

CO JEŠTĚ NEVÍME O BIPOLÁRNÍ PORUŠE?

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU, Brno

Zvyšující se nároky na průkaz účinnosti léčby pomocí kontrolovaných studií vedly k nutnosti měřit klinický efekt a ke koncepci remise také u bipolární poruchy. Na začátku se toto sdělení zabývá komorbiditou a pohlavními rozdíly v průběhu nemoci. Dále je detailně rozebírána léčba. Nejprve jsou shrnuty obecné zásady léčby bipolární poruchy a kritéria individuální volby, následně současný pohled na léčbu mánie, bipolární deprese a udržovací léčbu. Závěrem jsou shrnuty vedlejší účinky, které mohou být problematické při udržovací léčbě. Bude nutné hledat odpověď na otázky, které nás trápí v klinické praxi: jaká léčba je pro našeho nemocného optimální? Jaké místo zaujmou atypická antipsychotika v léčbě bipolární poruchy? Jak odolávat tlakům včetně ekonomických a zajistit dostupnost optimální léčby většině našich nemocných?

Klíčová slova: bipolární porucha, pohlavní rozdíly, mánie, bipolární deprese, akutní léčba, udržovací léčba.

WHAT DON'T WE YET KNOW ABOUT BIPOLAR DISORDER?

With the advent of randomized clinical trials to prove efficacy for psychiatric treatment, it was necessary to devise methods to measure clinical outcomes and conceptualize remission also in bipolar disorder. At the beginning comorbidity and gender differences in course of the illness are discussed. Further this article details the pharmacotherapy. At first general recommendation for the treatment of bipolar disorder and criteria for individual choice are summarized. Recent views on treatment of mania, bipolar depression and maintenance treatment are reviewed. Finally the side effects problematic during maintenance treatment are mentioned. In near future answers for questions important in clinical practice should be found: What treatment is optimal for individual patient? What is the place of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder? How to resist the economic pressure and ensure availability of optimal known treatment for most of the patients?

Key words: bipolar disorder, gender differences, mania, bipolar disorder, acute treatment, maintenance treatment.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 1: 9–12

Historie

Bipolární porucha (BP) je chronická a často závažná psychická choroba. Již Emil Kraepelin, který je považován za otce moderní psychiatrie, pečlivě hodnotil průběh nemoci u hospitalizovaných nemocných a tyto údaje použil pro klasifikaci. Rozdělil psychické poruchy na dementia praecox a maniodepresivní psychózu. Současná klasifikace rozlišuje maniodepresivní (bipolární) poruchu a depresi (depresivní poruchu). Avšak jak vývoj probíhá po spirále, je opět zvažováno, zda-li se nejedná o kontinuum (2). Nutný je další výzkum, zvláště zvažíme-li důsledky pro praxi.

Co nevíme: bipolární a depresivní porucha – kontinuum?

Objektivizace efektu léčby

– koncept remise

S příchodem randomizovaných klinických studií s cílem prokázat účinnost psychiatrických intervencí bylo nezbytné vyvinout metody pro diagnostiku a měření efektu léčby a prognózy.

Měření klinického fenoménu by mělo spočívat na jasných principech, které jsou transparentní, citlivé a snadno aplikovatelné. Dostupné škály zahrnují přímé pozorování a údaje od nemocného (Hamiltonova škála pro depresi – HAMD, Youngova škála pro mánie – YMRS, jako příklad u afektivních poruch) (2, 20). Je dobré připomenout, že bývalé Československo patřilo v počátcích psychofarmakologie mezi uznávané země a zanechalo psychiatrické obci originální česká

antidepresiva – např. dosulepin. Měli jsme také vlastní hodnotící škály (hodnotící škála pro depresi – FKD) zásluhou Oldřicha Vínáře (19).

Aktuálním cílem je v současné době nejen dosažení zlepšení, tj. odpovědi na léčbu, ale i dosažení remise. Remise je definována vyšší skóre zmíněných škál. K dispozici jsou i nástroje pro detailní zmapování dynamiky jednotlivých symptomů (Mood Disorder Questionnaires (MDQ) (12).

Co nevíme: prosadí se užívání hodnotících škál v běžné praxi?

Diagnostika

Většina nemocných vyhledá pomoc pro depresi (60 %), což vede často ke špatné nebo opožděné diagnóze. Špatná diagnóza, nejvíce ve smyslu unipolární deprese, vede k podávání antidepresiv se všemi možnými následky (precipitace mánii, navození rychlých cyklů) (9).

Na psychiatrické klinice v Brně jsme se snažili zjistit, jak často je správně diagnostikována bipolární deprese. Z 33 pacientů, kteří byli během 2 let hospitalizováni na naší klinice s bipolární depresí (vycházeli jsme z diagnózy při propuštění), bylo 24 % nemocných nesprávně diagnostikováno odesílajícím psychiatrem a při přijetí jako unipolární deprese, i když se jednalo o opakované epizody (6).

Je řada indicií, které by nás měly vést k tomu, abychom se zamýšleli, zda deprese, se kterou za námi nemocný přišel, není bipolární. Kromě pozitivní rodinné anamnézy pro BP je to hlavně klinický obraz

(útlumová forma, přítomnost psychotických symptomů a tendence k chronicitě) a některé demografické faktory (mladší věk při začátku, stejný výskyt u žen a mužů) (10).

Co nevíme: je i v našich podmínkách nesprávná diagnóza častá a snažíme se o detailnější dělení (BP I a II)?

Průběh

Po odeznění akutní fáze bývá častá subsyndromální deprese, která vede ke sníženému psychosociálnímu fungování a zvýšené zátěži blízkých osob. Přetrvávající symptomatologie je spojena s rizikem relapsu či recidivy. Horší průběh nemoci (delší epizody, kratší doba v euthymii, časnější začátek, vyšší výskyt suicidality a násilí) je také spojován s častou komorbiditou.

Dle údajů ze „systematického programu pro léčbu BP“ (Systematic treatment enhancement program for bipolar disorder, STEP-BD) realizovaného ve Spojených státech se vyskytuje u nemocných s BP zvláště úzkostná porucha (cca 50 %), hyperkinetický syndrom s projevy přetrvávajícími v dospělosti a závislost na návykových látkách. Údaje o výskytu závislosti a abúzu se nelišily od předchozích studií, které udávaly výskyt mezi 17–64 % (1, 15).

Studium pohlavních rozdílů je horkým tématem i v psychiatrii. Komorbidita je běžná u obou pohlaví, jsou však nacházeny rozdíly (komorbidní bulimie u 12 % žen, ale pouze 1,6 % mužů). Věk při začátku onemocnění byl ve studii STEP-BD shodný (kolem

17 roků) u obou pohlaví a neliší se také výskyt rychlého cyklování (cca 42–44 %) a průměrný počet manických a depresivních epizod (1).

Co nevíme: jak se promítají pohlavní rozdíly do diagnostiky, průběhu a léčby BP?

Léčba

Obecné zásady léčby

1. Léčit chorobu, ne epizodu – proto musíme mít důkladně zmapován dosavadní průběh včetně pečlivé farmakologické anamnézy! Důkladná anamnéza je velmi časově náročná a vždy by měla být doplněna o objektivní anamnézu. Je však skutečností, že nemocný přichází v akutní fázi a prioritou je okamžitá léčebná intervence. Po jejím zvládnutí se obvykle ke zhodnocení průběhu a anamnéze nevracíme, i když se jeví logické, že tento krok je nezbytný pro rozhodování o dalším postupu.
2. Léčba je dynamický proces a nutno zohlednit, ve které fázi léčby se nemocný nachází. Léčbu lze dělit na **1. akutní** s cílem dosažení plné remise a adekvátního fungování, na kterou navazuje pokračovací léčba s cílem zabránit relapsu a přesmyku, a **2. udržovací** (profylaktickou). Léčba udržovací trvá více než 1 rok a začíná s úzdravou (trvání remise minimálně 2 měsíce). Cílem je prevence rozvoje nových epizod.
3. V každé fázi BP by měly být podávány stabilizátory nálady („mood stabilisers“ – MS), minimálně 6 měsíců. V současném pojetí MS zahrnují lithium, valproáty, lamotrigin, v evropských podmínkách karbamazepin a některá atypická antipsychotika (AP). V klinické praxi se můžeme dostat do dvou situací – nemocný je již léčen stabilizátory nálady, nebo přichází bez léčby. Pokud to psychický stav nemocného dovolí, u léčených MS je nejprve na místě optimalizace léčby, tj. kontrola krevních hladin a úprava dávky tak, abychom dosáhli terapeutických hladin. Je známo, že hladiny lithia u mánie by měly být v rozmezí 1,0–1,2 mmol/L. U antiepileptik používáme stejné hladiny, jaké jsou účinné v neurologických indikacích, v akutních fázích se držíme horních hranic, avšak validní údaje o této problematice u BP kupodivu nemáme. U valproátu je popsána rychlá titrace, tj. podávání v dávce 20 mg/kg první tři dny, aby bylo co nejrychleji dosaženo hladin v rozmezí 50–100 mikrogramů/l (14). Optimální hladina karbamazepinu je v rozmezí 5–12 mikrogramů/l. Dávky je vhodné titrovat, vzhledem k autoindukci je nutné dávky po 1–4 týdnech zvýšit (13).
4. Volba léčebného postupu je velmi individuální. Při volbě zvažujeme:
 - závažnost (jedná se o urgentní stav, kdy prioritou je rychlý nástup účinku)

Tabulka 1. Relativní výskyt vedlejších účinků u stabilizátorů nálady

	Li	Karbamazepin	Valproáty	Lamotrigin	Atypická AP
zvýšení hmotnosti	++	+	++	-	+++
kognitivní alterace	+	++	+	-	-
teratogenita	+	+	+	-	-
interakce	-	++	++	- +	+

- stávající a předchozí léčbu (při profylaxi optimalizace hladin, úprava dávky, komplikace?)
 - klinický obraz
 - individuální náchylnost k vedlejším příznakům a jejich snášenlivost
 - ekonomický aspekt
5. Preferujeme volbu, pro jejíž účinnost je dostatek důkazů (kontrolované studie).
 6. Psychoterapie je nedílnou součástí léčby BP ve všech fázích.

Mánie

První volbou jsou nondopaminergní látky (li, val, kar) nebo dopamin blokující látky, tj. antipsychotika (AP). Preferována jsou atypická AP – 5 z nich má dvojité slepé placebem kontrolované studie v monoterapii s adekvátní velikostí (ariprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon). Atypická AP jsou bezpečnější z hlediska neurologických vedlejších účinků a některá jsou dostupná v injekční formě (olanzapin, ziprasidon). V našich českých algoritmech, garantovaných Českou psychiatrickou společností, které jsou ve stadiu finalizace, zůstávají jako první volba i klasická AP již vzhledem ke skutečnosti, že injekční haloperidol zůstává stále zlatým standardem a široce pojeté standardy dávají lékaři i nemocnému širší prostor pro volbu (7). Dále byla realizována řada úspěšných studií s kombinací dopaminergních a nondopaminergních látek. Od kombinace se očekává rychlejší a razantnější nástup účinku, preferujeme je u těžkých mánií (16). Při neúspěchu máme možnost sáhnout ke změně v rámci uvedených možností. Vzhledem k rozdílným mechanismům účinku lze předpokládat, že nemocní nereagující na jednu léčbu budou reagovat na léčbu s odlišným mechanismem účinku.

Léčba bipolární deprese

Algoritmy léčby bipolární deprese jsou nejdynamičtější a nejširší ze všech algoritmů, i když důkazů účinnosti je málo. Aktuální možnosti farmakoterapie zahrnují lithium, z antikonvulziv lamotrigin, AD, atypická AP. Nepochybně se na tom podílí skutečnost, že samostatně začala být zvažována bipolární deprese teprve nedávno.

Pokud máme neléčeného nemocného, stav to dovolí a jedná se o mírnou depresi, je lékem první volby lithium nebo lamotrigin.

Antidepresiva mají svoje opodstatnění u těžších depresí i přes rizika, tj. přesmyk do opačné polarity (hypománie, mánie) a zvýšení frekvence epizod (indukce rychlého cyklování). Preferovány jsou specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI a podávání v kombinaci s MS (7).

I v této indikaci se začínají prosazovat atypická AP. Zatím jsou první volba u psychotické deprese a druhá respektive třetí volba u těžké nepsychotické deprese (8). Metodicky dobře postavené, dvojité slepé úspěšné kontrolované studie na větším počtu nemocných byly provedeny s olanzapinem, kombinací olanzapinu a fluoxetinu a quetiapinem (5, 18). Quetiapin v dávce 300 a 600 mg denně u pacientů s bipolární depresí I nebo II vedl k signifikantně většímu zlepšení než placebo ve všech použitých škálách. Kromě antidepresivního účinku byl prokázán anxiolytický efekt a dobrý účinek na spánek a kvalitu života. Quetiapin byl dobře tolerován a incidence mánie/hypománie se nelišila od placeba.

Udržovací a profylaktická léčba BP

Pro strategii léčby je důležitý typ poslední prodělané epizody a převažující typ epizod (17). Léčebné možnosti zahrnují vše, co bylo úspěšné v akutní fázi. Do popředí více vystupuje individuální náchylnost k vedlejším účinkům a vzájemná spolupráce lékaře, nemocného a jeho nejbližších.

Lithium je účinné v prevenci nových epizod a účinnější v prevenci mánie než deprese. Měli bychom vzít v úvahu, že BP je zatížena vysokou suicidalitou a dlouhodobá léčba lithiem snižuje riziko suicidálního jednání. Pokud zvažujeme vysazení lithia, je nutno ho vysazovat postupně, protože rychlé vysazení vede k vysokému riziku nové epizody. Další možnosti při převažujících manických epizodách nebo poslední manické epizodě je valproát a olanzapin.

V případě, že převažují depresivní epizody nebo je poslední epizoda depresivní, je vhodný lamotrigin. Lamotrigin je účinnější než placebo v prodloužení času do intervence pro jakoukoliv epizodu a pro depresivní epizodu, ne pro manickou. Z těchto výsledků vyplývá, že kombinace lithia a lamotriginu by mohla být u BP optimální (3, 4). Karbamazepin je užíván jako první alternativa u nemocných, kteří nereagovali nebo netolerovali lithium, nebo mají atypický obraz (13). Pokud profylaxe není úspěšná, je možná změna nebo kombinace.

Co nevíme: kdy a zda opustit kombinaci, tj. vysadit AD, resp. AP a zůstat na monoterapii MS?

Vedlejší účinky

Když zohledníme kontraindikace a snášenlivost, kterou obvykle zjistíme v rámci akutního podávání, zůstává určité spektrum vedlejších účinků, které se při dlouhodobé léčbě dostávají do popředí zájmu (tabulka 1).

1. Zvýšení hmotnosti

Je nepochybně středem zájmu s nástupem atypických AP, zvláště ovlivňujících širší spektrum receptorů (MARTA), do indikačních okruhů afektivních poruch. Přírůstek hmotnosti souvisí s řadou dalších metabolických vedlejších účinků, které jsou rizikové i z hlediska mortality.

2. Kognitivní alterace

S vědomím toho, že žijeme v přetechizovaném světě a jsme soustavně vystavováni psychickému tlaku, hrají kognitivní funkce podstatnou roli.

3. Teratogenita

Je známo, že profylaxe by měla začít co nejdříve, tedy u mladých jedinců a mladých žen v reproduktivním věku, které si přejí založit rodinu.

4. Interakce

Dnešní medicína má své zápory. Dokážeme identifikovat řadu chorob a většinu z nich i celkem úspěšně léčit. Pro řadu nemocných se tak prodlužuje délka života. S přibývajícím věkem se stupňuje polymorbidita a polyfarmacie. Řada léků je pak ve vzájemné interakci a někdy ve snaze pomoci můžeme spíše ublížit.

Co nevíme: jaká léčba je pro našeho nemocného optimální? Jaké místo zaujmou atypická AP v léčbě BP? Dokážeme poskytnout nemocnému a jeho rodině kromě farmakoterapie čas, empatii a smysuplné informace? Jak odolávat tlakům včetně ekonomických a zajistit dostupnost optimální léčby většině našich nemocných?

Článek byl připraven s podporou
VZ MSMT 0021622404.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU, Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: eceska@med.muni.cz

Literatura

- Baldassano CF. Illness course, comorbidity, gender, and suicidality in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl 11): 8–11.
- Benazzi F. Mood patterns and classification in bipolar disorder. *Current Opinions in Psychiatry* 2006; 19: 1–8.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo – controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392–400.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, MacFadden W et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
- Češková E, Kašpárek T. Léčba bipolární deprese. *Čes a slov Psychiatrie* 2004; 100: 229–237.
- Češková E. Léčba bipolární poruchy. *Psychiatrie pro praxi* 2005; 6: 172–178.
- Češková E. Novinky v léčbě bipolární deprese. *Psychiatrie pro praxi* 2006; 7: 128–130.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804–808.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press 1990; 1095 p.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
- Hirschfeld RM, Hozer C, Calabrese JR et al. Validity of the Mood Disorder Questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 178–180.
- Hirschfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *International J Neuropsychopharmacology* 2004; 7: 507–522.
- Keck PE, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA: Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 305–308.
- Nierenberg AA, Ostacher MJ, Borrelli DJ et al. The integration of measurement and management for the treatment of bipolar disorder: a STEP-BD model of collaborative care in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 11): 3–7.
- Sachs GS. Implementing evidence-based treatment of manic and mixed episode. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 11): 12–17.
- Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, et al. The Texas Implementation of Medication Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 870–886.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
- Vinaf O. FDK rating scale. *Activ Nerv Super* 1966; 8: 409–411.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429–435.