

AKTUÁLNE NÁZORY NA LIEČBU BIPOLÁRNEJ AFEKTÍVNEJ PORUCHY

MUDr. Hodayun Shahpesandy, MSc., MUDr. Zuzana Janíková, MUDr. Jaroslava Pristášová,
MUDr. Ružena Mojžišová, Mgr. Oľga Šupalová, Mgr. Viera Kasanická

Psychiatrické oddelenie NsP, Liptovský Mikuláš

Bipolárna afektívna porucha (BAP) je komplexná porucha, ktorej liečba vyžaduje nasadenie a kombináciu veľkého počtu psychofarmák, ako sú stabilizátory nálady, antidepresíva, anxiolytiká, hypnotiká a samozrejme antipsychotiká. Racionálna kombinácia niektorých z týchto medikácií, správne dávkovanie, trvanie liečby a individualizácia liečby spolu so psychoeducáciou predstavuje ideálnu formu liečby. V tejto práci priblížime najnovšie trendy v liečbe BAP, výhody a nedostatky dostupných farmák, zameriame sa na jednotlivé preparáty tiež preberieme možnosti liečby tejto poruchy v gravidite a počas laktácie.

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, antipsychotiká, stabilizátory nálady, antidepresíva, anxiolytiká, elektrokonvulzívna liečba, tehotenstvo, laktácia.

CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

Bipolar affective disorders is a complex disorder for which treatment includes a high number of psychotropic medications, such as mood stabilizers, antidepressants, anxiolytics, hypnotics and, of course antipsychotics. The rational combination of some of these drugs, the right dose, duration of treatment, and individualized treatment, together with psychoeducation constitute the ideal form of treatment of patients suffering from this disorder. This paper presents the recent trends in the treatment of bipolar affective disorder, focuses on advantages and side effects of the available medications and on the treatment of this disorder during the pregnancy and breast-feeding.

Key words: bipolar affective disorder, antipsychotics, mood stabilizers, antidepressants, anxiolytics, electroconvulsive therapy, pregnancy, breast-feeding.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 4: 161–164

Úvod

BAP je komplexná a pleomorfná choroba, ktorej liečba vyžaduje nasadenie a kombináciu veľkého počtu psychotropných liekov, ako sú stabilizátory nálady (lítium a antiepileptiká), antidepresíva, anxiolytiká, hypnotiká a samozrejme antipsychotiká. Racionálna kombinácia niektorých z týchto medikácií, správne dávkovanie, trvanie liečby a individualizácia liečby spolu so psychoeducáciou predstavuje ideálnu formu liečby tejto poruchy. Neliečená BAP prináša veľké problémy pre postihnutého v podobe sociálnej dysfunkcie (131). BAP je chronická porucha s mnohými rekurentnými epizódami. Dĺžka remisie sa skraca s vekom a počtom predchádzajúcich epizód (5, 143). Nelichotivým faktom je, že len 1 zo 6 pacientov s BAP je liečený podľa odporúčaných guidelineov (38).

I. Liečba bipolárnej mánie (manickej epizódy)

Stabilizátory nálady

Stabilizátory nálady (tymoprofylaktiká) sú psychofarmaká, ktoré znižujú až eliminujú frekvenciu a intenzitu manických, depresívnych a zmiešaných epizód afektívnych a schizofektívnych porúch pri dlhodobom profylaktickom podávaní a súčasne účinkujú antimanicky a antidepresívne pri liečbe akútnych epizód, ale nevyvolávajú prešmyk do opačnej polarizácie. Do tejto skupiny farmák sa zaraďujú lítium, karbamazepín, valproát a čiastočne aj lamotrigín (119).

Lítium sa zriedka používa ako monoterapia v liečbe manickej epizódy, hoci existujú štúdie, ktoré potvrdzujú jeho účinnosť (responzibilita okolo 78%) ako monoterapiu (45, 76, 109). Problémom ostáva fakt, že nie všetci pacienti reagujú na liečbu lítium (68, 114). Lítium nie je účinné pri ťažkej máni s nepokojom a psychotickými príznakmi, u pacientov s viacerými epizódami v anamnéze a u rýchlych cyklér (viac ako 4 epizódy za rok) (44). Niektorí autori odlišujú antimanické a tymoprofylaktické dávkovanie lítia. V akútnej fáze doporučujú dosiahnutie hladiny 1,0–1,2 mEqv/l. Antimanický efekt sa prejavuje najskôr po 4–10 dňoch liečby (55). Lítium je liekom voľby predovšetkým pri typických, kompletne remitujúcich afektívnych poruchách (119), pri hypománii a manickej epizóde s miernymi prejavmi (44). Ak je lítium kontraindikované, liečbu zahajujeme karbamazepínom. Pri nedostatočnom účinku lítia sa odporúča augmentácia karbamazepínom alebo valproátom (55).

Lítium nie je dostatočne účinné ani v liečbe zmiešaných stavov (110). Toto všetko predurčuje lítium na liečbu mánie, ale nie depresívnej epizódy BAP, ale aj v prípadoch, kedy mánia nasleduje po depresii, ale nie tam, kde depresia nasleduje po máni (77, 86).

Účinnosť valproátu je plne preukázaná v liečbe akútnej mánie a v súčasnosti sa odporúča ako liek prvej voľby v tejto indikácii (53). Valproát je v liečbe mánie rovnako účinný ako lítium (13, 98), karbamazepín (119), haloperidol alebo olanzapín (125, 140), a to obzvlášť v liečbe dysforických mánií, zmiešaných epizód

a rýchlych cyklér (119). V porovnaní s lítium je lepšie tolerovaný, nevyžaduje monitoring plazmatických hladín, má širší terapeutický záber a je efektívny nielen pri máni, ale aj pri zmiešaných stavoch (23, 39). Okrem toho, že lieči mániu, má aj stabilizačný účinok na bipolaritu a má rýchly nástup účinku v priebehu niekoľkých dní (13). Pri závažnejších stavoch ale sám valproát nestačí na liečbu, vtedy je potrebná kombinácia a agresívnejšia liečba. Na druhej strane valproát je liekom voľby pri máni s komorbiditou (abúsom alkoholu). Zatiaľ čo antimanikom prvej voľby v liečbe euforickéj mánie je lítium, v prípade dysforickej a zmiešaného stavu je to valproát (55).

V liečbe mánie je karbamazepín rovnako účinný ako lítium (79) (ale s rýchlejšim nástupom účinku) alebo antipsychotiká (oproti nim nevyvoláva extrapyramidovú symptomatiku (EPS)). Karbamazepín je účinnejší než lítium pri dysforickej máni (71, 92) a zmiešaných stavov (99). Ukazuje sa, že pacienti, ktorí nereagujú na lítium, pozitívne odpovedajú na karbamazepín. Zistilo sa tiež, že psychotické mánie lepšie reagujú na karbamazepín a valproát než na lítium (97). Nevýhodou karbamazepínu je sledovanie jeho plazmatických hladín pre riziko toxicity.

Efektivita lamotrigínu a gabapentínu v liečbe akútnej mánie sa nepotvrdila (14, 40).

Klasické neuroleptiká

Antipsychotiká sa veľmi často používajú v liečbe mánie. V akútnej fáze, hlavne pri nepokoji a agitova-

nosti, ale i nespavosti sa používajú klasické neuroleptiká (fenotiazíny a haloperidol) veľmi často v kombinácii s anxiolytikami (55). Klasické antipsychotiká sú spojené s EPS, hepatopatiou a fotosenzitivitou. Vysoké dávky klasických antipsychotík, hlavne v kombinácii so stabilizátormi nálady, zvyšujú riziko neuroleptického malígneho syndrómu. Kombinácia týchto preparátov s lítium je spojená s vyšším rizikom vedľajších účinkov. Spomedzi neuroleptík je v liečbe mánie najúčinnnejší haloperidol, ktorý má silný antimanický efekt a rýchlo vedie k upokojeniu pacienta (100). Veľkým rizikom pri liečbe mánie klasickými neuroleptikami je ich potenciálna provokácia depresie (1). Vedľajšie účinky klasických neuroleptík ako EPS, na ktoré sú pacienti s BAP obzvlášť senzitivní, prinútili klinikov použiť benzodiazepíny ako podpornú medikáciu na sedáciu a kontrolu agresivity (86).

Atypické antipsychotiká

Risperidon je účinný v monoterapii manickej epizódy BAP (54, 132, 136). Jeho účinnosť je ekvivalentná s lítium, avšak bol spojený s výskytom EPS (128). Výsledky randomizovaných štúdií poukazujú na porovnateľnú účinnosť risperidonu s haloperidolom, ale s menším výskytom vedľajších účinkov pri risperidone. Tieto štúdie potvrdili, že najlepší efekt liečby sa dosiahne pri kombinácii risperidonu so stabilizátorom nálady (73). Ukázalo sa tiež, že karbamazepín oslabuje efekt risperidonu tým, že znižuje jeho plazmatické hladiny (131). Treba poznamenať, že niektoré štúdie spochybňujú účinnosť risperidonu v tejto indikácii, ale naopak tvrdia, že tento preparát indukuje, alebo zhoršuje mániu (144).

Účinnosť olanzapínu v liečbe akútnej mánie bola široko dokázaná vo viacerých štúdiách ako monoterapia (7, 101, 113, 125), ale aj ako prídavná liečba k stabilizátorom nálady (42, 60). V tejto indikácii je olanzapín porovnateľne účinný ako lítium a valproát (11, 125, 126). Takisto, štúdia porovnávajúca olanzapín s haloperidolom ukázala porovnateľnú účinnosť olanzapínu s haloperidolom, ale s menším výskytom depresie po máni pri olanzapíne (130).

Quetiapín sa ukázal rovnako účinný v liečbe akútnej mánie BAP ako monoterapia (2, 31, 91, 132, 141) a ako prídavná medikácia k stabilizátorom nálady (88, 102, 137). Quetiapín v monoterapii sa ukázal účinnejší ako placebo, a bol porovnateľne účinný ako haloperidol a lítium v tejto indikácii (16, 61).

Najnovšie štúdie potvrdili efektívnosť aripiprazolu a ziprasidonu (63) v liečbe akútnej mánie.

Najväčšie skúsenosti a najlepšie overený efekt v liečbe rezistentnej mánie spomedzi antipsychotík sú s klozapínom (21, 47). Klozapín má antimanický efekt a je indikovaný v liečbe manickej epizódy hlavne u pacientov, ktorí sú senzitivní na vedľajšie účinky klasických neuroleptík. Navyše ani nevedie k depresii a znižuje riziko suicidality. Nevýhodou je riziko agranulocytózy a epilepsie (86).

Anxiolytiká

Benzodiazepíny sa využívajú v liečbe akútnej mánie na redukcii nadmernej aktivity alebo nespavosti (56). Tieto farmaká (klonazepam, lorazepam a diazepam) sú symptomatickou, ale účinnou liečbou mánie (15, 34, 70). Treba však poznamenať, že benzodiazepíny sú indikované na začiatku liečby mánie a do nástupu účinku antimanických medikácií prvej voľby – teda lítium a valproát. Rizikom dlhodobej liečby benzodiazepínmi sú tolerancia a vznik závislosti.

Elektrokonvulzívna terapia (EKT)

EKT je účinná pre všetky subtypy mánie, ale jej použitie je doporučované hlavne pre stavy málo farmakologicky upokojujúcej mánie (90).

II. Liečba bipolárnej depresie

Stabilizátory nálady

Lítium ako účinný antidepresívny liek bolo prvý raz popísané Vojtěchovským v roku 1957. Existuje podskupina depresívnych pacientov, ktorí veľmi dobre odpovedajú na lítiovú antidepresívnu liečbu: pacienti s epizodickými afektívnymi poruchami. Títo pacienti, aj keď trpia jasnou bipolárnou poruchou, nielen zle odpovedajú na antidepresíva, ale častš sa behom takejto liečby zhorší (119). Antidepresívne účinky vykazuje lítium asi u tretiny chorých s ľahkou a stredne ťažkou depesiou, (55) naopak podľa iných prác sa lítium neodporúča v tejto indikácii a jeho efekt je otázný (86).

V liečbe depresívnych epizód je karbamazepín rovnako účinný ako antidepresíva, ale oproti nim nevyvoláva prešmyk do mánie, a preto je indikovaný hlavne pri bipolárnych a tiež organických depesiách (119).

Lamotrigín sa javí v terapii akútnej bipolárnej depresie účinnejší než placebo a rovnako účinný ako desipramín (20, 119). Všeobecne býva veľmi dobre tolerovaný a s minimálnym rizikom prešmyku do hypománie. Naopak v tejto indikácii sa účinnosť gabapentínu nepotvrdila (89, 139).

Antidepresíva

Antidepresíva zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) sú indikované a ukazuje sa, že riziko prešmyku do mánie je pri nich nižšie ako pri tricyklických antidepresívach (TCA) a sú lepšie tolerované (4, 87). TCA sú účinné v liečbe depresie, ale riziko prešmyku do hypománie

alebo mánie je väčšie, naviac majú viac vedľajších účinkov ako SSRI (25). Najmenšie nebezpečie prešmyku do mánie je pri bupropione, moklobemíde a zo SSRI pri paroxetíne, naopak najväčšie riziko prešmyku do mánie je pri liečbe TCA (55).

Kombinácia antidepresív so stabilizátormi nálady v liečbe bipolárnej depresie je bežnou praxou, ale pozor treba dávať na možné riziká a je potrebný monitoring hladín karbamazepínu a valproátu, alebo lítia. Ukázalo sa, že plazmatické hladiny valproátu boli zvýšené konkomitantnou medikáciou fluoxetínom (115). Vedľajšie účinky lítia ako nauzea, únava, tremor, polydypsia a polyúria boli exacerbované, keď bolo lítium kombinované s TCA (10).

Atypické antipsychotiká

Risperidon je účinný v liečbe depresívnej epizódy BAP ako monoterapia (94), ale hlavne ak je pridaný k stabilizátorom nálady (131). Treba ale dodať, že niektorí autori upozorňujú na riziko exacerbácie mánie risperidonom (33), na druhej strane iné práce toto riziko spochybňujú alebo tvrdia, že nie je veľké (126).

Olanzapín je tiež veľmi účinný v liečbe bipolárnej depresie, avšak jeho kombinácia s fluoxetínom sa ukázala omnoho účinnejšia než jeho monoterapia (125).

Novšie práce potvrdili aj účinnosť quetiapínu v liečbe depresívnej epizódy BAP (104).

EKT

Ak nedôjde do 3 týždňov k úprave klinického obrazu bipolárnej depresie, niektorí autori odporúčajú kombináciu dvoch stabilizátorov nálady. Pri ďalšom neúspechu odporúčajú meniť antidepresívum za iný typ. Pri ďalšej rezistencii volíme EKT (55). U pacientov, ktorých životy sú v ohrození (odmietajú jesť a piť, nezvládnuťelné stavy s nepokojom a masívnym suicidálnym správaním), je EKT liekom voľby (66, 69, 74). Jedinou absolútnou kontraindikáciou EKT je intrakraniálna hypertenzia (46). Prediktormi dobrej terapeutickej odozvy je prítomnosť endogénnych symptómov, melancholická symptomatológia – pocity viny, agitovanosť, apatia alebo bludy (134). Zo všetkých dostupných terapeutických možností (pri ťažkej depesii) je EKT najúčinnnejšia (responzibilita cca 80%) (8). Pokiaľ použijeme EKT ako prvú liečebnú metódu, je terapeutický efekt 80–90%. U depesií nereagujúcich na antidepresíva je efektívnosť EKT len 50–60% (104).

III. Profylaktická liečba

Dlhodobá profylaktická a udržiavacia liečba s cieľom redukcie rizika relapsu a zlepšenia fungovania medzi epizódami je najdôležitejším aspektom liečby BAP. Otázkou zostáva, kedy začať s profylaktickou liečbou BAP. V minulosti prítomnosť troch epizód bola kritériom

na začatie profylaktickej liečby lítium. Neskôr sa odporúčalo začať s profylaxiou u pacientov, ktorí mali dve epizódy v priebehu 5 rokov. Mnohí sa držia faktu, že profylaktická liečba sa musí začať po druhej epizóde BAP, hlavne ak epizóda je závažná, spojená s rizikom suicidality a pacient má pozitívnu rodinnú anamnézu BAP (55). Iní tvrdia, že už pri prvej epizóde mánie v mladšom veku a s pozitívnou rodinnou anamnézou BAP treba začať s profylaktickou medikáciou (86).

Stabilizátory nálady

Už mnoho rokov sa lítium považuje ako liek prvej voľby v profylaxii bipolárnej afektívnej poruchy (55). Je mnoho prác, ktoré potvrdzujú jeho účinnosť v tejto indikácii (6, 26, 57). Vynechanie lítia u pacientov s BAP je spojené s veľkým rizikom relapsu v priebehu 5 mesiacov zhruba u polovice pacientov (37). Účinnosť lítia v profylaxii mánie je jednoznačná, ale jeho účinnosť v profylaxii depresívnej epizódy je neistá (86). Ďalším problémom je rezistencia na lítium. Existuje veľká časť pacientov, ktorí sú rezistentní na lítium alebo časom sa stávajú rezistentnými (50). Dokonca existuje dôkaz, že pacienti, ktorí reagovali na liečbu lítium, sa časom stali rezistentnými počas dlhodobej liečby. Ukazuje sa, že 44 % pacientov, ktorí odpovedali na lítium po dobu 2 rokov, v 5 ročnom sledovaní už nereagovali na lítium (77). Aby sa toto riziko znížilo na minimum, niektorí odborníci odporúčajú kombináciu lítia s karbamazepínom alebo valproátom v profylaxii BAP (86, 119).

Valproát je účinný nielen v profylaxii mánie, ale aj depresívnej epizódy na rozdiel od lítia. Valproát je liekom prvej voľby v profylaxii BAP, je účinnejší a lepšie tolerovaný oproti lítium (18). Valproát je účinnejší než lítium v profylaxii zmiešaných stavov a rýchlych cyklérov (55). Zníženie frekvencie a intenzity ďalších epizód či ich plná eliminácia je dosahovaná u cca 2/3 chorých pri dlhodobej profylaxii, a to i u rýchlych cyklérov, pacientov rezistentných na lítium či karbamazepín, organických afektívnych porúch či pri komorbidite s drogovou závislosťou a panickou poruchou (119).

Karbamazepín sa bežne používa v profylaktickej liečbe BAP. Zistilo sa, že je lepší v profylaxii mánie ako depresie, ale aj to, že časom stráca na účinnosti. Preto sa radšej odporúča kombinovať s lítium v tejto indikácii (86). Karbamazepín je tiež účinnejší než lítium v profylaxii zmiešaných stavov a rýchlych cyklérov. Nevýhodou karbamazepínu je enzymatická indukcia, ktorou počas prvých 3–4 týždňov môže znižovať sám svoju hladinu pri konštantnom dávkovaní. Karbamazepín taktiež znižuje hladinu a účinnosť mnohých antidepresív a neuroleptík. Jeho hladina je zvyšovaná SSRI (55). Karbamazepín je v profylaxii rovnako úspešný ako lítium a jeho prednosťou je pozitívne ovplyvňovanie bipolárnych a unipolárnych ako

afektívnych a taktiež schizoafektívnych porúch a chorých rezistentných či intolerantných k lítium (119).

Po úspešných výsledkoch dvoch 18mesačných dvojito-slepých komparatívnych štúdií porovnávajúcich lamotrigín s lítium a placebom v USA FDA v júni 2003 uznala tento preparát pre profylaktickú liečbu BAP (58, 20). Tieto štúdie ukázali, že v profylaxii afektívnych porúch bol lamotrigín účinnejší než placebo a rovnako úspešný ako lítium; na rozdiel od lítia však viac redukoval opakovanie depresívnych epizód a menej manických. Naopak gabapentín sa neukázal dostatočne účinný v profylaktickej liečbe BAP (89).

Atypické antipsychotiká

Atypické antipsychotiká ako klopazín, risperidon, olanzapín, ziprasidon a quetiapín sú nielen dobrými antimanickými preparátmi, ale môžu mať vlastnosti stabilizátorov nálady, pravdepodobne cez ich kombinovaný účinok na dopaminergické a serotonérgické receptory (84).

Klopazín sa ukazuje ako výborný stabilizátor vo viacerých štúdiách a môže byť indikovaný v liečbe BAP, rýchlych cyklérov a zmiešaných stavov (118, 142). Riziko agranulocytózy, epileptických záchvatov a pravidelný monitoring krvného obrazu obmedzujú jeho použitie v tejto indikácii.

Risperidon je tiež účinný v udržiavacej liečbe BAP, ale jeho dlhodobá blokáda D2 receptorov spôsobuje tardívne dyskínezy, hyperprolaktinémia, alebo dokonca impotenciu (43, 129, 136).

Olanzapín sa ukazuje účinný v profylaxii BAP, býva obzvlášť účinný v udržiavacej liečbe BAP s rýchlym cyklovaním a refrakternej BAP (107, 112, 131, 145). Jeho najväčším problémom pri dlhodobej liečbe zostáva pribratie na hmotnosti a jeho dôsledky (105). Efektivita olanzapínu ako monoterapia alebo prídavná liečba so stabilizátormi nálady v profylaxii BAP sa potvrdila v dlhodobých štúdiách (125). V 12mesačnej štúdii porovnávajúcej olanzapín s lítium oba preparáty boli rovnako účinné v prevencii depresie, ale olanzapín bol lepší v prevencii manickej epizódy (125). Tak ako risperidon aj olanzapín je spojený s indukciou alebo zhoršením mánie (52).

Aripiprazol sa ukázal účinný v profylaxii relapsu manickej epizódy BAP (83).

IV. Bipolárna afektívna porucha s rýchlym cyklovaním a zmiešaným obrazom

BAP s rýchlym cyklovaním sa definuje ako prítomnosť 4 a viac epizód (mánie alebo depresie) v priebehu roku (32). 15–20 % pacientov s diagnózou BAP spĺňa toto kritérium. Incidencia rýchleho cyklovania je 2:1 v prospech žien. Ukazuje sa, že až 80 % týchto pacientov je rezistentných na lítium (9), naopak dob-

re reagujú na karbamazepín a hlavne na valproát. Mnoho štúdií dokázalo účinnosť valproátu v tejto indikácii, ale aj v liečbe zmiešaných stavov mánie a depresie. Mnoho autorov preto podkladá valproát ako liek prvej voľby v liečbe BAP s rýchlym cyklovaním (23, 39, 119, 122, 140). U veľmi ťažkých a rezistentných pacientov sa ale odporúča kombinácia valproátu s karbamazepínom (22, 119).

Z atypických antipsychotík sa v liečbe rýchlych cyklérov osvedčili risperidon (73, 82, 129), olanzapín (3, 42, 91, 106, 112) a quetiapín (91, 132, 141) ako monoterapia, ale hlavne ako prídavná medikácia k stabilizátorom nálady.

Zmiešané afektívne stavy sú charakterizované kombináciou manických a depresívnych symptómov počas jednej epizódy a môžu sa vyskytnúť u asi 40 % pacientov s BAP (80). Asi 60 % týchto pacientov vykazuje slabú odpoveď na lítium, naopak valproát sa ukazuje účinnejší (21, 75). Spomedzi atypických antipsychotík v liečbe zmiešaných stavov BAP boli účinné ako monoterapia alebo ako prídavná medikácia k stabilizátorom nálady risperidon (73), olanzapín (112) a quetiapín (141).

V. Liečba BAP počas gravidity

Neexistuje žiadny dôkaz potvrdzujúci dopad BAP alebo liekov na jej liečbu na fertilitu. Mnohé psychotropné lieky sa dotýkajú sexuálnej motivácie a funkcie, a tým môžu nepriamo ovplyvniť fertilitu. Lieky, ktoré blokujú dopamín ako antipsychotiká a tiež niektoré antidepresíva znižujú ženskú fertilitu tým, že spôsobujú hyperprolaktinémia a inhibujú menštruačný cyklus (35).

Ženy, ktoré užívajú lieky indukujúce pečňové enzýmy ako karbamazepín, sú vystavené riziku krvácania alebo zlyhania kontraceptívnej medikácie. Preto dávky kombinovaných orálnych kontraceptív by mali byť vyregulované s ohľadom na enzým-indukujúce lieky. Ženy by mali byť upozornené, že účinnosť ich orálnych kontraceptív bude znížená. Bariérne metódy kontracepcie by sa mali súčasne použiť k orálnym kontraceptívom na zlepšenie efektivity kontracepcie (93).

Stabilizátory nálady

Užívanie lítia počas gravidity je spojené so srdcovými malformáciami (116). Najväčšie riziko plodu hrozí medzi druhým a šiestym týždňom po počatí (65), v čase, keď väčšina žien netuší, že sú tehotné. Preto liečba lítium by sa nemala pokračovať v tehotenstve. Pomalé vysadenie pred počatím je veľmi odporúčané, nakoľko jeho náhle vysadenie zvyšuje riziko relapsu. Miera relapsu u ženy, ktorej lítium bolo vysadené pred plánovanou koncepciou, je okolo 70 % (117). Ak sa predsa len v liečbe lítium v gravidite pokračuje, pozorné sledovanie plodu by malo byť sa-

mozrejmou. Používanie lítia v treťom trimestri tehotenstva je trochu problematické a vyžaduje vyššie dávky, nakoľko dochádza k nárastu celkového množstva telesnej tekutiny u tehotnej ženy (120). Liečba lítium u tehotnej stabilizovanej pacientky by sa mala ukončiť s pozorným monitoringom a prestavením na antipsychotickú medikáciu počas ďalšej fázy tehotenstva, kedy riziko relapsu je významné. Naopak, lítium je indikované pri ťažkých prípadoch aj počas tehotenstva, ale monitoring hladín lítia a ultrasonografické vyšetrenie plodu by mali byť pravidelné (9).

Globálne riziko veľkých fetálnych malformácií pri hociakej gravidite je približne 2%, ale toto riziko je dvojnásobné pri liečbe antiepileptickými medikáciami ako valproát, karbamazepín a lamotrigín (27). Valproát a karbamazepín boli spojené so zvýšením rizika fetálnych malformácií, hlavne spina bifida (67, 135), preto oba preparáty by sa podľa možnosti mali vynechať. Ak však ich indikácia je nutná, najlepšie je pokračovať v monoterapii. Pretože mnohé antiepileptiká vrátane karbamazepínu sú antagonistami folátu, suplementácia kyseliny listovej v dávke 5 mg denne je preto veľmi žiaduca u žien na AE liečbe už pred počatím a do konca prvého trimestra gravidity (28).

Benzodiazepíny

Expozícia benzodiazepínom v skorej gravidite môže zvýšiť riziko malformácií u plodu (30), preto používanie BDZ je v gravidite kontraindikované v prvom trimestri gravidity (9).

Antipsychotiká

Existuje mnoho skúseností s používaním klasických neuroleptík počas gravidity, ale neboli publikované žiadne evidencie o ich teratogenite. Avšak bolo publikovaných niekoľko prípadov extrapyramídovej symptomatiky u novonarodených. Depotné preparáty klasických neuroleptík sa neodporúčajú v tehotenstve. Nové, atypické antipsychotiká sa zatiaľ nepoužívajú extenzívne v gravidite, preto dôkazov o ich použití v tehotenstve je málo (9). Predpokladá sa, že používanie klopazínu nie je spojené so zvýšením rizika malformácií, avšak gestačný diabetes a neonatálne epileptické záchvaty sa môžu objaviť (108). Podobne ani olanzapín nie je spojený s rizikom malformácií, ale riziko rozvoja gestačnej cukrovky je vysoké (51). Teratogénne účinky sa nezistili ani pri risperidone (96) a quetiapíne (138).

Antidepresíva

TCA boli spojené s postnatálnou toxicitou a niekoľko prípadov odvykacieho stavu u novonarodených detí sa zistilo pri SSRI. Niektorí autori odporúčajú nasadenie nortriptylinu a desipramínu v gravidite pre ich nízke anticholinergné účinky. Zdá sa, že ani SSRI nie sú teratogénne, avšak boli spojené so skrátením

gestačnej doby približne o jeden týždeň a znížením pôrodnej hmotnosti takmer o 175 gramov. Ich používanie v treťom trimestri bolo spojené so znížením skóre APGARu (51). Používanie nových antidepresív ako escitalopram, venlafaxín, reboxetín a mirtazapín sa nepovažuje v gravidite za bezpečné (9).

VI. Liečba BAP počas laktácie

Ženy, ktoré vyžadujú psychofarmaká po pôrode, by nemali pokračovať v kojení. Lítium sa vylučuje do materského mlieka na úrovni asi 40% sérových hladín matky. Lítiová toxicita bola popísaná u dojčeného dieťaťa a taktiež tyreotoxicita lítia a poškodenie obličkových funkcií sú známe u dospelých (24). U kojených detí, ktorých matky užívali lítium, sa objavili cyanóza, letargia, hypotermia a hypotónia. Názory na užívanie lítia v laktácii sa líšia, kým niektorí sú zásadne proti jeho indikácii, iní to nechávajú na rozhodnutí matky (36). Matky užívajúce lítium by mali prestať kŕmiť svoje deti, hlavne ak dieťa bolo nedonosené. Ak predsa len takáto žena ostáva na lítium, prísny monitoring dieťaťa a monitoring hladín lítia by mali byť samozrejmosťou.

Valproát je vylučovaný do materského mlieka v nízkych hladinách a jeho sérové hladiny u dieťaťa sú v rozmedzí dvoch percent sérových hladín matky. Pri užívaní valproátu sa u dojčeného dieťaťa objavila trombocytopenia a anémia (17, 96). Karbamazepín sa vylučuje do materského mlieka v významnom množstve a jeho sérové hladiny u dieťaťa sú v rozmedzí od 6 do 65% sérových hladín matky (24). Vedľajšími účinkami užívania karbamazepínu v laktácii u dieťaťa boli zvýšenie pečenej enzýmov, ospalosť, podráždenosť a kŕče (17). Lamotrigín sa vylučuje do materského mlieka a jeho sérové hladiny sú v rozmedzí od 25 až 50% sérovej hladiny matky, žiadne vedľajšie účinky neboli pozorované u dieťaťa (36).

Pri užívaní klasických neuroleptík sa objavili niektoré vedľajšie prejavy u kojeného dieťaťa, ako letargia a oneskorenie jeho vývoja (pri kombinácii haloperidolu s chlorpromazínom). Klopazín pre jeho riziko neutropénie sa neodporúča u kojacej matky. Pri užívaní olanzapínu u kojeného dieťaťa sa objavila žltacka a sedácia, avšak risperidon nemal žiadny negatívny dopad na kojené dieťa.

TCA sa vylučujú do materského mlieka, ale ich hladiny sú u kojeného dieťaťa nezanedbateľné. Žiadne nežiadúce účinky u kojeného dieťaťa neboli pozorované pri amitriptyline, nortriptyline, klomipramíne, imipramíne a dosulepíne. Používanie SSRI sú bezpečné v laktácii, ale boli pozorované niektoré vedľajšie účinky ako poruchy zaspávania, zvracanie, hnačka, exsolvný plač, hypotónia a zvýšenie teploty (17). Bezpečný je pri laktácii aj venlafaxín (59).

Do materského mlieka sa vylučujú aj benzodiazepíny. U niektorých kojených detí sa pozorovali se-

dácia, letargia a strata hmotnosti, ale aj apnoe (klo-nazepam) (138).

Pri užívaní hypnotík typu zolpidem a zopiclon neboli popísané žiadne vedľajšie účinky u kojeného dieťaťa (17).

Záver

Americké guidelines liečby akútnej mánie považujú samotných stabilizátorov nálady v liečbe mánie liekmi prvej voľby dokonca i pri psychotickej máni (12). Bežná prax liečby mánie v Európe je skôr kombinácia stabilizátorov nálady spolu s antipsychotikami, anxiolytikami a hypnotikami. Lítium je najčastejšie používané v Európe, naopak valproát je najčastejšie používaným stabilizátorom v USA (38). Faktom ale je, že kombinovanou liečbou dosiahneme rýchlejší nástup účinku a lepšiu kontrolu agitovanosti a nespavosti (41, 100). Avšak podľa viacerých autorov a škôl sa odporúčajú valproát a lítium v liečbe manickej epizódy a lamotrigín v liečbe depresívnej epizódy. V profylaxii valproát a lítium sú vysoko účinné v liečbe manických symptómov, lamotrigín v liečbe depresívnych príznakov (89). Treba poznamenať, že valproát má lepší profil účinnosti a znášanlivosti ako lítium. Kombinácie stabilizátora nálady s ďalším stabilizátorom nálady, alebo stabilizátora nálady s antipsychotikom sú účinné a žiadané pri závažnejších stavoch ako sú rýchle cyklovanie a zmiešané stavy (12). Existuje mnoho dôkazov na podporu účinnosti atypických antipsychotík (olanzapín, aripiprazol, quetiapín, risperidon a ziprasidon) v liečbe akútnej bipolárnej mánie, avšak dôkazov o ich antidepresívnej účinnosti je menej (78). V liečbe rezistentnej mánie a rýchlych cykléroch sa osvedčili hlavne quetiapín a olanzapín (106, 133). Akokoľvek atypické antipsychotiká predstavujú veľký prínos v liečbe BAP, ich použitie má predsa len vzhľadom k ich niektorým nežiadúcim účinkom určité obmedzenia. Najväčšie riziká liečby olanzapínom sú pribratie na hmotnosti (81, 105) a riziko hyperlipidémie (85). Pribratie na hmotnosti je taktiež veľmi závažné pri klopazíne (48). Typickými nežiadúcimi účinkami liečby risperidonom sú pribratie na hmotnosti, ktoré je však oproti olanzapínu a klopazínu menšie, ale aj EPS (136) a hyperprolaktinémia (43). Pribratie na hmotnosti pri quetiapíne je takmer rovnaké ako pri risperidone (29), avšak tento preparát nespôsobuje EPS a hyperprolaktinémiu. Ziprasidon a aripiprazol síce tiež nespôsobujú EPS a pribratie na hmotnosti, ale riziko možného predĺženia QTc intervalu ostáva reálne (62, 63).

Literatúra u autora

MUDr. Hodayun Shahpesandy, MSc.

Psychiatrické oddelenie NsP Liptovský Mikuláš
Palúcanska 25, 031 01 Slovensko
e-mail: shahpesandy@hotmail.com