

MÍSTO STABILIZÁTORŮ NÁLADY V LÉČBĚ BIPOLÁRNÍ PORUCHY

MUDr. Erik Herman^{1, 2, 3}, MUDr. Ján Praško, CSc.^{4, 5}, MUDr. Jiří Hovorka, CSc.^{3, 6}

¹Psychiatrická ambulance Praha

²Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy Praha

³Neurologické oddělení a Neuropsychiatrické centrum Nemocnice Na Františku Praha

⁴Psychiatrické centrum Praha

⁵3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha

⁶Neurochirurgická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy Praha

Autoři popisují širší koncepci bipolárního spektra a užití stabilizátorů nálady v léčbě manické a depresivní epizody i profylaktické léčby bipolární poruchy. Diskutovány jsou terapeutické postupy i zvládání vedlejších účinků akutní i dlouhodobé léčby především lithiem, karbamazepinem a valproátem.

Klíčová slova: bipolární spektrum, stabilizátor nálady, lithium, valproát, carbamazepin, lamotrigin.

THE PLACE OF MOOD STABILIZERS IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

The broader concept of bipolar spectrum is introduced. Described is the treatment of manic, depressive and prophylactic treatment of bipolar disorder especially with lithium, valproate and carbamazepine, as well the management of adverse effects of this drugs.

Key words: bipolar spectrum, mood stabilizer, lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine.

V současné době se hovoří šířeji o poruchách bipolárního spektra a nikoli pouze o jediném typu bipolární poruchy. Rozšiřování koncepce bipolární poruchy nastalo vymezením bipolární poruchy typu II (BP II) v DSM-IV (nikoli však v MKN-10), charakterizované rekurentními depresemi a pouze hypomanickými epizodami od bipolární poruchy typu I (BP I) s depresivními a plně vyjádřenými manickými epizodami (3). Další rozpracování bipolárního spektra vychází z fenotypického a familiárního překrývání bipolárních a unipolárních rysů u pacientů s poruchou nálady a popisu „pseudounipolárních“ obrazů bipolární poruchy a bipolárních rysů u rekurentní depresivní poruchy. Pro pacienty širšího bipolárního spektra jsou typické tyto rysy: počátek choroby v časném věku, závažná porucha nálady nebo psychotická porucha u rodinného příslušníka, vysoká rekurence, typické příznaky pro bipolární depresi s anergií a hypersomnií a příznivé výsledky léčby stabilizátory nálady (4). Někteří autoři specifikují více typů bipolární poruchy: typ I (epizody deprese a mánie), typ II (epizody deprese a hypománie), typ III (rekurentní deprese bez jasné hypománie, avšak u hypertymní osobnosti s pozitivní rodinnou anamnézou), cyklotymie, případně i emočně nestabilní (hraniční) poruchu osobnosti vzhledem k podobnému profilu poruchy nálady (1).

Celoživotní prevalence bipolární poruchy typu I se udává kolem 1 % populace. Z předběžných výsledků epidemiologických studií zaměřených na výskyt možných podskupin bipolárního spektra (EPIMAN a EPIDEP) vyplynulo, že u 20–30 % pacientů, původně diagnostikovaných jako periodická unipolární depresivní porucha, se v anamnéze nachází hypomanické epizody, což implikuje jejich zařazení do diagnostické kategorie bipolární poruchy typu II (5). U širšího okruhu bipolárního spektra se poté hovoří o celoživotní prevalenci mezi 3–6 % populace, z čehož pouze 40 % představuje „klasická“ bipolární porucha (BP I), u které jsou nejlepší terapeutické výsledky (1). Zbytek je tvořen hůře stabilizovatelnými pacienty,

u nichž se ve 40–50 % nacházejí smíšené stavy (současná přítomnost manických a depresivních příznaků – dysforická mánie), 15–20 % je tvořeno rychle cyklujícími pacienty (více než 4 fáze do roka), 5 % pacientů je hypomanických, 5 % cyklotymních (13). Množství bipolárních pacientů je rovněž primárně vedeno jako porucha osobnosti, nejčastěji emočně nestabilní či histriónská (1). U řady pacientů se rovněž vyskytují mezi klinickými epizodami poruchy nálady subsyndromální bipolární příznaky. Frekvence subdepresivních příznaků bývá dvakrát častější než hypomanických, avšak přítomnost hypomanických symptomů mezi epizodami zřetelněji predikuje relaps poruchy nálady. Hypomanické symptomy předcházejí relapsu plné epizody poruchy nálady u 76 % pacientů, zatímco subdepresivní příznaky u 39 % pacientů (12).

Jako ideální stabilizátor nálady označujeme lék, který je účinný u bipolární poruchy v léčbě hypomanické, manické, subdepresivní i depresivní epizody, přičemž nevede k přesmyku do opačného pólu symptomatiky a má profylaktický účinek, tj. brání rekurenci a relapsu jakékoli poruchy nálady u této poruchy (11). Měl by být rovněž dobře tolerován a neměl by snižovat kvalitu života pacienta svými nežádoucími účinky (například přibýváním hmotnosti, ovlivněním kognitivních funkcí nebo reprodukční schopnosti) (16).

U zatím dostupných léků, zařazovaných mezi stabilizátory nálady, tyto ideální vlastnosti nenacházíme.

Do užšího okruhu stabilizátorů nálady se v současné době zařazují následující látky: lithium, valproát (VPA) a karbamazepin (CBZ). Do širšího okruhu pak antikonvulziva 3. generace, jako jsou lamotrigin (LTG), gabapentin a topiramát; atypická antipsychotika klopazepin, olanzapin a risperidon; případně blokátory kalciového kanálu (11).

Léčbu bipolární poruchy lze schématicky rozdělit do tří fází, které mají různé cíle (20):

- **akutní fáze léčby** (trvání cca 2 měsíce od počátku léčby)

- léčba příznaků akutní epizody
- co nejčasněji nasadit stabilizátor nálady
- **udržovací léčba** (trvání do 1 roku od počátku léčby)
 - zabránit přímému relapsu poruchy nálady stejné polarit
 - zabránit přesmyku do opačné polarit
 - stabilizátor nálady podávat nejméně 6–9 měsíců
- **profylaktická léčba** (déle než jeden rok od počátku léčby)
 - pokud je to indikováno, i celoživotně podávat stabilizátor nálady
 - zabránit rekurenci poruchy nálady i přes kontinuální podávání stabilizátoru nálady (breakthrough epizody)
 - léčba subsyndromálních projevů poruchy nálady.

Léčba akutní epizody poruchy nálady

Manická epizoda

Před počátkem léčby je nutné celkové klinické, somatické, případně toxikologické vyšetření k vyloučení závažné tělesné nemoci, vlivu návykových látek a organického neurologického onemocnění jako příčiny manického syndromu (1). Z okruhu stabilizátorů nálady je lithium klasickým lékem pro léčbu euforické manické epizody BP (11). Po provedení nezbytných vyšetření předcházejících nasazení (tabulka 1) se většinou lithium v této indikaci začíná podávat v dávce 3×300 mg p.o. (lithium carbonicum) a je titrováno podle klinické reakce, vedlejších účinků a lithemie do hladin 0,8–1,2 mmol/l. Stabilní hladiny je většinou dosaženo v průběhu 5 dnů, lithemie má být měřena 10–12 hodin po předcházející požití dávky lithia (16). Vyšší hladiny než 1,5 mmol/l se nedoporučují vzhledem k riziku toxicity (11). Nástup účinku je relativně pozvolný, terapeutický efekt se objevuje v průběhu prvních 2 týdnů podávání, proto je většinou nutná kombinace s podáváním klasických a atypických antipsychotik či benzodiazepinů (20).

Tabulka 1. Doporučená laboratorní vyšetření u pacientů léčených lithiem (11)

Před zahájením léčby	
renální funkce	kreatinin a urea v séru, močový sediment, clearance kreatininu, test koncentrační schopnosti ledvin, objem moči za 24 hodin
thyreoidální funkce	TSH (thyreostimulační hormon) event. T_3 (trijódthyronin), T_4 (thyroxin),
kardiální funkce	EKG
ostatní vyšetření	krevní obraz a diferenciální rozpočet, elektrolyty v séru
V průběhu udržovací léčby	
lithemie	v prvním roce udržovací léčby 1x za 4–8 týdnů, poté 3–4x ročně (8)
renální funkce	urea v séru každých 6–12 měsíců kreatinin v séru každých 6–12 měsíců test koncentrační schopnosti ledvin (je-li specificky indikován)
thyreoidální funkce	TSH každých 6–12 měsíců celá baterie thyreoidálních testů při zvýšené hodnotě TSH a/nebo klinických příznacích hypothyreózy

U valproátu (VPA) byl prokázán rovněž významný antimanický účinek, často s rychlejším nástupem účinku než u lithia (ve 3–5 dnech) (8). Valproát bývá podáván v případě neúčinnosti či intolerance podávání solí lithia, u manické symptomatiky somatického či neurologického původu a rovněž u rychle cyklujících nebo smíšených epizod bipolární poruchy. Léčba bývá zahájena dávkou od 750 do 1000 mg rozdělené do dvou až tří dávek denně, terapeutické hladiny v krvi se pohybují od 50 do 125 $\mu\text{g/ml}$ (7, 8, 11). K dispozici jsou jak preparáty obsahující kyselinu valproovou, tak kombinaci kyseliny valproové a sodné soli valproátu (7).

V léčbě mánie je možné rovněž použít karbamazepin (CBZ), většinou jako lék další volby po lithiu a VPA, nejčastěji z důvodu jejich intolerance či neúčinnosti. Počáteční denní dávka bývá 200–600 mg, terapeutická hladina v krvi je 6–12 $\mu\text{g/ml}$.

Při neúčinnosti monoterapie je možné přistoupit ke kombinaci lithia s VPA nebo CBZ. Pozornost je nutné věnovat interakcím mezi eventuálně dalšími podávanými léky: kombinace klopazinu a CBZ zvyšuje riziko vzniku agranulocytózy; klopazinu a lorazepamu riziko útlumu dechového centra; kombinace CBZ a haloperidolu snižuje účinnost haloperidolu (vyplývající z jeho snížené hladiny); a kombinace lithia a klasických antipsychotik zvyšuje riziko neurotoxicity (16, 20).

Depresivní epizoda bipolární poruchy

U depresivní epizody pacientů, kteří přicházejí k léčbě poprvé nebo kteří jsou léčeni pro periodickou depresivní poruchu, je velmi důležité pátrat po případných známkách bipolarity (v anamnéze, v aktuálních příznacích). Jejich přítomnost by mohla svědčit pro zařazení do BP spektra, s výhodou podávání stabilizátorů nálady (1).

Podle typu BP a závažnosti depresivní epizody Sachs et al. doporučují v léčbě tyto zásady (18):

1. Stabilizátor nálady podávat ve všech fázích léčby.
2. V léčbě mírné epizody depresivní poruchy BP podávat samotný stabilizátor nálady.
3. V léčbě středně těžké depresivní epizody BP podávat stabilizátor nálady s antidepresivem.
4. Pokud je nutné podávat antidepresivum, doporučuje se SSRI nebo bupropion.
5. V léčbě depresivní epizody BP u rychle cyklujícího pacienta podávat nejprve samotný stabilizátor nálady, lépe antikonvulzivum než lithium.

Nejpřesvědčivěji je antidepresivní účinek prokázán u lithia, u CBZ a VPA jsou údaje limitované, proto je v léčbě depresivní epizody BP lithium pokládáno za stabilizátor nálady první volby (11, 16). Účinnost podávání lithia u depresivní epizody neproblematických forem BP se udává od 30 do 60 %, nástup účinku však může být pomalý, objevuje se v průběhu 6–8 týdnů léčby (10). Mírnou depresivní epizodu BP je možné léčit lithiem v monoterapii, u pacientů, kteří již jsou pod lithioprofylaxi a u kterých se objeví depresivní příznaky (breakthrough epizoda), se jako první

krok doporučuje zvýšit dávku lithia a lithemii zvýšit z profylaktické na terapeutickou úroveň 0,8–1,2 mmol/l (20). U středně těžké a těžké depresivní epizody BP je nutné kombinovat terapii stabilizátorem nálady s antidepresivem. Tento postup však nemá pouze směřovat k maximalizaci antidepresivního účinku, ale má brát v úvahu rovněž prevenci přesmyku do hypomanické či manické fáze a zábranu indukce rychlého cyklování (obojí je typičtější pro tricyklická antidepresiva) (18).

Léčba samotným antidepresivem bez krytí stabilizátorem nálady je u pacientů s bipolární poruchou riziková z důvodu provokace manické epizody nebo zvýšení frekvence epizod BP (indukce rychlého cyklování). Altshulerová et al. našli v retrospektivní studii 55 bipolárních pacientů po předchozí léčbě tricyklickými antidepresivy u 55 % z nich indukci rychlého cyklování BP a u 35 % z nich navazující manickou epizodu (2). Wehr et al. ve dvojité slepé studii 51 pacientů s rychlým cyklováním zjistili předcházející léčbu tricyklickým antidepresivem u 73 % z nich, po vysazení antidepresiva u 51 % pacientů rychlé cyklování vymizelo (21). Podstatně nižší riziko se popisuje u antidepresiv typu SSRI, Nemeroff et al. v průběhu 10týdenní léčby 117 pacientů léčených pro depresivní epizodu BP popsal přesmyk do mánie u 3,4 % pacientů léčených pouze lithiem, u 11,4 % léčených lithiem a imipraminem a u žádného pacienta léčeného lithiem a paroxetinem (15). Sachs et al. v malé dvojité slepé studii 19 pacientů porovnával léčbu kombinací stabilizátoru nálady (lithium, VPA, CBZ) a bupropionu versus desimipraminu. Po jednom roce terapie našel přesmyky do mánie u 5 (50 %) pacientů léčených kombinací stabilizátoru nálady a desimipraminu a u 1 (11 %) pacienta léčeného stabilizátorem nálady a bupropionem (17).

Doporučované dávky antidepresiva jsou stejné jako při léčbě unipolární deprese. U pacientů s neproblematickou BP I bez historie přesmyků do hypo/manické fáze v anamnéze vlivem antidepresiv se doporučuje doba podávání 6–12 měsíců, při opakovaných depresivních relapsech i trvale (11). U pacientů s historií přesmyků do hypo/manické fáze BP vlivem podávaných antidepresiv je doporučená doba podávání kratší, v délce 6–12 týdnů, u pacientů s rychlým cyklováním fází dokonce pouze 3–12 dnů (10, 11).

Z antikonvulziv 3. generace byl prokázán antidepresivní účinek v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy i náladu stabilizující efekt u BP v profylaxi u lamotriginu (6, 9). I když není dosud schválen k podávání v této indikaci, v doporučených postupech léčby BP je zmiňován, především v léčbě depresivní epizody BP, v terapii rychle cyklujících pacientů s převahou depresivních epizod, případně v kombinaci s ostatními stabilizátory nálady i antidepresivy (11, 16, 18, 20). Doporučované dávky jsou 100–400 mg/den, nezbytné je pomalé zvyšování dávky v počátku podávání s cílem zabránit případným kožním reakcím při rychlém úvodním zvýšení dávky (16). U pacientů s komorbidní úzkostnou poruchou, závislostí na návykových látkách, případně s neuropatickými bolestmi se popisuje dobrý efekt při adjuvantní léčbě gabapentinem v denní dávce od 600 do 2800 mg/den (19, 20).

Smíšená epizoda, dysforická manická epizoda a léčba pacientů s rychle cyklujícími epizodami

U těchto forem bipolární poruchy bývá považována léčba lithiem za méně efektivní než léčba valproátem, který je pokládán za lék první volby (11). Karbamazepin a lithium jsou považovány za léky další volby (7). Při převaze depresivních a dysforických příznaků se doporučuje zvážit přidání lamotriginu (20). Pokud je pro intenzitu nebo rezistenci depresivní symptomatiky nevyhnutelná adjuvantní léčba antidepresivem (přidání ke stabilizátoru nálady), nejsou doporučována tricyklická antidepresiva, neboť mohou provokovat mánii nebo rychlé cyklování. Z antidepresiv jsou léky volby SSRI, případně bupropion (18). Doba podávání je relativně krátká (dny, nejvýše týdny) a nezbytné je dlouhodobé krytí stabilizátorem nálady (10, 11, 18).

Profylaktická léčba

Účinnost lithioprofylaxe byla dříve udávána mezi 70–80 %, v současné době se však údaje pohybují kolem 40 % (14). Při dlouhodobém podávání je lithium rovněž účinné v prevenci suicidia (16).

V pětileté prospektivní studii 402 pacientů bylo zjištěno, že pouze 23,4 % z nich nemělo v tomto období epizodu BP při nepřerušené lithioprofylaxi a pouze 14 % z celkového souboru nemělo ve zkoumaném období epizodu poruchy nálady ani žádné subsyndromální projevy (14). Tyto výsledky se nevykládají pouze nižší účinností farmakologické léčby, ale rovněž špatnou compliancí pacientů v užívání lithia a málo využívanou psychoterapií (11, 14). Účinnost lithioprofylaxe BP je rovněž nižší u atypických variant BP refrakterních vůči léčbě lithiem, zejména u smíšených stavů a rychle cyklujících pacientů. Udává se, že čím více pacient v minulosti prodělal epizodu BP, tím méně je pravděpodobné, že u něj bude účinná profylaxe lithiem (11). Lékem volby jsou pak antikonvulziva či kombinace stabilizátorů nálady (8). Není dosud jasné, zdali se jedná o postupný vznik rezistence vůči profylaktickému účinku lithia, nebo se jedná primárně o subpopulaci pacientů od počátku léčby vůči lithiu rezistentních (11, 16).

Doporučená doba podávání stabilizátorů nálady po odléčení akutní fáze BP se liší podle celkového průběhu nemoci, u pacientů, kteří prodělali 2 a více těžkých epizod BP, se doporučuje celoživotní podávání stabilizátoru nálady (8). U pacientů, kteří prodělali jednu epizodu bipolární poruchy, se udává 50 % pravděpodobnost relapsu epizody do 5 měsíců od vysazení stabilizátoru (11).

Rovněž rychlé vysazení stabilizátoru nálady (u lithia v období kratším než 2 týdny) vede k vyšší pravděpodobnosti relapsu nové epizody BP (16).

U pacientů, jejichž lithemie je udržována na hodnotě 0,8–1,0 mmol/l, je 3× nižší pravděpodobnost relapsu epizody BP (13 %) než u pacientů, jejichž lithemie je v rozmezí 0,4–0,6 mmol/l (39 %) (11, 16). Na druhou stranu vyšší hodnoty lithemie jsou zatíženy častějšími vedlejšími účinky a vedou k nižší complianci při jeho užívání (10).

Tabulka 2. Vedlejší účinky stabilizátorů nálady a doporučené laboratorní testy (10)

Lék	Postižený orgánový systém	Potenciální vedlejší účinek	Doporučené laboratorní testy
lithium	kardiální	převodní poruchy dysfunkce sinusového uzlu	EKG
	hematologické	leukocytóza	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
	renální	nefrogenní diabetes insipidus rozvoj selhání ledvin	elektrolyty v séru, močovina a kreatinin v séru, specifická hustota moče, koncentrační schopnost, clearance kreatininu
	reprodukční (u žen)	teratogenicita (kardiovaskulárního aparátu)	testy gravidity, sonografie plodu, alfa-fetoprotein
	thyreoidální	hypothyreóza, struma	TSH, (T ₃ , T ₄)
valproát	hematologické	anémie	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
		leukopenie	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
		trombocytopenie	počet trombocytů, krvácivost
	hepatální	jaterní dysfunkce až selhání	jaterní testy
	reprodukční (u žen)	teratogenicita (rozštěpy neuronální trubice)	testy gravidity, sonografie plodu, alfa-fetoprotein
karbamazepin	kardiální	arytmie	EKG
	hematologické	agranulocytóza	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
		aplastická anémie	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
		trombocytopenie	počet trombocytů, krvácivost
	hepatální	hepatitis	jaterní testy
		ikterus	bilirubin
	renální	syndrom zvýšené sekrece antidiuretického hormonu	urea, kreatinin v séru
		hyponatremie	elektrolyty v séru
	reprodukční (u žen)	teratogenicita (rozštěpy neuronální trubice)	testy gravidity, sonografie plodu, alfa-fetoprotein

Tabulka 3. Vedlejší účinky stabilizátorů nálady a možnosti jejich ovlivnění (10, 11)

Lithium	
gastrointestinální potíže (nevolnost, zvracení, průjem)	kontrola lithemie, snížení dávky, pokud je to z hlediska klinického stavu možné medikaci užívat s jídlem podávat retardované preparáty
zhoršení koncentrace, zmatenost, útlum	podávat většinu denní dávky na noc; snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné
třes	podávat většinu denní dávky na noc; snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné přidat betablokátor (např. propranolol 10–20 mg až 3× denně)
leukocytóza	sledovat, obvykle spontánně odeznívá
polydypsie, polyurie (nefrogenní diabetes insipidus) až u 60 % pacientů léčených lithiem	pokud jsou příznaky výrazné, snížit dávku zkusit podávat retardovaný preparát jednou denně příjem dostatku tekutin sledovat elektrolyty zkusit přidat nethiazidové diuretikum, sledovat lithemii a hodnoty draslíku v krvi
hypothyreóza (u 4 % pacientů léčených dlouhodobě lithiem klinicky významná)	sledovat thyreoidální funkce konzultovat endokrinologa, přidat thyroxin
psoriáza	pokud je výrazná, zvážit jiný stabilizátor nálady
akné	lokální antibiotika a retinoidy
Valproát	
gastrointestinální potíže (proměnlivá chuť k jídlu, nevolnost, zvracení, průjem)	může spontánně odeznít medikaci užívat s jídlem změnit preparát za jiný obsahující valproát snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné
útlum, alterace kognitivních funkcí	podávat většinu denní dávky na noc snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné změnit preparát za jiný, obsahující valproát
třes	podávat většinu denní dávky na noc snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné změnit preparát za jiný, obsahující valproát přidat betablokátor (např. propranolol 10–20 mg až 3× denně)

vypadávání vlasů	vitaminy skupiny B kyselina listová, zinek, selen
zvýšení hodnot jaterních enzymů v séru	snížit dávku, je-li to z hlediska klinického stavu možné sledovat hodnoty jaterních enzymů
inhibitor funkce jaterních enzymů	vzít v úvahu interakce se současně podávanými léky
asymptomatická trombocytopenie nebo leukopenie	snížit dávku sledovat počet trombocytů a granulocytů, pokud jde o významný pokles, vysadit valproát a převést na jiný stabilizátor nálady
pankreatitis, agranulocytóza, závažné zvýšení hodnot jaterních enzymů nebo jaterní selhávání	potenciálně smrtelné ohrožení vysadit valproát akutní komplexní léčba
zvýšení hmotnosti	doporučení dietního režimu a pohybu snížení dávky, je-li to z hlediska klinického stavu možné
teratogenicita (při podávání v 1. trimestru gra- vidity) – rozštěp neuronální trubice u 1 až 5 % expozic	testy gravidity, sonografie plodu, vyšetření alfa-fetoproteinu, podávání kyseliny listové 4–5 mg denně před koncepcí i po celou graviditu
nižší fertilita, syndrom polycystických ovárií	snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné změnit preparát za jiný, obsahující valproát snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné změnit preparát za jiný, obsahující valproát
Karbamazepin	
gastrointestinální potíže (nevolnost, zvracení, průjem)	mohou spontánně odeznít medikaci užívat s jídlem maximum dávky podávat na noc snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné zaměnit za retardovaný preparát
rozmazané vidění, únavnost, ataxie, útlum, alterace kognitivních funkcí	může spontánně odeznít medikaci užívat s jídlem maximum dávky podávat na noc snížit dávku, pokud je to z hlediska klinického stavu možné zaměnit za retardovaný preparát
rash	snížit dávku u mírných reakcí antihistaminika u výrazných reakcí vysadit a převést na jiný stabilizátor nálady
leukopenie	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, nutná kontrola za 2–3 týdny po nasazení CBZ, dále průběžně cca 3–4x ročně vysadit při přetrvávání nebo horšení leukopenie
trombocytopenie	krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, nutná kontrola za 2–3 týdny po nasazení CBZ, dále průběžně cca 3–4x ročně vysadit při přetrvávání nebo horšení trombocytopenie
hyponatrémie	sledování hodnot v krvi pokud přetrvává, vysadit CBZ a převést na jiný stabilizátor nálady
induktor jaterních enzymů, autoindukce svého odbourávání	nutná kontrola po nasazení za 2–3 týdny, dále průběžně cca 3–4x ročně vzít v úvahu interakce se současně podávanými léky
agranulocytóza, aplastická anémie, exfoliativní dermatitis nebo závažné zvýšení hodnot jater- ních enzymů	potenciálně fatální vysadit CBZ akutní komplexní péče
teratogenicita (při podávání v 1. trimestru gravi- dity) – rozštěp neuronální trubice u 0,5 až 1 % expozic	testy gravidity, sonografie plodu, vyšetření alfa-fetoproteinu podávání kyseliny listové 4–5 mg denně před koncepcí i po celou graviditu

V případě selhání profylaktické léčby pomocí lithia případně u problematických subtypů BP je indikováno dlouhodobé podávání VPA nebo CBZ jako stabilizátorů nálady (8). V tomto smyslu se spektrum účinnosti u antikonvulziv pokládá za širší než u lithia a zahrnuje i komorbidní pacienty se závislostí na návykových látkách, případně s organickým poškozením CNS (7). Kombinace stabilizátorů nálady může dále zvýšit terapeutický potenciál, avšak zvyšuje se i riziko vzniku vedlejších účinků léčby (11). La-

motrigin vykazuje rovněž profylaktické účinky v léčbě BP, je možné jej použít v kombinaci s ostatními stabilizátory nebo v monoterapii (11, 20).

V tabulce 2 jsou uvedeny potenciální vlivy jednotlivých stabilizátorů nálady na orgánové systémy a doporučené laboratorní testy (10). V tabulce 3 jsou popsány nejčastější vedlejší účinky stabilizátorů nálady a možnosti jejich ovlivnění (10, 11), v tabulce 4 jsou shrnuty indikace pro stabilizátory nálady dle WHO (20).

Tabulka 4. Indikace pro jednotlivé stabilizátory dle WHO (20)

lithium	euforická mánie
	profylaktická léčba klasické BP I
	cyklotymie, pokud je indikována léčba
	přídavná léčba akutní epizody nebo v profylaxi k jinému stabilizátoru nálady při jeho nedostatečném efektu
	v kombinaci s antidepresivem v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy
	augmentace při nedostatečném efektu antidepresiva v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy a u periodické depresivní poruchy
	pacienti s jaterní nebo hematologickou chorobou, u kterých jsou VPA nebo CPZ kontraindikovány
valproát	všechny podoby mánie: smíšené epizody, euforická mánie, mánie s rychlým cyklováním a mánie s psychotickými rysy
	preferenze před lithiem v léčbě euforické mánie, pokud je nezbytný rychlý nástup účinku nebo není možná častá monitorace lithemie
	hypomanické stavy
	cyklotymie, pokud je léčba indikována
	v kombinaci s antidepresivem v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy
	profylaktická léčba u atypického profilu BP a rychle cyklujících pacientů, u kterých byla léčba LTG nebo CBZ neefektivní nebo je kontraindikována
	profylaxe typické BP I, nereagující na léčbu lithiem a CBZ
	přídavná léčba akutní epizody nebo v profylaxi k jinému stabilizátoru nálady při jeho nedostatečném efektu
	pacienti se somatickou komorbiditou: ledvinné choroby, nemoci CNS (zejména migréna), funkční gastrointestinální nemoci (zejména dráždivý tračník), závislost na alkoholu a návykových látkách, úzkostné a kompulzivní poruchy
karbamazepin	všechny formy mánie, u kterých je neúčinná nebo kontraindikovaná léčba lithiem nebo VPA
	hypomanické stavy
	cyklotymie, pokud je léčba indikována
	v kombinaci s antidepresivem v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy (pozor na interakce)
	možný efekt augmentace při nedostatečném efektu antidepresiva v léčbě depresivní epizody bipolární poruchy a u periodické depresivní poruchy
	profylaktická léčba atypických průběhových obrazů BP
	profylaktická léčba rychle cyklujících pacientů, u kterých je léčba VPA neefektivní nebo kontraindikována
	profylaxe typické BP I, nereagující na léčbu lithiem
	přídavná léčba akutní epizody nebo v profylaxi k jinému stabilizátoru nálady při jeho nedostatečném efektu
	pacienti se somatickou komorbiditou: ledvinné choroby, nemoci CNS a periferních nervů (zejména neuralgie), závislosti na alkoholu a návykových látkách
lamotrigin	depresivní epizoda bipolární poruchy, v těžších případech v kombinaci s antidepresivem
	smíšené stavy, u kterých není monoterapie VPA efektivní
	cyklotymie s převahou depresivních příznaků, pokud je léčba indikována
	profylaktická léčba rychle cyklujících pacientů a atypických průběhových obrazů BP, u kterých je léčba VPA a CBZ neúčinná nebo kontraindikovaná, zejména BP II
	augmentace stávající léčby depresivní epizody bipolární poruchy a periodické depresivní poruchy
gabapentin	augmentace léčby rezistentní depresivní nebo manické epizody bipolární poruchy, zejména pokud je přítomna komorbidita s úzkostnou poruchou a závislostí na alkoholu a návykových látkách
topiramat	přídavná léčba rezistentní manické epizody nebo neúplného efektu profylaktické léčby, zejména pokud je problémem přírůstek hmotnosti nemocného
klozapin (s ohledem na specifická preskripční omezení)	léčba rezistentní manické a depresivní epizody BP v monoterapii nebo kombinaci (nikoli však v kombinaci s CBZ) při nedostatečném efektu profylaktické léčby VPA
olanzapin	léčba manické epizody a zejména smíšených stavů s nedostatečným efektem léčby VPA nedostatečný profylaktický efekt léčby lithiem, VPA, CBZ a LTG (u rychle cyklujících pacientů)
risperidon	léčba manické epizody s nedostatečným efektem standardní léčby lithiem, VPA, CBZ nedostatečný profylaktický efekt léčby lithiem, BPA, CBZ, zejména rekurence a relaps epizod s výraznými psychotickými rysy
nimodipin a verapamil	přídavná léčba k nedostatečnému efektu léčby manické fáze a profylaxi rychle a ultrarychle cyklujících pacientů léčba rezistentní depresivní epizody BP, zejména s rychlým cyklováním

Závěr

Léčba manických epizod je ve valné většině případů prováděna na psychiatrickém lůžku. Základní úlohou psychiatra v ambulantní praxi je dlouhodobá profylaktická léčba pacientů trpících bipolární poruchou a ze-

jména léčba depresivních, případně i hypomanických epizod bipolární poruchy. Jeho úkolem je rovněž citlivá diagnostika bipolárních rysů u pacientů jinak léčených pro depresivní poruchu, což může vést k odlišnému terapeutickému plánu.

Literatura

1. Akiskal HS. Mood disorders: Clinical Features. In: Sadock BJ, Sadock VA. (ed.) Kaplan & Sadock Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 362-1365.
2. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited. Am J Psychiatry 1995; 152: 8: 1130-1138.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association 1994.
4. Baldessarini RJ. A plea for integrity of the bipolar disorder concept. Bipolar Disorder 2000; 2: 3-7.
5. Bourgeois M, Hantouche E, Akiskal HS. The EPIMAN and EPIDEP French studies of bipolarity. J. Bipolar Disorder 1997; 1: 13-19.
6. Calabrese JR, Bowden ChL, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 2: 79-88.
7. Češková E. Nedoceněný valproát? Čes a slov Psychiat 2001; 97: 64-68.
8. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press 1990.
9. Herman E, Hovorka J, Syrovátka J, Němcová I. Lamotrigin jako stabilizátor nálady v léčbě pacientů s bipolární poruchou typu II. Čes a slov Psychiat 2002; 98, 1: 8-14.
10. Jacobson JL. Mood-stabilizing agents. In: Jacobson JL, Jacobson AM. (ed.) Psychiatric secrets, Hanley and Belfus, Philadelphia 2001.
11. Janicak PG. Treatment with mood stabilizers. In: Janicak PG. Handbook of psychopharmacotherapy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore: 1999; 215-251.
12. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Waltzer EA, Baker LA. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A Comparison of standard and low serum levels of lithium. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 371-376.
13. Klerman GL. The spectrum of mania. Compr Psychiatry 1981; 22: 11-20.
14. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. Am J Psychiatry 1998; 155: 1: 30-35.
15. Nemeroff ChB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden ChB, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2001; 158: 906-912.
16. Post RM. Mood disorders: Treatment of bipolar disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. (ed.) Kaplan & Sadock Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000; 362-1365.
17. Sachs GR, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1994; 55: 391-393.
18. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. Medication treatment of bipolar disorder 2000. Postgraduate Medicine Special Report April 2000.
19. Švestka J. Nová psychofarmaka: Antiepileptika III. generace a jejich použití v psychiatrii. Psychiatrie 1998; 4: 250-262.
20. Walden J, Grunze H. Bipolar affective disorder. Etiology and treatment. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000.
21. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry 1988; 145: 2: 179-184.

Odborná stáž v oboru léčení alkoholizmu a jiných toxikomanií

Vážení kolegové,

dovolujeme si Vám nabídnout volnou kapacitu pro odborné stáže v oboru léčení alkoholizmu a jiných toxikomanií v rámci postgraduální přípravy lékařů. Stáž zajišťuje Léčebna návykových nemocí v Nechanicích, která je součástí Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. V současnosti jsou zde v provozu dvě stanice s celkem 50 lůžky pro střednědobou dobrovolnou odvykací léčbu závislých nemocných (mužů i žen) a šest detoxikačních lůžek.

Terapeutický systém využívá systematické skupinové psychoterapie a prvků terapeutické komunity doplňované dalšími aktivitami – pracovní terapií, sportovními aktivitami, edukací, arteterapií, biblioterapií. Program realizují kvalifikovaní pracovníci (dva lékaři, dva psychologové, terapeuti, zdravotnický personál) s důrazem na princip týmové práce. Léčebná péče je koncipována podle požadavků Návrhu akreditačních standardů pro zařízení poskytující péči o závislé.

Naše práce vedla k vytvoření vlastního terapeutického systému závislostí. Proto chceme všem zájemcům nabídnout takové podmínky pro stáž, které by byly založeny na vzájemné inspiraci a zpětné vazbě. Naším cílem je poskytnout zkušenost s odvykací léčbou zejména ambulantně pracujícím lékařům v oblasti návykových poruch, kterým umožníme aktivně se zapojit do terapeutického systému v LNN Nechanice.

Léčebna má vlastní kuchyňský provoz (je možno využít pro stravování), k ubytování je k dispozici nově adaptovaný objekt přímo v areálu léčebny, dopravní spojení do Hradce Králové je v pracovní dny zajištěno dvakrát denně bezplatnou linkou.

V případě zájmu o jakoukoliv formu odborné stáže se obraťte na níže uvedené kontakty.

MUDr. Jiří Čížek, vedoucí lékař LNN

Léčebna návykových nemocí, Vaňhalova 224, 503 15 Nechanice
tel.: 049/580 09 51, fax: 049/593 11 05, e-mail: LNN@volny.cz

CITALEC®
CITALOPRAM