

ANTIMANICKÉ PŮSOBNÍ ANTIPSYCHOTIK 2. GENERACE

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

V současné době je výzkumem doloženo, že antipsychotika 2. generace jsou účinná v léčbě bipolární mánie buď v monoterapii, nebo v kombinaci s klasickými stabilizátory nálady. Antipsychotika 2. generace zlepšují rychleji než klasické stabilizátory nálady příznaky mánie a působí také rychleji a výrazněji antimanicky v kombinaci s lithiem nebo antikonvulzivami než v monoterapii. Antimanické působení olanzapinu, risperidonu, quetiapinu, ziprasidonu a aripiprazolu se mezi sebou neliší. Antipsychotika 2. generace, lithium a valproát se doporučují jako léky první volby v léčbě akutní bipolární mánie.

Klíčová slova: antipsychotika 2. generace, bipolární mánie, randomizovaný dvojité slepý pokus.

ANTIMANIC EFFICACY OF SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTICS

The evidence shows that second-generation antipsychotics are effective in the treatment of bipolar mania, either alone or in combination with traditional mood stabilisers. Use of second-generation antipsychotics is associated with more rapid symptom improvement than in mood stabilisers treatment, and earlier and stronger antimanic effect in combination with lithium or anticonvulsants than in monotherapy. Olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole demonstrate good therapeutic effect, with no significant differences in antimanic efficacy among these agents. Second-generation antipsychotics, lithium and valproate are recommended first-line treatments for acute bipolar mania.

Key words: second-generation antipsychotics, bipolar mania, randomized double-blind trial.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 3: 117–121

Úvod

Antipsychotika 2. generace osvědčila svou účinnost a dobrou snášenlivost v léčbě schizofrenních onemocnění (7). Bylo proto jen otázkou času, kdy se začne ověřovat jejich účinnost v dalších psychiatrických indikacích. Největší pozornost se soustředila na jejich antimanické působení. V současné době je již k dispozici dostatek výsledků kontrolovaných studií léčby bipolární mánie, aby bylo možné vytvořit obecnější závěry.

Akutní nebo udržovací léčba manické a smíšené epizody bipolární afektivní poruchy – monoterapie antipsychotiky 2. generace nebo kombinovaná léčba antipsychotiky 2. generace a klasickými stabilizátory nálady (randomizované, dvojité slepé studie)

Risperidon

První publikace, upozorňující v letech 1996–97 na možné antimanické působení antipsychotik 2. generace, se týkaly risperidonu. Jednalo se o kazuistiku, otevřené pokusy a jednu malou dvojité slepou studii (přehledy: 18, 32, 42). Následovaly rozsáhlejší otevřené studie u bipolární mánie, které antimanické působení risperidonu potvrdily. Podstatné jsou však závěry dvojité slepých kontrolovaných pokusů. Ve všech šesti dosud publikovaných studiích léčby bipolární mánie risperidonom v monoterapii (tabulka 1) se risperidon jevil významně účinnější než placebo (15, 17, 11, 30, 16, 9), třikrát srovnatelně účinný s haloperidolem (29, 17, 30) a jednou srovnatelný

s lithiem (29). Účinnost se prokázala u psychotických i nepychotických forem mánie. Tři dvojité slepé studie hodnotily antimanickou účinnost kombinace risperidonu s stabilizátory nálady (tabulka 1). Ve dvou byla kombinace risperidonu s klasickým stabilizátorem nálady signifikantně účinnější než klasický stabilizátor nálady podaný s placebem (46, 4), ve třetí (26) byla kombinace risperidonu s klasickým stabilizátorem nálady stejně účinná jako kombinace haloperidolu s klasickým stabilizátorem nálady. Všechny citované studie trvaly v dvojité slepé fázi 3–4 týdny, výjimkou je druhá část studie Smuleviče et al. (30), ve které po třítydenním dvojité slepém hodnocení risperidonu, haloperidolu a placeba pokračoval pokus dalších 9 týdnů

jako dvojité slepé studie, srovnávající risperidon s haloperidolem. Akutní léčba mánie risperidonom v monoterapii nebo v kombinované terapii byla v letošním roce podrobena přísné metaanalýze autorů okruhu Cochrane Reviews (25). Do analýzy bylo zařazeno celkem 6 kvalitních studií s 1 343 nemocnými s akutní manickou nebo smíšenou epizodou. Metaanalýza potvrdila významně větší antimanickou účinnost risperidonu než placebo, vedoucí k remisi a k udržení remise. Účinnost monoterapie a kombinované terapie se jevila podobná. Proti placebu byl vyšší přírůstek váhy, sedace, prolaktinémie a extrapyramidových syndromů (EPS). Účinnost risperidonu a haloperidolu

Tabulka 1. Risperidon v léčbě manické a smíšené epizody bipolární poruchy (dvojité slepé kontrolované studie)

Autoři	Počet pac.	Trvání studie	Výsledky
Akutní léčba			
Segal et al., 1998	45	4 týdny	RIS = HAL = Li
Sachs et al., 2002	156	3 týdny	RIS + Li/VAL = HAL + Li/VAL > PL + Li/VAL
Yatham et al., 2003	151	3 týdny	RIS + Li/VAL/KBZ > PL + Li/VAL/KBZ
Khanna et al., 2003	290	3 týdny	RIS > PL
Kramer et al., 2003	438	3 týdny	RIS = HAL, RIS > PL
Hirschfeld et al., 2004	259	3 týdny	RIS > PL
Bowden et al., 2004	156	3 týdny	RIS + Li/VAL > PL + Li/VAL
Smulevič et al., 2005	438	3 týdny	RIS = HAL > PL
Smulevič et al., 2005	438	9 týdnů	RIS = HAL
Khanna et al., 2005	290	3 týdny	RIS > PL
Gopal et al., 2005	291	3 týdny	RIS > PL

RIS = risperidon, HAL = haloperidol, Li = lithium, VAL = valproát, PL = placebo

Tabulka 2. Olanzapin v léčbě manických a smíšených epizod bipolární poruchy (dvojitě slepé kontrolované studie)

Autoři	Počet pac.	Trvání studie	Výsledky
Akutní léčba			
Tohen et al., 1999	139	3 týdny	OLA + LPZ > PL + LPZ
Berk et al., 1999	30	4 týdny	OLA = Li
Tohen et al., 2000	115	4 týdny	OLA > PL
Tohen et al., 2001a	453	6 týdnů	OLA = PL
Tohen et al., 2001b	251	3 týdny	OLA > VAL
Zajecka et al., 2002	120	3 týdny	OLA > VAL
Meehan et al., 2001	201	1 den	OLA i. m. > LZP i. m. = PL i. m.
Tohen et al., 2002a	248	3 týdny	OLA > VAL
Tohen et al., 2002b	344	6 týdnů	OLA + Li/VAL > PL + Li/VAL
Tohen et al., 2003	453	12 týdnů	OLA = HAL
Sanger et al., 2003	45 rc	3 týdny	OLA > PL
Baker et al., 2003	85 dm	6 týdnů	OLA + Li/VAL > PL + Li/VAL

Udržovací léčba

Tohen et al., 2004	99	18 měsíců	OLA + Li/VAL > PL + Li/VAL
Tohen et al., 2005	431	12 měsíců	OLA > Li

OLA = olanzapin, HAL = haloperidol, Li = lithium, VAL = valproát, PL = placebo, LPZ = lorazepam, i. m. = intramuskulární, rc = rychlé cyklování, dm = dysforická mánie

Tabulka 3. Quetiapin v léčbě manické a smíšené epizody bipolární poruchy (dvojitě slepé kontrolované studie)

Autoři	Počet pacientů	Trvání studie	Výsledky
Akutní léčba			
DelBello et al., 2002	30	6 týdnů	QTP + VAL > PL + VAL
Jones a Huizar, 2003	604	12 týdnů	QTP > PL
Mullen a Paulsson, 2003	191	3 týdny	QTP + Li/VAL > PL + Li/VAL
Yatham et al., 2004	402	3-6 týdnů	QTP + VAL/Li > PL + VAL/Li
Sachs et al., 2004	191	3 týdny	QTP+VAL/Li > PL + VAL/Li
McIntyre et al., 2005	302	12 týdnů	QTP = HAL > PL
Vieta et al., 2005a	403	12 týdnů	QTP > PL
Bowden et al., 2005	302	12 týdnů	QTP = Li > PL

QTP = quetiapin, HAL = haloperidol, Li = lithium, VAL = valproát, PL = placebo

byla srovnatelná, risperidon měl ve srovnání s haloperidolem menší extrapyramidové syndromy.

Olanzapin

V letech 1997–98 se objevuje první kazuistika a dvě otevřené studie dokládající efekt olanzapinu u bipolární mánie. Postupně bylo publikováno čtrnáct dvojitě slepých kontrolovaných studií s olanzapinem v této indikaci (tabulka 2). Ve dvou byl účinnější než placebo (34, 28), z toho jednou u rychlých cyklů (28). Ve srovnávacích studiích byl olanzapin v monoterapii antimanickou účinností srovnatelný s haloperidolem (2 studie – 35, 39), lithiem (1 studie – 3) a valproátem (1 studie – 49) nebo účinnější než valproát (2 studie – 36, 37). Účinnější bylo v jednodenním pokusu použití olanzapinu v intramuskulární formě proti injekčnímu lorazepamu nebo placebo, které se od sebe v účinnosti nelišily (1 studie – 21). Studie s kombinací léků prokázaly větší

účinnost olanzapinu s lorazepamem proti lorazepamu s placebem (1 studie – 33) a olanzapinu s klasickými stabilizátory nálady proti placebo s klasickými stabilizátory nálady (2 studie – 38, 2). Studie obvykle trvaly 3–6 týdnů, jedna byla dvanáctitýdenní. Účinnost byla opět prokázána u psychotických i nepychotických mánií.

Dvě studie z nedávné doby ověřovaly profylaktickou účinnost olanzapinu (tabulka 2). Do obou byli zařazeni nemocní, kteří v předchozí fázi pokusu dosáhli remise mánie. V jednoróční studii (41) pokračovali zaslepeně v monoterapii s flexibilním dávkováním olanzapinu nebo lithia. Při podávání olanzapinu bylo po roce riziko recidivy mánie u nemocných s mánií nebo smíšenou epizodou významně nižší než na lithiu (30,0 vs. 38,8%). V prevenci bipolární deprese byly přitom oba léky srovnatelné. Druhá studie (40) trvala 18 měsíců a byla při ní dvojitě slepě hodnocena schopnost zabránit relapsu a recidivu bipolární

mánie při kombinaci olanzapinu s klasickým stabilizátorem nálady (lithiem nebo divalproexem) proti monoterapii klasickým stabilizátorem nálady s placebem. Na konci studie nebyl statisticky významný rozdíl mezi monoterapií a kombinovanou léčbou ve výskytu syndromologické mánie. Při hodnocení symptomatické mánie však statisticky významný rozdíl byl nalezen 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 mánií také na symptomatické úrovni.

Quetiapin

V roce 1999 byly publikovány první kazuistiky o zlepšení mánie po quetiapinu. Účinnost později zjistilo několik otevřených studií. Pět dvojitě slepých kontrolovaných studií ověřovalo terapeutický potenciál quetiapinu v monoterapii (tabulka 3). Quetiapin byl ve všech pokusech u mánie účinnější než placebo (12, 19, 43 – kombinovaná analýza 2 studií), v jedné z nich navíc srovnatelný s haloperidolem (19) a v dalších s lithiem (5). Další čtyři dvojitě slepé kontrolované studie potvrdily větší účinnost kombinace quetiapinu a klasických stabilizátorů nálady než placebo a klasických stabilizátorů nálady (8, 22, 27, 47). Čtyři z uváděných experimentů s quetiapinem trvaly od 3 do 6 týdnů, další čtyři studie byly dvacíttýdenní.

Ziprasidon

Ve třech dvojitě slepých kontrolovaných studiích (tabulka 4) se jevil také ziprasidon u bipolární mánie účinnější než placebo (13, 23, 24), v poslední studii (24) byl navíc v antimanickém efektu srovnatelný s haloperidolem. Kombinace ziprasidonu s lithiem byla v dvojitě slepé studii účinnější než lithium s placebem a efekt byl při kombinaci významně rychlejší (45). Studie Rameye et al. (24) trvala 12 týdnů, ostatní studie byly třítýdenní.

Aripiprazol

Aripiprazol (tabulka 5) byl ve stejném typu studií v monoterapii ve dvou pokusech účinnější než placebo (14, 6) a v jednom účinnější než haloperidol (44). První dvě studie byly třítýdenní, třetí dvanáctitýdenní. Ve studii trvající 26 týdnů (tabulka 5) byla v dvojitě slepém pokusu ověřována také schopnost aripiprazolu zabránit relapsu mánie u nemocných s bipolární mánií v remisi (20). Při monoterapii aripiprazolem bylo po půl roce proti placebo signifikantně méně manických relapsů (25 % vs. 43 %, $p = 0,013$) a současně byla ve skupině na aripiprazolu významně delší doba do vzniku relapsu.

Tabulka 4. Ziprasidon v léčbě manické a smíšené epizody bipolární poruchy (dvojitě slepé kontrolované studie)

	Počet pacientů	Trvání studie	Výsledek
Akutní léčba			
Keck et al., 2003a	210	3 týdny	ZIP > PL
Weisler et al., 2003	205	3 týdny	ZIP + Li > PL + Li
Potkin et al., 2005	202	3 týdny	ZIP > PL
Ramey et al., 2005	438	12 týdnů	ZIP > PL, ZIP = HAL
ZIP = ziprasidon, HAL = haloperidol, Li = lithium, VAL = valproát, PL = placebo			

Tabulka 5. Aripiprazol v léčbě manické a smíšené epizody bipolární poruchy (dvojitě slepé kontrolované studie)

Autoři	Počet pacientů	Trvání studie	Výsledek
Akutní léčba			
Keck et al., 2003b	262	3 týdny	ARI > PL
Carson et al., 2004	272	3 týdny	ARI > PL
Vieta et al., 2005b	347	12 týdnů	ARI > HAL
Udržovací léčba			
McQuade et al., 2004	161	26 týdnů	ARI > PL
ARI = aripiprazol, HAL = haloperidol, PL = placebo			

Ostatní antipsychotika 2. generace

Klozapin byl hodnocený během 90. let prospektivně i retrospektivně v otevřených studiích u farmakorezistentních bipolárních mánií v monoterapii (2 studie), v kombinaci s jinými psychofarmaky (2 studie), případně byl otevřeně srovnáván s chlorpromazinem (1 studie). V otevřených pokusech byl účinný, chybí však kontrolovaná srovnání. Zoleptil, amisulprid, ani sulpirid nebyly zatím v kontrolovaných pokusech u bipolární mánie testovány.

Postavení antipsychotik 2. generace v léčbě a profylaxi bipolární mánie

Antimanická účinnost antipsychotik 2. generace v monoterapii byla prokázána u risperidonu, olanzapinu, quetiapinu, ziprasidonu a aripiprazolu. Tato antipsychotika byla účinnější než placebo. Pokud byly provedeny srovnávací studie, byla antipsychotika 2. generace stejně účinná (risperidon, olanzapin, quetiapin) nebo účinnější než antipsychotika 1. generace (olanzapin, aripiprazol) a stejně účinná (risperidon, olanzapin, quetiapin) nebo účinnější než stabilizátory nálady (ziprasidon). Antipsychotické a antimanické působení antipsychotik je na sobě nezávislé. V jedné ze studií s risperidonom (11) docházelo ve srovnání s placebem k signifikantnímu zlepšení manické symptomatiky jak u mánie s psychotickými příznaky, tak u mánie bez psychotických příznaků.

Nebyly publikovány žádné studie, které by srovnávaly antimanickou účinnost antipsychotik 2. generace mezi sebou. Porovnání výsledků studií s jednotlivými antipsychotiky však orientačně ukazuje, že jejich antimanická účinnost je velmi podobná. Antipsychotika 2. generace se osvědčila v léčbě kla-

sické mánie, ale také u rychlého cyklování (olanzapin – 28, quetiapin) a u smíšené fáze. Jejich velkou předností je rychlý nástup účinku. Terapeutický efekt se dostavuje již v prvních dnech léčby, nejpozději do týdne, a je tím podstatně rychlejší než nástup účinku klasických stabilizátorů nálady. V kontrolovaných studiích bylo prokázáno významné zlepšení mánie u olanzapinu 7. den (33, 34), u risperidonu 3.–7. den (17, 15, 11), u aripiprazolu 4. den (14) a u ziprasidonu dokonce již 2. den léčby (13, 29). U quetiapinu byl v prvních studiích zjištěn pomalejší nástup efektu, 21. den, v kombinované analýze dat dvou dvojitě slepých studií však bylo nalezeno statisticky významné zlepšení mánie již od 4. dne podávání (43). Pro srovnání: doba nástupu účinku u valproátu je podle různých prací 2–4 a 7–10 dní, u karbamazepinu 7–14 dní a u lithia 10–21 dní (přehled 11).

Kombinace stabilizátorů nálady s antipsychotiky 2. generace zvyšuje proti monoterapii stabilizátory nálady účinnost antimanické léčby v průměru asi o 20 % (risperidon – 26, 46, olanzapin – 37, ziprasidon – 45, quetiapin – 27) a významně urychluje její nástup (ziprasidon – 45, olanzapin – 37). Není zatím zcela jasné, zda jde o kombinaci působení nebo o doplnění vlivu léků na různé receptory. Někdy však dochází k nevhodné farmakokinetické interakci. Nedoporučuje se kombinace risperidonu s karbamazepinem, protože karbamazepin indukuje odbourávání risperidonu.

V krátkodobých studiích byly obvykle nežádoucí účinky antipsychotik 2. generace mírné a výskyt odpovídal zkušenostem z léčby schizofrenie, což je výhodou proti antipsychotikům 1. generace. Výskyt extrapyramidových příznaků byl obecně u všech uváděných preparátů, včetně risperidonu, nízký a obvykle

byl významně nižší než po haloperidolu. Risperidon měl víc EPS než placebo (25) nebo stejně (11). Extrapyramidové syndromy srovnatelné s placebem měly obvykle olanzapin (33, 34), ziprasidon (13) nebo quetiapin (19). Především ve studiích s olanzapinem a quetiapinem se vyskytovala zvýšená sedace, především u olanzapinu zvýšení hmotnosti, které bylo výraznější při kombinaci se stabilizátorem nálady (40). Vzestup hmotnosti byl naopak nevýznamný při kombinaci lithia se ziprasidonom (45). U různých antipsychotik 2. generace byly ojediněle popsány případy indukce mánie, vztah k antipsychotikům 2. generace však nebyl prokázán.

Výběr antipsychotika 2. generace jako léku první volby přináší několik výhod: působí nezávisle jako silné antipsychotikum i antimanikum, působí podstatně rychleji než klasické stabilizátory nálady a má méně nežádoucích účinků než antipsychotika 1. generace.

Závěr

Na základě nových důkazů antimanické účinnosti antipsychotik 2. generace a při lepší toleranci proti 1. generaci antipsychotik se od roku 2002 revidují vodítka léčby manické a smíšené epizody bipolární poruchy (přehledy: 42, 10). Antipsychotika 2. generace jsou nově doporučována jako alternativa léčby klasickými stabilizátory nálady v prvním kroku léčby (např. algoritmy Americké psychiatrické asociace 2002 – 1, Texaské algoritmy 2002 – 31, CANMAT guidelines 2005 – 48). Podstatnou roli ve zdůvodnění tohoto doporučení hraje vedle efektivity rychlý nástup antimanického účinku antipsychotik. V původních doporučeních je jako zástupce antipsychotik 2. generace uváděn olanzapin, který byl jako první v této indikaci registrovaný v USA. Nejčastěji je vedle olanzapinu podle stupně ověření účinnosti doporučován risperidon, dále quetiapin. V kanadských doporučeních z roku 2005 (48) již je uváděno jako první lék volby v monoterapii všech pět ověřených antipsychotik 2. generace, která se doporučují jako alternativa klasických stabilizátorů nálady, případně jsou v prvním kroku doporučeny i kombinace antipsychotika s klasickým stabilizátorem nálady. Autoři nejnovějších publikovaných českých vodítek z konce roku 2004 (10) navrhuji na základě kontrolovaných pokusů a posledních vydaných algoritmů podávat v prvním kroku 1) u lehčí mánie antipsychotikum 2. generace v monoterapii (jako možnou alternativu monoterapie klasickými stabilizátory nálady) a 2) u těžké mánie kombinaci antipsychotika 2. generace s klasickým stabilizátorem nálady. Uvádějí na prvním místě olanzapin, ale v komentáři doplňují, že „v postupu dalších studií a registračních řízení v různých zemích jsou schvalována další farmaka k léčbě manické epizody v kombinaci se stabilizátorem nálady či v monoterapii“ a polemizují s určitou

rigiditou algoritmů a jejich zpoždění proti faktickému stavu znalostí. Kontrolované srovnávací studie účinnosti antipsychotik 2. generace mezi sebou při léčbě manické epizody dosud chybějí. Jak vyplývá z uvedeného přehledu experimentů, antimanická účinnost je prokázána u olanzapinu, risperidonu, quetiapinu

a nověji také u ziprasidonu a aripiprazolu. Při volbě antipsychotika 2. generace bude jistě hrát jednu z nejpodstatnějších rolí specifický profil nežádoucích účinků jednotlivých léků (metabolický syndrom, antidopaminergní nežádoucí účinky, kardiiovaskulární poruchy) a míra jejich rizika u konkrétního pacienta.

Klozapin bývá doporučován jako lék poslední volby při farmakorezistenci, tento názor však dosud není doložen žádnou kontrolovanou studií léčby mánie.

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha
e-mail: marsalek@plbohnice.cz

Literatura

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry (Suppl)* 2002; 159: 1–50.
2. Baker RW, Milton DR, Stauffer VL, Gelenberg A, Tohen M. Placebo-controlled trials do not find association of olanzapine with exacerbation of bipolar mania. *J Affect Dis* 2003; 73: 147–153.
3. Berk M, Ichim I, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomised controlled trial. *Int Clin Psychopharmacology* 1999; 14: 339–343.
4. Bowden CL, Myers JE, Grossman F, Xie Y. Risperidone in combination with mood stabilizers: a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*; 2004; 65: 707–714.
5. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M, Svensson K. 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.
6. Carson WH, Sachs G, Sanchez R, et al. Aripiprazole vs. placebo for the treatment of acute mania in patients with bipolar disorder. *Int Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (Suppl 1) Abs: 242.
7. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 553–564.
8. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1216–1223.
9. Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK. Symptomatic remission in patients with bipolar mania: Results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1116–1120.
10. Herman E, Grof P, Hovorka J, Praško J, Doupěk P. Bipolární porucha. In: Seifertová D, Praško J, Höschl C (eds). *Postupy v léčbě psychiatrických poruch*, Praha, Academia Medica Pragensis 2004: 93–126.
11. Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1057–1065.
12. Jones M & Huizar K. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2003; 7: 310–311, Abs P14.
13. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K; Ziprasidon in Mania Study Group. Ziprasidon in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003a; 160: 741–748.
14. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G; Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003b; 160: 1651–1658.
15. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study of 290 patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl 4): 314 Abs.
16. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdekens M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 229–234.
17. Kramer M, Karcher K, Grossman F. Risperidone monotherapy in acute bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl 4): 317 Abs.
18. Maršálek M. Lékové profily: Risperidonum. *Remedia* 2001; 11: 364–383.
19. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine and haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 573–585.
20. McQuade R, Sanchez R, Marcus R, Carson W, Rollin L, Iwamoto T. Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder in a 26-week trial. *Int Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (Suppl 1) Abs: 160.
21. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 389–397.
22. Mullen J & Paulsson B. Quetiapine combined with lithium or divalproex for the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2003; 7: 311–312, Abs P17.
23. Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidon in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 301–310.
24. Ramey TS, Giller EE, English P. Efficacy and tolerability of ziprasidon in acute bipolar mania: 12-week double-blind study. *Biol Psychiatry* 2005; 5 Suppl Abstr: 535.
25. Rendell JM, Gijssman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD004043.
26. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1146–1156.
27. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6: 213–223.
28. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, Feldman PD, Jacobs TG, Breier A. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Dis* 2003; 73: 155–161.
29. 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.
30. Smulevič AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 75–84.
31. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Sachs GS, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP; Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 288–299.
32. Švestka J. Risperidon v neschizofrenních indikacích. *Psychiatrie* 2004; 8: 45–52.
33. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702–709.
34. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841–849.
35. Tohen M, Zhang F, Feldman PD, Evans AR, Breier A. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001a; 3: 61.
36. Tohen M, Baker RW, Milton DR, Risser RC, Gilmore JA, Davis AR, Richey AL. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001b; 3: 60.
37. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002a; 159: 1011–1017.
38. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002b; 59: 62–69.
39. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1218–1226.
40. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. 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.
41. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Oso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
42. Tůma I & Chou JCY. Antipsychotika druhé generace v léčbě mánie. *Psychiatrie* 2004; 8: 54–61.
43. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005a; 21: 923–934.
44. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T, on behalf of the Aripiprazole Study Group. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomized, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005b; 187: 235–242.
45. Weisler RH, Dunn J, English P. Ziprasidon in adjunctive treatment of acute bipolar mania: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (Suppl 4): S344–S345 Abs.
46. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*; 2003, 182: 141–147.
47. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 599–606.
48. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. 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: 55–69.
49. Zajączka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Somerville KW. 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.