

TERAPEUTICKÝ PROBLÉM: RYCHLÉ CYKLOVÁNÍ EPIZOD U BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

MUDr. Pavel Doubek, MUDr. Irena Zrzavecká

Psychiatrická klinika VFN a 1.LF UK Praha

Bipolární afektivní porucha je epizodické onemocnění s velmi variabilním průběhem. V naší kazuistice popisujeme průběh onemocnění bipolární afektivní poruchou u pacientky ve věku 33 let od počátku onemocnění přes rozvoj typické symptomatiky až k rychlému cyklování epizod. Zmiňujeme také možný iatrogenní podíl antidepresivní léčby na symptomatice nemoci a na jejím vývoji a proměnách. Závěrem je při současné uspokojivé stabilizaci stavu uvedena aktuální kombinovaná terapie lithiem a karbamazepinem s atypickými antipsychotiky (olanzapinem, tiapridem).

Úvod

Bipolární afektivní porucha (BAP) je epizodické onemocnění s individuálně velmi variabilním průběhem. Její obraz se liší jak mezi jednotlivými pacienty, kteří jí trpí, tak i u konkrétního pacienta v průběhu jednotlivých epizod a také v průběhu celého jeho života. BAP má významný vliv jak na život pacienta, tak na životy lidí v jeho okolí. Tento vliv je někdy, vzhledem k symptomatice, výrazně devastující.

Literatura v současné době stále častěji hovoří o poruchách bipolárního spektra a nikoli pouze o jediném typu bipolární poruchy jako o samostatné klasifikační jednotce. Vychází to z faktu, že Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (DSM-IV) rozlišuje BAP typu I a BAP typu II, avšak u nás v současné době platná Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) toto dělení nerozlišuje. BAP typu I je charakterizována rekurentními depresivními a plně rozvinutými manickými epizodami oproti BAP typu II, u které jsou přítomny depresivní epizody v kombinaci s pouze hypomanickými epizodami (7).

Celoživotní prevalence BAP se udává přibližně 1 % v běžné populaci, poměr mužů a žen je stejný (6, 9). Tento údaj je platný pro BAP typu I. BAP typu II postihuje kolem 0,5 % osob v populaci. Celoživotní prevalence všech poruch bipolárního spektra je však v literatuře udávána 3,4 % (10).

Pacienti, u kterých byla nalezena porucha bipolárního spektra, udávali signifikantně více potíží v práci a rodinných vztazích, v sociálním zařazení a v trávení volného času (1).

Léčba pacientů s BAP s rychlým cyklováním epizod je pokládána za velmi obtížnou (2, 4). Na počátku diferenciálně diagnostické rozvahy je vyloučení možných somatických příčin, které by mohly přispívat k rychlému cyklování epizod BAP (hypothyreóza, abusus alkoholu a drog). K rychlému cyklování může iatrogenně přispívat i podávání antidepresiv zejména tricyklických (3, 8). Antidepresiva mohou rovněž způsobovat přesmyky do hy-

pománie a mánie. Doporučuje se proto jejich vysazení (11).

Z rodinné a osobní anamnézy

Naše kazuistika popisuje ženu ve věku 33 let, která je v současné době sledována v ambulanci naší kliniky.

U pacientky byla zjištěna psychiatrická zátěž v blízkém příbuzenstvu ze strany matky, jejíž otec se psychiatricky léčil. Jeho diagnóza není v současné době známa.

Pacientka nebyla nikdy vážněji somaticky nemocná. Nikdy neprodělala žádný úraz, nebyla operována, neprodělala úraz hlavy a nebyla nikdy v bezvědomí. U pacientky byla zjištěna alergie na běžné náplasti, acylpyrin a neušlechtilé kovy. Ani v anamnéze a ani v průběhu psychiatrické péče nebyly u pacientky nikdy zjištěny známky abusu alkoholu ani zneužívání jiných psychotropních návykových látek.

Absolvovala bez potíží gymnázium a následně i vysokou školu. Již v průběhu studia na gymnáziu měla několik suicidálních pokusů, které byly hodnoceny převážně jako demonstrativní a nikdy nevedly k psychiatrickému vyšetření a následnému sledování v psychiatrické ambulanci. V té době se již také objevovaly sezónní zhoršení nálady vždy na podzim a v zimě.

Nynější onemocnění

První psychiatrická hospitalizace proběhla krátce po ukončení vysokoškolského studia v roce 1995. Pacientka byla přivezena na Psychiatrickou kliniku VFN a 1.LF UK pro výraznou manickou symptomatiku, výraznou nekritičnost, velké utrácení peněz a naprostou subjektivní nepotřebu spánku. Podstatný nárůst zaznamenala i sexuální aktivita s častým střídáním partnerů, objevilo i chování s prvky exhibicionismu, kdy pacientka opakovaně spontánně prováděla striptýzové vystoupení na veřejnosti. Přítel pacientky se pokoušel kontrolovat její chování a aktivitu, ale byl

v tomto ohledu zcela neúspěšný. V průběhu první hospitalizace byla také poprvé stanovena diagnóza BAP, současné epizody manické bez psychotických příznaků. Při užití klasických antipsychotik (haloperidol, levopromazin, chlorpromazin) byl pozorován rozvoj akutních dystonických obtíží a parkinsonského rigidního syndromu, které byly korigovány nasazením antiparkinsonik (benztropin). Pacientce bylo nasazeno lithium v kombinaci s karbamazepinem s dobrým efektem. Došlo k normalizaci nálady a pacientka byla převedena do ambulantní psychiatrické péče. Po krátké době si našla úspěšně zaměstnání ve vystudovaném oboru.

Od prosince 1995 se objevilo zhoršení spánku a snížená výkonnost, které postupně přešly ke zhoršení nálady a v lednu 1996 byla opět hospitalizována pro depresivní ladění, skleslost a útlum. Diagnosticky byl tento stav uzavřen jako BAP, současná epizoda těžká depresivní bez psychotických příznaků. Pacientce bylo nasazeno infuzně tricyklické antidepresivum (clomipramin). Stav se velmi rychle zlepšil, za deset dnů od přijetí již byla nálada v normě a pacientka byla převedena na p.o. formu antidepresiva. V průběhu celé léčby nebylo přerušeno podávání lithia ani karbamazepinu. Pacientka se ještě během hospitalizace dostala do velkých konfliktů s matkou i s přítelem. Dávka clomipraminu byla snížena. Pacientka byla převedena do ambulantní psychiatrické péče.

Provedené vyšetření

V průběhu hospitalizace v lednu a únoru roku 1996 bylo pro bolesti hlavy provedeno EEG vyšetření s nálezem hrubě abnormního záznamu s maximem změn frontálně a temporálně. Následně bylo provedeno CT vyšetření mozku s nálezem výrazné bifrontální a parietální atrofie kortexu telencefala. Na základě tohoto výsledku byla pak provedena i MRI mozku se závěrem normálního nálezu intra- i extracerebrálně.

Nebyly nalezeny významné odchylky od normy v žádném z provedených laboratorních rozborů krve či moče.

Další průběh léčby

V dubnu 1996 byla pacientka opět hospitalizována pro manickou epizodu BAP. Týden před přijetím byla výrazně aktivní, měla časté konflikty v zaměstnání, ventilovala pracovní spory na veřejnosti, chovala se inadekvátně. Objevila se u ní i porucha spánku, která přešla v úplnou nespavost. Pacientka zvýšeně utrácela peníze, noci trávila v barech. Opět se objevil podstatný nárůst sexuální aktivity. Manická tenze pacientky přešla až v neklid, objevil se myšlenkový trysk s přechodnou poruchou srozumitelnosti verbálního projevu. Pacientka byla zcela nekritická ke svému onemocnění. Hospitalizace byla proto nedobrovolná. V průběhu hospitalizace byla opět nasazena klasická antipsychotika (levopromazin, thioridazin, chlorprothixen, oxyprothepin decanoát), depotní forma byla zvolena kvůli problematické spolupráci pacientky v léčbě. Ústup manické symptomatiky byl pozorován v průběhu měsíce, nebylo přerušeno podávání lithia a karbamazepinu. Po zklidnění pacientky byla změněna hospitalizace na dobrovolnou a pacientka byla přeložena na běžné uzavřené oddělení. Pacientka dobře zvládla vycházky do domácího prostředí, konflikty v rodině ustaly. Konflikty v zaměstnání se nepodařilo uspokojivě vyřešit. Pacientka byla v uspokojivě kompenzovaném stavu a s dobrým náhledem proběhlé epizody převedena do ambulantní psychiatrické péče.

V průběhu této hospitalizace bylo opět provedeno EEG vyšetření se závěrem těžce abnormního grafu s epizodami extrémně pravidelné delta aktivity s převahou fronto-temporálně bilaterálně s maximem vlevo. Při fotostimulaci se objevil až náznak atypické epileptické aktivity. Následně bylo provedeno MRI mozku, při kterém nebyly prokázány patologické změny na CNS. Dále bylo provedeno psychologické vyšetření, které nepotvrdilo organické poškození CNS, všechny sledované fenomény tohoto spektra byly intaktní a nebyly přítomny poruchy pozornosti ani paměti. Neurologické vyšetření odhalilo pouze hyperreflexii šlach v L5-S2. Původ atrofie CNS byl uzavřen jako perinatální.

V průběhu následujícího ambulantního psychiatrického sledování bylo zvládnuto několik hypomanických epizod dobrou spoluprací s pacientkou.

V polovině září roku 1998 došlo k rozvoji depresivní symptomatiky, kterou se zprvu dařilo korigovat anxiolytikem (alprazolam). Došlo však k dalšímu zhoršování nálad a pacientka si sama nasadila clomipramin.

V říjnu 1998 byla přivezena k hospitalizaci na naši kliniku, potom co demolovala byt, byla agresivní a napadla lékařku. K převozu byla potřebná asistence Policie ČR. Diagnosticky byl tento stav uzavřen jako BAP, současná epizoda smíšená. Dle sdělení matky pacientka vysadila všechnu psychiatrickou medikaci asi čtyři dny před přijetím k hospitalizaci. Po užití klasických antipsychotik (chlorpromazin, haloperidol) došlo k rozvoji výrazné akutní dystonie s dyskinesami v orofaciální oblasti, v oblasti trupu i končetin, k blefarospazmu a k těžké dysartrii. Tento stav se podařilo zvládnout opakovanou i.v. aplikací biperidenu a benzodiazepinů. Stejná situace se pak opakovala po užití zuclopenthixolu při zvládání masivního psychomotorického neklidu pacientky. Na počátku hospitalizace byl projev pacientky inkoherentní, opakovaně se objevoval výrazný neklid a expanzivní chování. Pacientce byla obnovena thymoprofylaktická medikace lithiem a karbamazepinem. Jelikož přetrvával epizodický neklid, časté manické ladění a navíc se objevila i paranoidita, byly pacientce přikombinovány malé dávky tiapridu, po kterém se objevila přechodně galaktorea. Pro dobrý efekt, prokázaný v minulosti, byl proto přikombinován oxyprothepin decanoát. Po normalizaci nálad přetrvávaly dlouho hrubé poruchy koncentrace pozornosti, rychlá unavitelnost a sklony k magickému myšlení. Pacientka se jen velmi pomalu zapojila do režimu oddělení a následně jen za cenu velké únavy zvládala vycházky domů. Byla propuštěna normoformická s trvajícím hypoprosexií a snížením fyzické výkonnosti do ambulantní psychiatrické péče po třech měsících hospitalizace.

V první polovině roku 1999 se podařilo zvládnout ambulantně středně těžkou depresivní epizodu BAP. K thymoprofylaktické medikaci byl přidán citalopram, který byl po zlepšení nálad za 8 týdnů vysazen.

V lednu 2002 se objevila opět výraznější depresivní symptomatika a proto byl pacientce opět nasazen citalopram, který postupně vysadila po nástupu do práce. V letních měsících roku 2002 se jí postupně zrychlovalo psychomotorické tempo, měla trvale příznaky hypománie, neměla však výkyvy z tohoto stavu a považovala jej proto za normu. Nálada se stále zrychlovala, pacientka byla až euforická. Přestala mít potřebu spát, hodně jedla, vysadila karbamazepin a také hormonální antikoncepci, jelikož plánovala otěhotnění. Byla zcela nekritická. Přestala docházet na pravidelné kontroly k ambulantnímu psychiatrovi, kterého v té době také změnila. Změna byla administrativní, ne z důvodu nemoci pacientky.

Již od října 2002 se objevovaly epizodicky suicidální úvahy spojené s depresivními výkyvy nálad. V dubnu 2003 se akcentovaly výkyvy

nálad depresivního charakteru. Následně se rozvinuly rychlé velmi polární změny nálad, které bylo možno zaznamenat i několikrát za den. Pacientka si nevěděla rady, a sama proto přišla k hospitalizaci na naši kliniku pro rychlé změny nálad od mánie až do deprese se suicidálními úvahami.

Od přijetí k hospitalizaci na naši kliniku v červnu 2003 si pacientka vedla přesný deník nálad, do kterého zaznamenávala jednotlivé výkyvy nálad během dne s přesností na hodiny. Diagnosticky byl tento její stav uzavřen jako BAP, současná epizoda smíšená (rychlé cyklování). Rychlé výkyvy nálad se dařilo jen velmi obtížně a zvolna korigovat. Pacientka splňovala v průběhu několika týdnů kritéria pro ultra rychlé cyklování epizod. Do medikace byl přidán ke dvojkombinaci stabilizátorů nálad (lithium a karbamazepin) olanzapin. Efekt této kombinace byl neuspokojivý zejména pro přetrvávající rychlé a stále významné výkyvy nálad, které byly patrné jak klinicky, tak z rozboru záznamů deníku nálad. Následně byl pacientce přikombinován ještě tiaprid. Až při této kombinaci farmak došlo k uspokojivému zmenšení výkyvů nálad v průběhu dne a zcela vymizely epizodické suicidální myšlenky. Kolísání nálad v průběhu dne pak bylo jak pacientkou, tak i ošetřujícím lékařem hodnoceno jako minimální resp. odpovídající normě. Pacientka byla propuštěna do ambulantní psychiatrické péče.

V průběhu této hospitalizace bylo provedeno kontrolní EEG vyšetření se závěrem středně abnormního záznamu pro generalizovanou pomalou aktivitu bez zřetelných epileptických elementů.

V současné době dochází pacientka na pravidelné kontroly k ambulantnímu psychiatrovi. Stav je uspokojivě stabilizován s minimálními výkyvy nálad.

Závěr

K léčbě pacientky jsme nakonec zvolili kombinaci lithia a karbamazepinu s olanzapinem a tiapridem. Pacienti s rychlým cyklováním epizod při BAP mohou být relativně rezistentní k léčbě lithiem a karbamazepinem (5), což je zapříčiněno nízkou účinností lithia v léčbě depresivních příznaků, přestože jeho účinnost v léčbě manických příznaků je výrazná. Lze tedy předpokládat, že v rychlém cyklování epizod převažují především rekurentní depresivní epizody (2).

Proto jsme k základní a dlouhodobé thymoprofylaktické medikaci přikombinovali olanzapin jednak pro jeho účinnost na rychlé cyklování epizod BAP (12) a jednak pro jeho výhodný profil na aktuální symptomatiku s minimem vedlejších nežádoucích příznaků, zejména extrapyramidových, ke kterým jsou

pacienti s BAP zvýšeně vnímaví. Přidáním tiapridu jsme pak rozšířili receptorové působení olanzapinu.

Valproát nebyl v terapii užít pro menší účinnost jak na rychlé cyklování, tak na psychotickou symptomatiku, která se již v minulosti v průběhu onemocnění rozvinula.

Zcela jsme vyloučili z medikace tricyklická antidepresiva, která se mohou podílet na zvýšení frekvence cyklování epizod BAP nebo na provokaci hypománie a mánie (3,11), jak se již u pacientky v průběhu léčby stalo.

Pacientka si nadále vede deník nálady, který může být užitečný ve zjišťování případné vazby mezi podávanou medikací a změnou frekvencí cyklování BAP.

*Práce byla podpořena
Výzkumným záměrem MSM 111100001*

Literatura

1. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD: Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003 Apr; 64 (4): 425–432.
2. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rappaport DJ, Suppes T, Shirley ER, Kimmel SE, Caban SJ: Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 14): 34–41.
3. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wemicke JF: A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313–322.
4. Cole AJ, Scott J, Ferrler IN, Eccleston D: Patterns of treatment resistance in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 121–123.
5. Denicoff KD, Smith Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM: Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470–478.
6. Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990.
7. Herman E, Praško J, Hovorka J: *Diagnostika a léčba bipolární poruchy*. Maxdorf 2003.
8. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P: Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910–916.
9. Hirschfeld RM: Bipolar spectrum disorder: Improving its recognition and diagnosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001; 62 (Suppl): 5–9.
10. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weisman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD: Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jan; 64: 53–59.
11. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549–550.
12. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A (Olanzapine HGGW Study Group): Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841–849.