

ATYPICKÁ ANTIPSYCHOTIKA JAKO STABILIZÁTORY NÁLADY

MUDr. Klára Látalová, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D.

Klinika psychiatrie LF UP a FN, Olomouc

Bipolární afektivní porucha (BAP) je komplexní a závažné duševní onemocnění charakteristické různorodostí symptomů. Léčba BAP využívá širokého spektra farmak, zahrnující lithium, antikonvulziva, antidepresiva, anxiolytika, hypnotika a samozřejmě také typická i atypická antipsychotika. Cílem úspěšné léčby BAP je nejen zvládnutí akutní fáze onemocnění, ale především prevence relapsu, dosažení remise a její dlouhodobé udržení. Atypická antipsychotika jsou, do určité míry, schopna zajistit všechny tyto požadavky. Vykazují účinek antimaničkový, antidepresivní i náladu stabilizující. Optimální lék pro dlouhodobou léčbu BAP zatím nemáme. Atypická antipsychotika představují jednu z nemnoha vhodných alternativ. Přináší benefit tam, kde nemůžeme nebo nechceme použít „klasické“ stabilizátory nálady, a tam, kde dosavadní léčba nebyla úspěšná. Článek podává přehled dostupné literatury o dlouhodobé léčbě BAP atypickými antipsychotiky.

Klíčová slova: terapie, bipolární afektivní porucha, atypická antipsychotika.

ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS LIKE A MOOD STABILISERS

Bipolar affective disorder (BAD) is complex and serious mental disorder characterized by variety of symptoms. Treatment of BAD derive benefit from a wide spectrum of medicaments, inclusive of lithium, anticonvulsants, antidepressants, anxiolytics, hypnotics and, of course, typical and atypical antipsychotics. The aim of successful is not only encompassment of acute phase, but firstly achievement of remission, prevention of relapse and long-time maintenance. Atypical antipsychotics are available realize, to measure, all of these requests. Atypical antipsychotics have antimanic, antidepressive and mood stabilizing effect. We have no optimal medication do long term therapy of BAP in the meantime. Atypical antipsychotics represent from some few acceptable few alternatives. These bring to utility, when we can't or we don't want to use „classical“ mood stabilisers and in the case of previous unsuccessful treatment. This article reviewed available literature on use of atypical antipsychotics in the long-time treatment of BAD.

Key words: therapy, bipolar affective disorder, atypical antipsychotic.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 3: 111–114

Úvod

Základní strategií udržovací a profylaktické léčby je podávání stabilizátorů nálady (SN). Profylaktická léčba začíná úzdravou, to znamená trvání remise minimálně 2 měsíce (10). Byla zvládnuta akutní fáze léčby, nedošlo k relapsu onemocnění a pacient je asymptomatický.

Pacienti jsou SN léčeni dlouhodobě, řádově roky, u nemocných s refrakterním průběhem a hereditární zátěží vyžadujeme užívání celoživotní (1). V současnosti máme k dispozici čtyři stabilizátory nálady: lithium, carbamazepin, valproát/kyselinu valproovou a lamotrigin (12).

Z hlediska účinnosti zlatým standardem stále zůstává lithium (14, 15). Jeho účinnost v dlouhodobé terapii BAP se uvádí mezi 40–60 % (23). Tam, kde lithium pro léčbu nemůžeme nebo nechceme použít (nežádoucí účinky, postižení ledvin, slabá compliance), volíme jiné stabilizátory nálady (4, 6). Atypická antipsychotika jsou v poslední době v centru našeho zájmu a aspirují rovněž na funkci stabilizátoru nálady. Olanzapin je dle nedávných studií ostatními SN lékem první volby profylaktické léčby BAP (29, 32). Další atypická antipsychotika jsou vážnými kandidáty. Ukazuje se, že další z nich (risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol) by mohla být také účinná z hlediska prevence relapsů a udržení dlouhodobé remise onemocnění.

Potřebujeme atypická antipsychotika v prevenci relapsů?

Odpověď na tuto poněkud provokativní otázku dostaneme, jestliže si ozřejmíme, co je při léčbě BAP hlavním cílem. Měla by to být především celková léčba choroby a ne pouze (byť ostražitě) očekávání další ataky. Stručně, neměli bychom se zaměřovat pouze na zvládání jednotlivých fází bez toho, aniž bychom jim předcházeli. Každá další fáze je spojena s rizikem reziduálních příznaků nebo sub-syndromálních stavů, zvyšuje frekvenci dalších fází (16). V poslední době je také často diskutován rozvoj kognitivního deficitu v akutní fázi a jeho perzistence v obdobích následných. V neposlední řadě každá další fáze BAP, ať depresivní či manická, pacienta nesmírně zatěžuje v oblasti sociální, ekonomické, vztahové, pracovní aj.

Z těchto důvodů je nastavení profylaktické léčby velmi podstatné.

Z klinických zkušeností víme, že často ani kombinace „klasických“ SN nebývá dlouhodobě a dostatečně účinná. Zatím nemáme k dispozici ideální SN – vysoce účinný, bezpečný, s minimem nežádoucích nebo vedlejších příznaků. Ani atypická antipsychotika nejsou optimální ve všech směrech, u některých jsou dobře známé nepříznivé metabolické účinky, zvyšování hmotnosti, zvýšení prolaktinémie, prodloužení QT intervalu a další (18).

Na druhé straně dostupná data ukazují, že atypická antipsychotika, zejména jako přídatná medikace k SN, potencují náladu stabilizující efekt, a to v podstatně nižších dávkách než při léčbě schizofrenie (2, 5, 19). Významně tak mohou zvýšit efektivitu profylaxe a stát se prostředkem účinné, a přitom dobře tolerované léčby.

Risperidon

Dlouhodobou účinnost risperidonu v léčbě BAP hodnotilo celkem 5 otevřených studií v kombinaci se stabilizátorem nálady nebo antidepresivem. Náladu stabilizující efekt byl patrný u pacientů se smíšenou fází, depresivní fází a u pacientů s rychlým cyklováním (13, 33, 34, 35). V jedné malé otevřené studii zaznamenali zlepšení 4 z 12 pacientů, zatímco 4 předčasně ukončili sledování v důsledku výskytu vedlejších příznaků nebo v důsledku nedostatečného terapeutického efektu (9). V retrospektivní studii adolescentních pacientů s BAP zlepšoval risperidon manické, agresivní a psychotické symptomy, zejména u těch pacientů, kteří navíc trpěli jiným komorbidním psychickým onemocněním (např. pervazivní vývojovou poruchou, syndromem ADHD – attention-deficit/hyperactivity disorder (28). Zajímavé jsou výsledky šestiměsíční studie, která srovnávala skupinu pacientů s BAP léčených risperidonom se skupinou pacientů léčenou typickými antipsychotiky. Pacienti

v obou skupinách byli v době sledování euthymičtí. U pacientů ve skupině léčených risperidonem se zlepšily kognitivní funkce, adaptabilita a pracovní výkonnost (33).

Olanzapin

Retrospektivní studie sledující dlouhodobou účinnost olanzapinu jako přídatného farmaka u 61 farmakorezistentních pacientů se schizoafektivní nebo bipolární poruchou přinesla poněkud pesimistické výsledky. V této studii 48 % (n = 29) pacientů ukončilo léčbu olanzapinem buď pro nežádoucí účinky, nebo nedostatečný terapeutický efekt, 39 % (n=24) pacientů muselo být během sledování hospitalizováno, pouze u 7 pacientů bylo zaznamenáno klinické zlepšení. Další čtyři kontrolované studie potvrdily účinek olanzapinu v prevenci relapsů. Tyto studie srovnávaly po dobu 12 měsíců olanzapin s placebem, lithiem nebo valproátem a po dobu 18 měsíců kombinaci olanzapin + lithium/valproát versus lithium nebo valproát. Ve dvou z těchto studií olanzapin dosahoval nejlepších výsledků u „čistých“ manických pacientů. Ve všech těchto studiích byl olanzapin účinnější v kombinaci se SN než SN samostatný, a to v oddálení relapsu, ne v jeho výskytu (20, 22, 27, 31).

Klozapin

Účinnost klozapinu v prevenci relapsů dokumentuje devět rozsáhlejších nekontrolovaných studií, množství nekontrolovaných studií s malým souborem pacientů a soubory kazuistik.

Byla publikována jedna 12měsíční kontrolovaná studie (n = 13), která sledovala účinnost klozapinu jako přídatné medikace dřívější léčbě (nejčastěji SN) a potvrdila klinický efekt v potlačení psychotických, manických i depresivních symptomů (30). Tak jako u schizofrenie je klozapin vyhrazen pro léčbu farmakorezistentních pacientů (3, 24).

Quetiapin

Účinnost quetiapinu byla zkoumána v akutní léčbě BP, kde se prokázal klinický efekt především u manických pacientů (8, 11, 25). Quetiapin je indikován pro akutní léčbu manické fáze BD. V nedávné době byla publikována velká, dvojitě slepá studie účinnosti quetiapinu u akutní léčby bipolární deprese (25). V současnosti probíhají studie sledující profylaktickou účinnost quetiapinu v kombinaci s antidepresivem. Na rozdíl od akutních studií údaje o dlouhodobé účinnosti v udržovací léčbě BAP pocházejí téměř výhradně z otevřených studií nebo souboru kazuistik.

Ziprasidon

Profylaktický účinek ziprasidonu při léčbě BAP nebyl dosud sledován. Účinnost v akutní léčbě bipolární mánie byla ověřována dvěma studiemi (17, 26). V obou studiích byla ziprasidon účinnější než placebo. V poslední studii je v antimanickém efektu srovnatelný s haloperidolem. Je předpoklad jeho účinnosti v profylaktické léčbě a je podle recentních algoritmů léčby BAP doporučován jako druhá či třetí volba (16, 29).

Aripiprazol

Byla publikována šestiměsíční placebem kontrolovaná studie, ve které byla ve dvojité slepém pokusu ověřována schopnost aripiprazolu zabránit relapsu mánie u nemocných s bipolární mánií v remisi. Při monoterapii aripiprazolem bylo po půl roce proti placebu signifikantně méně manických relapsů (25 % vs. 43 %, p = 0,013) a současně byla ve skupině na aripiprazolu významně delší doba do vzniku relapsu (21).

Závěr

Atypická antipsychotika rozšiřují možnosti dlouhodobé terapie bipolární afektivní poruchy. Jejich podávání v této indikaci je podpořeno u některých dlouhodobými studiemi, u jiných jejich efektivitu předpokládáme na základě výsledků při léčbě akutních fází BAP. S léčbou klozapinem máme mnohaleté zkušenosti navzdory absenci delších kontrolovaných sledování v této indikaci. I když jsou atypická antipsychotika tak jako jiná farmaka limitována profilem nežádoucích účinků, mohou být pro některé pacienty novou nadějí a prostředkem k vytvoření léčby „šité na míru“.

MUDr. Klára Lálatová, Ph.D.

Klinika psychiatrie LF UP
I. P. Pavlova 6, Olomouc
e-mail: klaralat@centrum.cz

Literatura

- Ahmed Z, Anderson IM. Treatment of bipolar affective disorder in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 55–57.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (suppl): 1–50.
- Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M, Scialappa D, Wines JD Jr, Kolbrener M, Kim JW, Cole JO. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 295–300.
- Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin psychopharmacol* 1999; 14: 339–343.
- Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology* 2003; 166: 315–332.
- Brambilla P, Barale F, Soares JC. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 421–446.
- 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.
- Catapano-Friedman L. Effectiveness of quetiapine in the management of psychotic depression in an adolescent boy with bipolar disorder, mixed, with psychosis. *J Child Adolesc psychopharmacol* 2001; 11: 205–206.
- Coconces C, Delgado P, Shelton MD et al. Risperidon augmentation in rapid-cycling bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5: suppl. 1, 40.
- Česková E, Kašpárek T. Léčba bipolární deprese. *Čes. a Slov. Psychiatrie* 2004; 100: 0229–7.
- Dunayevich E. Quetiapine in the treatment of mania. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 109.
- Ghaemi SN. On defining „mood stabilizer“. *Bipolar Disord* 2001; 3: 154–158.
- Ghaemi SN, Sachs GS. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up. *Int Clin psychopharmacol* 1997; 12: 333–338.
- Goldberg JF, Harrow M, Leon AC. Lithium treatment of bipolar affective disorder under naturalistic followup conditions. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 47–54.
- Guscott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. *Br J psychiatry* 1994; 164: 741–746.

- Hirschfeld RM, Bowden CL, Gittlin MJ, et al. Practice guideline for the patients with bipolar disorder. Second edition. In: American psychiatric association steering committee on practice guidelines: Practice 8. Guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2004: 525–612.
- Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidon in the treatment of acute bipolar mania. A three-week, placebo controlled, double blind, randomized trial. *Am J psychiatry* 2003; 160 (4): 741–748.
- Levine J, Chengappa R, Brar JS, et al. Psychotropic drug prescription pattern among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 120–130.
- McCormack PL, Wiseman LR. Olanzapine. A review of its use in the management of bipolar disorder. *Drugs* 2004; 64: 2709–2726.
- McElroy SL, Frye M, Denicoff K, Altshuler L, Nolen W, Kupka R, Suppes T, Kesk PE Jr, Leverich GS, Kmetz GF, Post RM. Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 1998; 48: 119–122.
- McQuader R, Sanchez R, Marcus R, Carson W, Rollin L, Iwamoto T. Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder in a 26-week trial. *Intneuropsychopharmacol* 2004; 7 (suppl) Abs:160.
- Naderman R, Young C, Valenti AM, Pristach CA, Pato MT, Grace JJ. Olanzapine therapy in treatment-resistant psychotic mood disorders: a long term follow-up study. *J Clin psychiatry* 2001; 62: 509–516.
- Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl med* 1994; 331: 591–598.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder. *Postgrad med Apr Spec* 2000; 1104.
- Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE, Di Giovanni, Hattab H, Ray JB, Bingham CR. Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 728–732.
- Soares JC. Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:183–196.
- D'Souza R, Keks N, Scurrah M. Olanzapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorders: a open prospective study. *Bipolar Disord* 2003; 5, suppl 1: 42–43.

28. D'Souza R, Kingstom C, Scurrah M, Williams J. An open label study of risperidon and sertraline in the treatment of rural patients with bipolar depression. *Bipolar Disord* 2001; 3: 34.
29. 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.
30. Suppes T, Webb A Paul B, et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment – resistant illness and a history of mania. *Am J psychiatry* 1999; 156: 1164–1169.
31. Tohen M, Jacobs TG, Timpe TM, Risser RC, Keeter EL, Chengappa KNR, Seppes TR, Feldman PD, Breier A. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001c; 49: 110–111.
32. Tůma I. Antipsychotika druhé generace v léčbě bipolární afektivní poruchy. *Psychiat. pro Praxi* 2005; 5: 220–224.
33. Vieta E, Gasto C, Colom FF, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001; 67: 213–219.
34. Yatham LN, group at R-C-s. Risperidone and mood stabilizer combination in acute and continuation treatment of mania. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63.
35. Zarate CA Jr, Tohen M. Antipsychotic drug treatment in first episode mania: a 6-month longitudinal study. *J. Clin Psychiatry* 2000; 61: 33–38.