

Současné trendy v akutní léčbě manické epizody bipolární afektivní poruchy

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Bipolární afektivní porucha (BAP) je závažné duševní onemocnění charakterizované opakovaně se vyskytujícími epizodami mánie a depresí. Navzdory rozvoji farmakoterapie tohoto onemocnění v minulém desetiletí, které se vyznačovalo zařazením řady antipsychotik druhé generace do indikací BAP, mnoho problémů přetrvává. Lithium, valproát i antipsychotika 2. generace, jako jsou aripiprazol, quetiapin, olanzapin, risperidon nebo ziprasidon, představují současné těžiště akutní farmakologické léčby manické epizody BAP. Akutní léčba manické epizody BAP by měla být volena dle současných vodítek léčby s přihlédnutím na subjektivní snášenlivost léku a profil jeho nežádoucích účinků.

Klíčová slova: akutní, antipsychotika, bipolární, epizoda, léčba, lithium, mánie, porucha, valproát.

Contemporary acute treatment trends of manic episode of bipolar disorder

Bipolar disorder is a common serious psychiatric illness involving recurrent episodes of depression and mood elevation. Although the last decade has seen important advances in the pharmacotherapy of bipolar disorder, there remain substantial unmet needs in the management of this illness. Lithium, valproate and the second generation antipsychotics (aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone or ziprasidone) represent current emphasis of acute pharmacological treatment of manic episode. The acute treatment of manic episode of bipolar disorder should be chosen according to contemporary guidelines with regard to subjective tolerability and adverse event profile of specific drug.

Key words: acute, antipsychotics, bipolar, disorder, episode, lithium, mania, treatment, valproate.

Psychiat. pro Praxi 2011; 12(1): 9–12

Bipolární afektivní porucha (BAP) je závažné duševní onemocnění charakterizované opakovaně se vyskytujícími epizodami mánie a depresí. Farmakologická léčba BAP zahrnuje léčbu akutní o délce jednoho až tří měsíců s cílem zmírnit akutní příznaky, léčbu pokračovací v trvání šesti až devíti měsíců s cílem zabránění relapsu a konečně léčbu udržovací, která může trvat několik let až doživotně pro zábranu recidivy onemocnění. Pro obsáhlost problematiky se článek věnuje pouze farmakologickým přístupům akutní manické epizody BAP včetně agitovanosti s důrazem na recentní studie publikované v posledních třech letech (1, 2).

Akutní léčba manické epizody BAP

Dvě metaanalýzy potvrdily účinnost lithia, valproátu (resp. divalproátu) a antipsychotik v akutní léčbě mánie (3, 4). Metaanalýza 13 randomizovaně kontrolovaných studií (RCT) s celkovým počtem více než 3 000 zařazených pacientů prokázala, že lithium, valproát/divalproát, karbamazepin, aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin a haloperidol jsou účinnější oproti placebu v redukci manických příznaků. Ve srovnání s placebem byla míra odpovědi na léčbu 1,7x vyšší u antipsychotik a 2x vyšší pro lithium a valproát/divalproát. Vzájemné rozdíly v účinnosti mezi jednotlivými preparáty nale-

zeny nebyly (3). Metaanalýza 24 RCT s více než 6 000 pacienty zjistila, že antipsychotika druhé generace jsou účinnější nežli placebo a stejně účinné jako lithium či valproát/divalproát v léčbě manických příznaků (4).

Monoterapie v akutní léčbě manické epizody BAP

Lithium

Lithium je nadále dle většiny terapeutických vodítek doporučováno jako první volba farmakologické akutní léčby mánie. Lithium je účinnější než placebo a srovnatelně účinné s antikonvulzivou (5), haloperidolem (6) i antipsychotiky druhé generace, jako jsou olanzapin (7), risperidon (6) nebo quetiapin (8). Dostatečná reaktivita na lithium je popisována u 50 % až 70 % pacientů trpících manickou epizodou BAP (9).

Valproát/divalproát

Účinnost valproátu/divalproátu v redukci manických příznaků je vyšší oproti placebu a srovnatelná s lithiem a karbamazepinem (5, 10, 11). Při přímém srovnání s olanzapinem byl divalproát v jedné studii účinnější (12) a v druhé stejně účinný ve zmírnění příznaků mánie (13). Pool analýza studií s divalproátem prokázala, že z hlediska rychlosti nástupu antimanického

účinku není rozdílu mezi divalproátem, lithiem a olanzapinem (14). Shodná účinnost byla zaznamenána také pro divalproát s prodlouženým uvolňováním (15).

Antipsychotika druhé generace

Provedené RCT potvrzují účinnost olanzapinu, risperidonu, quetiapinu, aripiprazolu a ziprasidonu v akutní léčbě manické a smíšené epizody BAP.

Olanzapin

Účinnost olanzapinu byla ověřena v čtyřtýdenní RCT, v níž byl olanzapin signifikantně účinnější nežli lithium v léčbě manických a smíšených epizod BAP. Výskyt nežádoucích účinků včetně nárůstu hmotnosti byl vyšší u olanzapinu. Mezi zajímavosti studie bezesporu patří její provedení na čínské populaci (16).

Risperidon

Souhrnný přehled v Cochrane databázi šesti RCT s risperidonom jako monoterapií či přidatnou léčbou k lithiu nebo valproátu dospěl k závěru, že risperidon je účinnější oproti placebu a shodně účinný s haloperidolem v redukci manických příznaků (17). Nebyl nalezen rozdíl mezi risperidonom a olanzapinem v míře ovlivnění manických či depresivních příznaků BAP (18).

Quetiapin IR, XR (IR: s okamžitým uvolňováním; XR: s prodlouženým uvolňováním)

Účinnost monoterapie quetiapinem v akutní léčbě manické epizody byla ověřena ve třech RCT. Hlavním cílem všech studií bylo posouzení míry poklesu závažnosti manických příznaků na Youngově škále mánie (Young Mania Rating Scale: YMRS) v průběhu prvních třech týdnů léčby, mezi druhotné cíle patřilo určení počtu respondérů a remitérů. Respondéři byli definováni minimálním 50% poklesem celkového skóre na škále YMRS. Mezi remitéry patřili pacienti, kteří měli na konci sledování na škále YMRS dvanáct a méně bodů. Účinnost quetiapinu (IR) byla srovnávána oproti placebo ve dvou RCT (studie 104 a 105). Do obou studií byla zařazena i aktivní větev (haloperidol v případě studie 104 a lithium ve studii 105). Větev s aktivní léčbou však nesloužila k přímému srovnání účinnosti s quetiapinem, její zařazení bylo z důvodu vyloučení vysoké reaktivity v placebové větvi (19, 20). Monoterapie quetiapinem byla charakterizována rychlým ústupem příznaků mánie, signifikantní rozdíl oproti placebo byl zřejmý již od čtvrtého dne léčby. Také z pohledu reaktivity na léčbu či dosažení remise byli pacienti léčení quetiapinem úspěšnější nežli pacienti léčení placebem. Ve třetím týdnu léčby bylo hodnoceno 48 % pacientů léčených quetiapinem jako respondéři oproti 31 % na placebo. Ve stejné době sledování 38 % pacientů s quetiapinem dosáhlo statusu remitéra ve srovnání s 23 % na placebo (19). Studie 004XR byla třítydenní a hodnotila účinnost quetiapinu s prodlouženým uvolňováním (XR) v léčbě akutních manických příznaků oproti placebo. Z pohledu hlavního cíle studie, poklesu celkového skóre škály YMRS, byla léčba quetiapinem úspěšnější nežli placebem a k odlišení došlo již od čtvrtého dne léčby. Stejně tak i léčba quetiapinem přinesla větší procento respondérů a remitérů ve srovnání s léčbou placebem (21).

Aripiprazol

Účinnost monoterapie aripiprazolem v akutní léčbě manické epizody BAP byla ověřena v sedmi RCT. Do první třítydenní RCT byli zařazení pacienti s manickou nebo smíšenou epizodou BAP. Při léčbě aripiprazolem došlo k průměrnému poklesu celkového skóre YMRS o 8,2 bodů, v případě placebo pouze o 3,4 bodu. Zjištěný rozdíl dosáhl statistické významnosti (22). Prakticky shodný charakter měla i studie Sachse, v níž aripiprazol vedl k průměrnému poklesu celkového skóre YMRS o 12,5 bodů versus 7,2 bodů u placebo. Také tento rozdíl dosáhl

statistické významnosti (23). Následná statistická analýza (pool analýza) těchto dvou studií (22, 23) prokázala převahu aripiprazolu nad placebem v léčbě pacientů s rychlým cyklováním, smíšenou epizodou či manickou epizodou s psychotickými příznaky BAP (24).

Následující studie nebyla oficiálně publikována, data jsou však dostupná na webovém portálu firmy Otsuka America Pharmaceutical Inc., Rockville, Maryland, USA. Jednalo se také o třítydenní RCT s pacienty s manickou či smíšenou epizodou BAP. Nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi aripiprazolem a placebem ve zmírnění manických příznaků. Možné vysvětlení je spatřováno vysokým počtem respondérů na placebo v této studii.

Následující dvě studie srovnávaly účinnost aripiprazolu v léčbě manické epizody BAP přímo placebem a nepřímo s aktivními komparátory lithiem (25) či haloperidolem (26). Jednalo se o RCT o délce trvání 3 týdny, po kterých byla větev s placebem ukončena, s následným devítitýdenním sledováním pacientů zařazených do větví s aktivní látkou. V obou studiích aripiprazol prokázal statisticky významně větší zlepšení oproti placebo v redukcí celkového skóre YMRS, a to již od druhého dne sledování, které přetrvávalo až do konce sledování. Nebyly nalezeny rozdíly v účinnosti mezi aripiprazolem a aktivními komparátory (25, 26). K přímému srovnání aripiprazolu s aktivním komparátorem došlo pouze ve studii Viety, který ve své dvanáctitýdenní RCT porovnal účinnost aripiprazolu oproti haloperidolu v léčbě manické epizody BAP (27). Aripiprazol byl statisticky signifikantně účinnější v počtu odpovědí na léčbu (49,7 % u aripiprazolu oproti 28,4 % v případě haloperidolu). I když výsledky studie vyznívají poměrně jednoznačně ve prospěch aripiprazolu, její závěry jsou kritizovány z důvodu zákazu použití anticholinergní medikace a vysokého počtu předčasných vysazení z haloperidolu právě z důvodu výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků (27).

Ziprasidon

Dvě třítydenní RCT prokázaly účinnost ziprasidonu v redukcí manických příznaků (12), která přetrvávala i v následujícím sledování v rozsahu 12 týdnů (28, 29). Následná analýza dat těchto studií zjistila, že časná reaktivita na ziprasidon predikuje pozdější plnou odpověď v léčbě manických příznaků (30).

Léčba agitovanosti v rámci manické epizody BAP

Dle současných poznatků jsou risperidon (31), olanzapin (32, 33) a quetiapin (34) považo-

vány za první volbu léčby akutní agitovanosti. Pro pacienty, kteří odmítají perorální preparáty, je vyhrazena intramuskulární aplikace antipsychotik druhé generace (aripiprazol, olanzapin, ziprasidon) či první generace, případně jejich kombinace s benzodiazepiny (35, 36, 37, 38, 39). Benzodiazepiny se jeví být vhodnou volbou pro sedaci akutně agitovaných pacientů s mánií pro rychlejší nástup účinku ve srovnání s lithiem nebo antikonvulzivou (40).

Z antipsychotik druhé generace je v současnosti považován za první volbu v léčbě agitovanosti intramuskulární aripiprazol, a to na základě 24 hodin trvající RCT. Pacienti s manickou nebo smíšenou epizodou BAP, u kterých se vyskytovala akutní agitovanost, byli randomizováni do větvi s intramuskulárním aripiprazolem v dávkách 9,75 mg a 15 mg, intramuskulárního lorazepamu a placebo. Míra agitovanosti byla hodnocena pomocí excitační komponenty odvozené ze škály PANSS (41) extrakcí položek nespoleupráce, nízká kontrola impulzivity, hostilita, excitace a tenze. Ve srovnání s placebem byl průměrný pokles skóre excitační komponenty za dvě hodiny, což byl primární cíl studie, statisticky signifikantně vyšší u obou forem intramuskulárního aripiprazolu. Účinnost obou srovnávaných forem intramuskulárního aripiprazolu a intramuskulárního lorazepamu byla v míře zmírnění agitovanosti podobná (42). Další eventualitu představuje intramuskulární olanzapin, který byl testován u závažně agitovaných pacientů s manickou epizodou BAP. V jednotýdenní observační studii nastalo výrazné zmírnění agitovanosti již po dvou hodinách od aplikace intramuskulárního olanzapinu. Více než 90 % pacientům postačovala pouze jedna injekce během prvních 24 hodin a u poloviny z nich bylo dosaženo požadované odpovědi na léčbu (43). Mezi další možnosti léčby akutní agitovanosti patří intramuskulární formy ziprasidonu či antipsychotik první generace, případně benzodiazepinů (1).

Užití kombinací v akutní léčbě manické epizody BAP

Dvě metaanalýzy potvrdily účinnost kombinace antipsychotika s lithiem/divalproátem v léčbě mánie (44, 45). Metaanalýza osmi studií prokázala signifikantně významnější pokles závažnosti manických příznaků a větší počet odpovědí na léčbu při kombinaci lithia/divalproátu s haloperidolem, olanzapinem, risperidonom a quetiapinem oproti samotné léčbě lithiem/divalproátem (45). Také metaanalýza 24 studií zjistila, že kombinace antipsychotika s lithiem/divalproátem je účinnější v redukcí

manických příznaků než-li monoterapie lithiem či divalproátem (44). Účinnost aripiprazolu v léčbě mánie byla kromě monoterapie testována také v kombinaci s lithiem či valproátem. Jednalo se o šestitýdenní RCT, do které byli zařazeni pacienti s manickou či smíšenou epizodou BAP, kteří předtím nedostatečně reagovali na lithium anebo valproát. Kombinace aripiprazolu s lithiem či valproátem dosáhla oproti placebo statisticky většího poklesu celkového skóre YMRS, a to již od prvního týdne, který poté přetrvával po celou dobu sledování. Mezi zajímavosti studie patří a významný dopad do klinické praxe představuje skutečnost, že výskyt nežádoucích účinků se lišil podle skutečnosti, zda byl aripiprazol kombinován s valproátem nebo lithiem. Ve srovnání s placebem byl totiž výskyt akathisie a třesu u kombinace aripiprazolu a valproátu (akathisie 11,6 % vs. 6,3 %; třes 6,1 % vs. 5,0 %) významně nižší než u kombinace aripiprazolu s lithiem (akathisie 28,3 % vs. 4,0 %; třes 13,2 % vs. 8,0 %). Kombinace aripiprazolu s valproátem se tedy ukazuje být z pohledu výskytu nežádoucích účinků významně lépe tolerována nežli kombinace aripiprazolu a lithia (46). V klinické praxi je rovněž hojně užívána kombinace lithia a valproátu/divalproátu. I když účinnost této kombinace není podpořena žádnou RCT, ale pouze pozitivními zkušenostmi z otevřených studií (47, 48, 49, 50), podstatným důvodem k užití je silně ověřená účinnost každého preparátu v monoterapii manické epizody (5, 10, 11).

Závěr

Lithium, valproát i antipsychotika 2. generace, jako jsou aripiprazol, quetiapin, olanzapin, risperidon nebo ziprasidon, představují současné těžiště akutní farmakologické léčby manické epizody BAP. Při neúčinnosti monoterapie se osvědčuje kombinace antipsychotika s lithiem či valproátem. Pro tlumení neklidu nebo agitovanosti můžeme využít injekční formy aripiprazolu, olanzapinu nebo ziprasidonu. Akutní léčba manické epizody BAP by měla být volena dle současných vodítek léčby s přihlédnutím na subjektivní snášenlivost léku a profil jeho nežádoucích účinků.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR MSM0021622404.

Literatura

1. Česková E, Herman E, Doubek P, Praško J. Bipolární afektivní porucha. In: Doporučené postupy psychiatrické péče II., Nortis Studio, 2006: 88–96.

2. Látalová K, Praško J. Komorbidita bipolární afektivní poruchy s jinými psychickými poruchami. Čes. a Slov. Psychiat. 2009; 105(5): 218–223.
3. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo controlled trials. Bipolar Disord 2007; 9: 551–560.
4. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 442–455.
5. Kusumakar V, Yatham L, Haslam D, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. Can J Psychiatry 1997; 42(Suppl. 2): 795–865.
6. 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.
7. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14: 339–343.
8. Bowden C, Grunze H, Mullen J, et al. A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2005; 66: 111–121.
9. 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: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005; 7(Suppl. 3): 5–69.
10. Bowden C, Brugger A, Swann A, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA 1994; 271: 918–924.
11. Macritchie K, Geddes J, Scott J, et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD004052.
12. Zajecka J, Weisler R, Sachs G, et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 1148–1155.
13. Tohen M, Baker R, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 2002; 159: 1011–1017.
14. Hirschfeld R, Baker J, Wozniak P, et al. The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64: 841–846.
15. Bowden C, Calabrese J, Swann A, et al. Divalproex Sodium, Extended-Release Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 20–25, 2006 [Abstract NR186].
16. Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double blind, randomized, controlled trial. J Affect Disord 2008; 105: 101–108.
17. Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, et al. Risperidone alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004043.
18. 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.
19. Vieta E, Mullen J, Brecher M, et al. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr Med Res Opin. 2005; 21: 923–934.
20. Paulsson B, et al. Eur Psychiatry 2005; 20(Suppl. 1): S142.
21. Cutler A, et al. Poster presented at IRBD; April 2008; Copenhagen, Denmark.
22. Keck Jr, PE, Ronald M, Stavros T, 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.

23. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. 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.
24. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. J Affect Disord 2008; 107: 145–154.
25. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. 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.
26. Young A, Lowy F, McQuade R, et al. Aripiprazole monotherapy in acute bipolar I mania: a 12-week, randomized, placebo – and haloperidol – controlled study (CN138-162). Brit J Psychiatry 2009; 194: 40–48.
27. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. Br J Psychiatry 2005; 187: 235–242.
28. Keck P, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidon in the treatment of acute bipolar mania: a 3-week, placebo controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 2003; 160: 741–748.
29. Ramey T, Murray S, Giller E, et al. Ziprasidon efficacy and safety in acute bipolar mania: 12-week study. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15: 440 [Abstract].
30. Vieta E, Pappadopoulos E, Mandel F. Early partial response to ziprasidon predicts later treatment response in patients with bipolar disorder. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2008.
31. Currier G, Chou J, Feifel D, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. J Clin Psychiatry 2004; 65: 386–394.
32. Meehan K, Zhang F, David S, et al. 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; 21: 389–397.
33. Battaglia J, Lindborg S, Alaka K, et al. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. Am J Emerg Med 2003; 21: 192–198.
34. Ganesan S, Levy M, Bilsker D. Effectiveness of quetiapine treatment of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic pilot study. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2003 [Abstract NR412].
35. Lessem M, Zajecka J, Swift R, et al. Intramuscular ziprasidon, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. J Clin Psychiatry 2001; 62: 12–18.
36. Daniel D, Potkin S, Reeves K, et al. Intramuscular (IM) ziprasidon 20mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. Psychopharmacology (Berl) 2001; 155: 128–134.
37. Bieniek S, Ownby R, Penalver A, Dominguez R. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. Pharmacotherapy 1998; 18: 57–62.
38. Chouinard G, Annable L, Turnier L, et al. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. clonazepam and I.M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. Can J Psychiatry 1993; 38(Suppl. 4): 114–S121.
39. Yildiz A, Sachs G, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. Emerg Med J 2003; 20: 339–346.

40. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, 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.
41. Kay, SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13: 261–276.
42. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 171–176.
43. Centorrino F, Meyers AL, Ahl J, et al. An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patients with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 455–462.
44. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 442–455.
45. Sachs GS, Gaudin BD, Gutierrez-Esteinou R, et al. Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1377–1383.
46. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, et al. Adjunctive aripiprazole in bipolar mania partially non-responsive to valproate/lithium: a placebo-controlled study (CN138–134). *American Journal of Psychiatry*: Published online 2008 April 1; doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07101560.
47. Reischies F, Hartikainen J, Berghofer A. Initial triple therapy of acute mania, adding lithium and valproate to neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 244–246.
48. Reischies F, Hartikainen J, Berghofer A. Initial lithium and valproate combination therapy in acute mania. *Neuropsychobiology* 2002; 46(Suppl. 1): 22–27.
49. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 137–139.
50. Granneman G, Schneck D, Cavanaugh J, Witt G. Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 204–206.

doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

radovan.prikryl@post.cz
