossman P, 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; 159(7): 1146–1154.
52. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, et al. Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD). 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(10): 818–825. Erratum in: *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 79.
53. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 53–56.
54. Fink M. ECT in therapy-resistant mania: does it have a place? *Bipolar Disord* 2006; 8(suppl 3): 307–309.
55. Sienaert P, Peuskens J. Electroconvulsive therapy: an effective therapy of medication-resistant bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8(3): 304–306.
56. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 727–732.
57. Volpe FM, Tavares A. Impact of ECT on duration of hospitalizations for mania. *J ECT* 2003; 19: 17–21.

MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

klaralat@centrum.cz
