

VALPROÁT V LÉČBĚ BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

MUDr. Pavel Doubek¹, MUDr. Erik Herman^{1,2,3}, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.², doc. MUDr. Ján Praško, CSc.⁴

¹Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Neurologické oddělení Nemocnice Na Františku, Praha

³Psychiatrická ambulance, Praha

⁴Psychiatrické centrum Praha

Valproát je již léta používán jako stabilizátor nálady u pacientů s bipolární afektivní poruchou. Je prokazatelně účinný jak v léčbě manických a smíšených epizod, tak v udržovací a profylaktické léčbě a v léčbě rychlého cyklování epizod bipolární afektivní poruchy. Omezením klinického využití jsou jeho vedlejší nežádoucí účinky, z nichž většina je na dávce závislá.

Klíčová slova: bipolární afektivní porucha, stabilizátor nálady, valproát, gravidita, rychlé cyklování epizod.

VALPROATE IN THERAPY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

Valproate has been used like mood stabilizer in patients with bipolar affective disorder for long time. Valproate is demonstrable effective in therapy of manic, mixed episodes and in maintenance and prophylactic treatment and in rapid cycling bipolar disorder. Clinical use limitations of valproate are mostly dose depend side effects.

Key words: bipolar affective disorder, mood stabilizer, valproate, pregnancy, rapid cycling.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(5): 216–221

Úvod

Kyselina valproová a valproát sodný jsou již mnoho let úspěšně používány jako stabilizátory nálady u pacientů s bipolární afektivní poruchou (BAP). V době výrazného nárůstu počtu farmak, která se snaží prokázat svou účinnost jako stabilizátory nálady, bývají tito zástupci antiepileptik II. generace často neprávem opomíjeni (11, 29).

Nasazování a dávkování

Před nasazením valproátu je nutné se věnovat anamnestickým údajům a speciální pozornost věnovat hepatálním a hematologickým nemocem s poruchami krvácivosti. Nezbytné je provést testy jaterních funkcí a stanovit hematologické hodnoty.

Valproát se hospitalizovaným pacientům začíná podávat většinou v počáteční denní dávce 20–30 mg/kg hmotnosti. Tato dávka je obecně dobře tolerována a může vést k rychlejšímu terapeutickému účinku než pomalejší titrace z nižší počáteční dávky (23). Po dosažení terapeutické hladiny je denní dávka valproátu snížena s cílem udržet hladinu v séru v rozmezí 50–125 µg/ml, respektive 350–700 µmol/l.

U ambulantních pacientů, u starších nemocných nebo u osob, které jsou hypomanické nebo euthymické, může být podávání valproátu zahájeno v nižších dávkách s cílem minimalizovat případné gastrointestinální a neurologické vedlejší příznaky. Většinou se léčba akutní mánie začíná s 250 mg valproátu 3x denně s postupným zvyšováním dávky dle přítomnosti vedlejších účinků. Podle klinické reakce a přítomnosti vedlejších účinků se dávka valproátu titruje se zvýšením o 250 až

500 mg každých několik dnů do dosažení cílové koncentrace v séru mezi 50–125 µg/ml. Maximum denní dávky u dospělé osoby je 60 mg/kg hmotnosti denně. Jakmile dojde ke stabilizaci psychického stavu pacienta a sérové hladiny valproátu, je možné zjednodušit dávkování do dvou i jedné dávky denně.

Preparáty divalproexu (směs kyseliny valproové a valproátu sodného) s prodlouženým vstřebáváním umožňují dávkování jednou denně, biologická dostupnost je asi o 15 % nižší než u běžných preparátů, což obvykle vede k nutnosti zvýšení dávek, tolerance je však lepší. Zkušenosti těchto preparátů u pacientů s bipolární poruchou jsou však zatím limitované.

U pacientů, kteří dlouhodobě užívají valproát, se doporučuje minimálně každých 6 měsíců provést testy jaterních funkcí a krevní obraz, u pacientů, u nichž se nepředpokládá, že by spolehlivě referovali o případných varovných příznacích toxicity, se doporučují tyto testy provádět častěji.

Psychiatr si má být vědom potenciálních interakcí valproátu s jinými léky. Valproát například vytlačuje z vazby léky, které jsou z velké míry vázány na krevní proteiny. Valproát inhibuje prostřednictvím své přednostní glukuronidace metabolismu lamotriginu v játrech, což vede až k dvojnásobnému zvýšení poločasů vylučování lamotriginu. Z tohoto důvodu musí být u pacientů, kteří užívají valproát, snížena dávka podávaného lamotriginu na polovinu.

Vedlejší nežádoucí účinky

Vedlejší nežádoucí účinky při léčbě valproátem lze rozdělit do dvou skupin:

1. **Zřídka se vyskytující idiosynkratické reakce** (hematologické komplikace – útlum kostní dřeně, neutropenie, trombocytopenie, snížení agregability trombocytů, deplece fibrinogenu, agranulocytóza, hemoragická pankreatitida, nezávažná asymptomatická hepatopatie s tranzitní elevací jaterních testů, fatální hepatopatie – zejména u malých dětí).
2. **Častěji se vyskytující vedlejší účinky na dávce závislé**, obvykle na počátku podávání valproátu. U většiny pacientů jsou tranzitní, mírné intenzity, jedná se o gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení, gastrointestinální diskomfort), útlum, iritabilitu, zmatenost, tremor, které v průběhu pokračující léčby nebo po přechodném snížení dávek odeznívají. Prevenci těchto reakcí může být pomalejší titrace léčby, podávání léku po jídle. Závažné kvantitativní poruchy vědomí (sopor, kóma) byly popsány u akutní intoxikace valproátem. Ve vztahu k dávce jsou diskutovány i další dlouhodobější vedlejší účinky léčby valproátem: tremor, váhový přírůstek, úbytek vlasů, teratogenita. Vzhledem k potenciální teratogenitě je stále aktuální suplementace kyselinou listovou v prekoncepčním období a během gravidity, tak jako u některých dalších antiepileptik (karbamazepin, fenytoin, barbituráty) (21, 24). Valproát má široké terapeutické okno, k nechtěnému předávkování dochází zřídka a otravy v suicidálním úmyslu končí méně často letálně než v případě lithia. Na druhou stranu však léčba valproátem může vést ve výjimečných případech k život ohrožujícím vedlejšími účinkům, proto musí být

pacient instruován, aby neodkladně lékaři hlásil již mírné příznaky těchto reakcí.

Gastrointestinální potíže, které jsou spojené s podáváním valproátu, mohou odeznít po snížení dávky, změně preparátu (méně potíží po divalproexu než po kyselině valproové) nebo po podání antagonistů H_2 receptorů (cimetidin). Třes rukou může odeznít po snížení dávky nebo po podání betablokátorů. Mírná, asymptomatická leukopenie (méně než 3000 leukocytů/mm³, méně než 1500/mm³ polymorfonukleárních leukocytů) je většinou reverzibilní po snížení dávky nebo přerušení léčby. Podobně se normalizuje trombocytopenie po snížení dávky nebo přerušení léčby valproátem. Bylo však referováno i o závažných případech trombocytopenie (18).

Souvislost mezi syndromem polycystických ovarií a podáváním valproátu zůstává nejasná (20). V jedné otevřené studii byla nalezena polycystická ovaria nebo hyperandrogenismus u 80 % žen s epilepsií, které byly dlouhodobě léčeny valproátem v nižším věku než 20 let (25). Nicméně v žádné ze studií nebylo zjištěno, zdali byla polycystická ovaria přítomna před počátkem epileptického onemocnění nebo před zahájením léčby valproátem. Navíc se mohou ženy s bipolární poruchou lišit od žen léčených pro epilepsii vzhledem k riziku vzniku polycystických ovarií. Přestože jsou tyto souvislosti nejasné, měl by si psychiatr být vědom možnosti vzniku syndromu polycystických ovarií a hyperandrogenismu u žen léčených valproátem, a tyto pacientky by měly být tomto smyslu blíže sledovány. Někteří autoři popsali u nemocných žen léčených valproátem pro epilepsii úpravu syndromu polycystických ovarií po převedení na lamotrigin (14).

Zřídka může dojít v průběhu léčby valproátem k idiosydratickým vedlejším příznakům pod obrazem ireverzibilního jaterního selhání, hemoragické pankreatitidy a agranulocytózy. Z tohoto důvodu mají být pacienti, kteří jsou léčeni valproátem, instruováni, aby kontaktovali lékaře okamžitě po objevení se příznaků některého z výše uvedených stavů.

Toxicita a předávkování

Valproát má široké terapeutické okno a k nechtěnému předávkování dochází zřídka. Příznaky předávkování zahrnují somnolenci, blokády srdečního rytmu a koma. Bylo referováno i o úmrtích. Předávkování může být léčeno hemodialýzou.

Kombinace s jinými farmaky

V kontrolovaných studiích, sledujících účinnost lithia v kombinaci s antipsychotikem a valproátem s antipsychotikem, bylo zjištěno, že vyšší účinnost

a rychlejší nástup účinku nastává ve výše uvedených kombinacích než při jejich samostatném podávání. Ve všech těchto studiích byli zahrnuti pacienti, kteří byli dlouhodobě léčeni a u kterých byla přítomna epizoda BAP i při profylaxi (breakthrough epizoda) nebo u kterých nedošlo k plné úpravě při monoterapii. Tyto studie zkoumaly kombinace: antipsychotikum s valproátem nebo placebem (31); lithium nebo valproát v kombinaci s olanzapinem nebo placebem (44); lithium nebo valproát v kombinaci s risperidonem nebo placebem (36); lithium, valproát nebo karbamazepin v kombinaci s risperidonem nebo placebem (45). V poslední studii nebyla nalezena kombinace léků účinnější ve skupině léčené karbamazepinem.

Léčba manické epizody

Kyselina valproová a divalproex byly v léčbě mánie studovány ve čtyřech randomizovaných placebem kontrolovaných studiích: dvě ve zkříženém uspořádání (5, 17) a dvě paralelní sledování (3, 34). Ve všech čtyřech studiích byla prokázána signifikantně vyšší účinnost valproátu oproti placebu, s účinností u 48 % až 53 % pacientů. V sekundárních analýzách (40, 41) údajů z rozsáhlejší studie s paralelním uspořádáním bylo zjištěno, že u pacientů, u kterých byly přítomny v průběhu manické fáze výrazné depresivní příznaky, bylo pravděpodobnější, že budou reagovat na léčbu valproátem než na léčbu lithiem. V dalším randomizovaném porovnání byla rovněž nalezena vyšší účinnost valproátu než lithia v léčbě pacientů se smíšenými příznaky (19). V otevřené studii byla nalezena v léčbě mánie stejná účinnost valproátu jako haloperidolu (30). V randomizované kontrolované studii byla nalezena stejná účinnost valproátu jako olanzapinu v léčbě mánie a psychotických příznaků u mánie (46). Ve druhé studii byla nalezena vyšší účinnost olanzapinu než valproátu v průměrném snížení manických příznaků a v poměru pacientů v remisi na konci studie (42).

Léčba rychlého cyklování epizod

Léčba pacientů s rychlým cyklováním epizod je obecně pokládána za obtížnou (10, 15). Důležitým prvním krokem v léčbě těchto nemocných je zhodnotit a léčit průvodní tělesné choroby, které mohou přispívat k rychlému cyklování epizod, jako je hypotyreóza nebo zneužívání alkoholu a drog. K rychlému cyklování epizod může přispívat rovněž podávání antidepresiv, obzvláště tricyklických. Pokud je to možné, doporučuje se jejich vysazení. Zvýšení frekvence cyklování epizod bipolární poruchy nebo provokace hypománie a mánie byla popsána zejména v souvislosti s podáváním antidepresiv (9, 22, 33). Využití grafického deníku

sledujícího výkyvy nálad u pacienta je užitečné ke zjištění případné vazby mezi podávanou medikací a frekvencí cyklování.

Lithium, valproát a karbamazepin

Pacienti s rychlým cyklováním epizod jsou relativně rezistentní k léčbě lithiem a karbamazepinem (2, 10, 13, 32). U 41 pacientů s rychlým cyklováním epizod, kteří byli po dobu 5 let léčeni lithiem, došlo u všech pacientů nejméně k jednomu relapsu epizody bipolární poruchy. U 26 % z těchto pacientů byl nalezen pouze omezený nebo žádný profylaktický efekt léčby lithiem (28). Limitovaná účinnost léčby lithiem u rychle cyklujících pacientů může být zapříčiněna nízkou účinností lithia v léčbě depresivních příznaků, přestože jeho účinnost v léčbě manických příznaků je výrazná (16, 37). Ve studii léčby lithiem nebo divalproexem rychle cyklujících pacientů v průběhu otevřené stabilizační fáze studie bylo zjištěno, že stabilizace nálady nebyla úspěšná, nedošlo k ní především u pacientů, u kterých byla přítomna refrakterní deprese (u 76 % nemocných), než u těch pacientů, kteří měli manickou nebo smíšenou epizodu (u 24 % nemocných) (6, 7). Tyto výsledky tedy napovídají, že:

1. největší efekt má léčba lithiem, valproátem nebo jejich kombinace na manickém pólu rychle cyklující bipolární poruchy;
2. v rychlém cyklování epizod převažují především rekurentní depresivní epizody.

Léčba divalproexem v monoterapii nebo v přidatné terapii byla hodnocena v otevřené studii 107 rychle cyklujících pacientů v období 17 měsíců léčby. Zřetelný efekt byl nalezen u 77 % pacientů, u kterých byly přítomny na počátku studie manické nebo hypomanické příznaky, zatímco do udržovací fáze terapie vstoupilo pouze 38 % pacientů, u kterých na počátku terapie byly přítomny příznaky depresivní (8).

Léčba depresivní epizody

Primárním cílem léčby pacientů s depresivní epizodou bipolární poruchy je dosažení remise příznaků depresivní epizody a návrat na normální hladinu psychosociálního fungování. Sekundárním cílem je zábrana přesmyku do hypomanické nebo manické epizody bipolární poruchy.

Dosud nebyla publikována kontrolovaná data, týkající se užití valproátu v léčbě bipolární deprese. Ve dvojité slepé, randomizované studii bylo hodnoceno 43 pacientů trpících depresivní epizodou bipolární poruchy typu I nebo II, kteří byli léčeni 8 týdnů divalproexem nebo placebem (35). Po 8 týdnech léčby bylo dosaženo u 43 % pacientů

lčených divalproexem zlepšení o 50 % v 16položkové Hamiltonově škále pro hodnocení deprese při absenci hypománie (méně než 10 bodů v Young Mania Rating Scale). Toto zlepšení nastalo u 27 % pacientů léčených placebem, rozdíl nebyl statisticky signifikantní. I když tyto výsledky napovídají, že divalproex může být účinný v léčbě bipolární deprese, je nutné získat další údaje.

Udržovací a profylaktická léčba

Udržovací a profylaktická léčba pacientů s BAP má několik cílů. Jedná se o prevenci relapsu, léčbu subsyndromálních příznaků, snížení rizika suicidia, snížení frekvence cyklování fází, léčbu emoční nestability a zlepšení celkového psychosociálního fungování (12). Udržovací léčba je obecně doporučována již po první prodělané manické epizodě (37), zvláště je-li přítomna pozitivní rodinná anamnéza pro poruchu nálady, respektive pro BAP. Přestože bylo provedeno pouze málo studií pacientů s BAP typu II, udržovací terapie u tohoto typu pacientů se pokládá rovněž za velmi oprávněnou.

Studie hodnotící udržovací terapii jsou obtížnější než studie zkoumající akutní epizodu BAP. Vzhledem k většímu počtu cílů udržovací terapie není jednoduché vybrat jeden z nich za primární kritérium účinnosti terapie. Rovněž vzhledem k riziku plného relapsu poruchy nálady a suicidálního jednání bylo provedeno pouze několik placebem kontrolovaných studií, do nichž byli vzati pacienti spíše s lehčími formami BAP, než jsou viditelné v běžné praxi.

Valproát v monoterapii

Udržovací léčba valproátem byla studována v jedné placebem kontrolované dvojité slepé studii (4) a ve dvou randomizovaných srovnávacích studiích s lithiem (23, 27).

V placebem kontrolované studii nebyl nalezen signifikantní rozdíl v primárním kritériu účinnosti (doba do relapsu jakékoli epizody BAP) mezi pacienty léčenými divalproexem, lithiem a placebem, i když nesignifikantně lepšího výsledku bylo dosaženo v léčbě divalproexem proti lithiu ($p = 0,06$). Divalproex byl nalezen účinnější než placebo vzhledem k počtu pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu (24 % versus 38 %, $p < 0,02$) a vzhledem k předčasnému ukončení studie z důvodu relapsu depresivní epizody (6 % versus 16 %, $p < 0,02$). Předčasné přerušování léčby z důvodu intolerance nebo vedlejších účinků bylo nižší u pacientů léčených valproátem oproti pacientům léčeným lithiem (22 % versus 35 %, $p < 0,03$). V této studii byla nalezena vyšší účinnost u valproátu oproti placebu u podsouboru 149 pacientů, kteří byli léčeni divalproexem z důvodu manické epizody v průběhu

otevřené fáze studie, kdy ukončilo studii z důvodu relapsu jakékoli epizody BAP 29 % pacientů léčených divalproexem a 50 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo ($p < 0,04$).

V 18měsíční otevřené randomizované studii byl zjištěn o 20 % nižší počet relapsů epizod BAP u pacientů léčených valproátem proti pacientům léčeným lithiem (27). V porovnání s pacienty léčenými lithiem došlo u pacientů, kteří byli léčeni valproátem, k méně častému ukončení léčby z důvodu její intolerance nebo neúčinnosti.

V průběhu 1 rok trvající otevřené naturalistické longitudinální studie, ve které byla povolena jakákoli přídatná medikace, byla nalezena srovnatelná účinnost divalproexu a lithia (23). V rozsáhlé otevřené studii udržovací léčby byl divalproex nalezen účinný jak v monoterapii, tak v přídatné terapii k lithiu pacientů s rychlým cyklováním epizod (8). Tyto nálezy potvrzují účinnost a obecně i dobrou toleranci léčby valproátem v udržovací terapii, jejíž účinnost je přinejmenším porovnatelná s lithiem.

Podobně jako u lithia je méně ověřených údajů o adekvátním dávkování valproátu v udržovací léčbě než v léčbě mánie. Obvykle se v udržovací léčbě používají poněkud nižší hladiny valproátu v séru než v léčbě manických pacientů. V průběhu rok trvající studie udržovací léčby divalproexem byla nalezena souvislost mezi vyšší hladinou valproátu v séru a zvýšenou chutí k jídlu, nižším počtem trombocytů a nižším počtem bílých krvinek (4).

Kombinace v terapii

I když většina pacientů s BAP I užívá v udržovací terapii kombinaci alespoň 2 léků, existují pouze 2 placebem kontrolované studie porovnávající kombinaci stabilizátorů nálady s monoterapií.

Při porovnávání účinnosti valproátu proti placebo u pacientů dlouhodobě léčených lithiem bylo zjištěno, že u pacientů, kteří byli léčeni kombinací valproátu a lithia, bylo signifikantně méně relapsů BAP než u pacientů léčených pouze lithiem, nicméně u pacientů léčených kombinací bylo přítomno 2x více vedlejších účinků než u monoterapie (39).

Tohen et al. (42) znovu randomizovali pacienty, kteří byli úspěšně léčeni v akutní fázi léčby pro mánie kombinací olanzapinu a lithia nebo kombinací olanzapinu a valproátu. Jedna skupina pacientů užívala nadále kombinaci olanzapinu a stabilizátoru nálady, druhá skupina užívala pouze lithium nebo valproát. V průběhu 18měsíčního sledování bylo zjištěno, že u pacientů, kteří byli léčeni kombinací olanzapinu a stabilizátoru nálady, došlo k méně relapsům poruchy nálady, nejvýraznější efekt byl v prevenci relapsu manických epizod (u 15 % pacientů v kombinaci, u 35 % v monoterapii), nebyl nalezen signifikantní

rozdíl v prevenci depresivních relapsů, trend byl v prospěch kombinace.

Valproát a gravidita

Teratogeničita: rizikovým obdobím je první trimestr gravidity, při léčbě valproátem jsou nejvýznamnější vrozené vady uzávěru neuronální trubice. Incidence vzniku defektu uzávěru neuronální trubice pod obrazem spina bifida je u valproátu 1–5 %. V běžné populaci je incidence této vady 0,03 %, valproát i ostatní antikonvulziva tedy zvyšují toto riziko minimálně 15x (1). Udává se, že riziko roste s hladinou antikonvulziva v krvi matky a v případech kombinace podávaných antikonvulziv.

Kongenitální anomálie menšího rozsahu jsou relativně časté, nacházejí se u 4–6 % dětí (2x častěji než v běžné populaci), jejichž matky byly léčeny valproátem. Jedná se nejčastěji o kraniofaciální abnormality, hypertelorismus, digitální hypoplázie a orofaciální rozštěpové vady.

Prevencí vzniku vrozených vad souvisejících s podáváním valproátu v graviditě je podávání kyseliny listové už v období před koncepcí a v průběhu celé gravidity v dávce 4–5 mg/den (1). Gravidním ženám užívajícím valproát je doporučován prenatální screening teratogenicity: biochemické testování sérového alfa-fetoproteinu ve 14.–16. týdnu gestace, komplexní strukturální vyšetření ultrazvukem včetně srdce v 16.–20. týdnu gestace, v indikovaných případech amniocentéza (24).

Orgánové dysfunkce a perinatální toxicita: při podávání CBZ na konci gravidity může být u novorozence přítomna přechodná alterace jaterních funkcí pod obrazem hemoragií a benigního ikteru (doporučuje se podávat matce vitamin K od 35. týdne gravidity v dávce 10 mg/den). Rovněž je doporučováno postnatální podání 1 mg vitaminu K1 novorozenci parenterálně (24). U podávání valproátu na konci gravidity může být přítomen postnatální přechodný útlum vigility novorozence (26).

Neurobehaviorální důsledky u dětí, jejichž matky byly léčeny valproátem, nebyly potvrzeny (1).

Kojení: není kontraindikováno, v mateřském mléce se nachází nízká koncentrace valproátu, doporučuje se však kojit s co největším odstupem od požití medikace, střídát s krmením z lahve, sledovat vigilitu dítěte, při vyšší hladině antikonvulziva v krvi kojence dominuje spavost (26).

Závěr

Valproát je účinný v léčbě manických a smíšených epizod BAP. Velmi dobře ovlivňuje zejména impulzivitu, hyperaktivitu a iritabilitu. Valproát je také prokazatelně účinný v udržovací a profylaktické léčbě BAP a v léčbě rychlého cyklování epizod BAP (12). Nejčastějšími na dávce závislými

vedlejšími nežádoucími účinky při podávání valproátu jsou gastrointestinální obtíže a nárůst hmotnosti.

Relativní rizika podávání valproátu i ostatních stabilizátorů nálady v těhotenství vzhledem k jejich teratogenicitě jsou vysoká, absolutní však poměrně nízká. Při dodržení postupů vedoucích k minimalizaci rizika postižení plodu jejich podá-

vání v průběhu gravidity není vyloučeno. Kojení je přijatelné při léčbě matky valproátem, nikoli však lithiem. Slibná se budoucnost jeví nízká teratogenicitou antikonvulziv III. generace v indikaci stabilizátorů nálady (21).

Valproát je neuropsychiatrickým léčivem s velmi širokým klinickým využitím jak v monoterapii, tak v kombinaci s dalšími farmaky.

Podpořeno výzkumným záměrem:

Patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění a její klinická aplikace VZ 0021620816.

MUDr. Pavel Doubek

Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK

Ke Karlovu 11, 120 00 Praha 2

e-mail: doubekpavelmudr@seznam.cz

Literatura

- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592–606.
- Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnell J, Yeh HS. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability. *J Affect Disord* 1994; 32: 201–211.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG (Depakote Mania Study Group). Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918–924.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ (Divalproex Maintenance Study Group). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481–489.
- Brennan MJW, Sandyk R, Borsook D: Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects, in anticonvulsants in affective disorders. Edited by Emrich HM, Okuma T, Muller AA. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984: 56–65.
- Calabrese JR, Bowden CL, DeVeaugh-Geiss J, Earl NL, Gyulai L, Sachs GS, Montgomery P. Lamotrigine demonstrates long-term mood stabilization in manic patients, in 2001 Annual meeting new research program and abstracts. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001, p 110.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD (Lamictal 602 Study Group). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
- Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431–434.
- Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wemicke JF. A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313–322.
- Cole AJ, Scott J, Ferrier IN, Eccleston D. Patterns of treatment resistance in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 121–123.
- Česková E. Nedoceněný valproát? *Čes. a slov. psychiatr.* 2001; 97(2): 64–68.
- Česková E, Herman E, Doubek P, Praško J. Bipolární afektivní porucha. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellešová P. *Psychiatrie – Doporučené postupy psychiatrické péče*. Infopharm 2006, 88–96.
- Denicoff KD, Smith Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470–478.
- Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993; 34: 827–831.
- Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 229–233.
- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders, V: a double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 117–120.
- Emrich HM, von Zerssem D, Kissling W. On a possible role of GABA in mania: therapeutic efficacy of sodium valproate, in GABA and benzodiazepine receptors. Edited by Costa E, Dicharia G, Gessa GL. New York, Raven Press, 1981: 287–296.
- Finsterer J, Pelzt G, Hess B: Severe, isolated thrombocytopenia under polytherapy with carbamazepine and valproate. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 423–426.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108–111.
- Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, Pedersen B, Salas-Puig X, Sauer MV: On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 295–304.
- Herman E, Hovorka J. Stabilizátory nálady v těhotenství. *Psychiatrie* 2001; 5(Suppl. 2): 40–41.
- Himmelhoeh JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910–916.
- Hirschfeld RM, Allen MH, McElroy JP, Keck PE Jr, Russell JM. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 815–818.
- Hovorka J. Epilepsie a protizáchvatová léčba u dívek a žen. *Čes Slov Neurol Neurochir* 63, Suppl. 2000: 1–8.
- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä W. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–1388.
- Krüger S. Bipolar disorder and pregnancy, information for physicians, Desitin., 2000: 3–23.
- Lambert PA, Venaud G. Comparative study of valpromide versus lithium as prophylactic treatment in affective disorders. *Nervure* 1992; 5: 57–65.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 34–35.
- Matička R. Zajímavá „neznámá“ valproová kyselina. *Psychiat. pro Praxi*, 2006; 1: 12–14.
- McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 142–146.
- Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J (European Valproate Mania Study Group). Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195–203.
- Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe S. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 73: 95–96.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549–550.
- Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JL. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62–68.
- Sachs GS, Collins MC. A placebo-controlled trial of divalproex sodium in acute bipolar depression. Program and abstracts of the 40th Annual meeting of the American college of neuropsychopharmacology; December 9–13, 2000; Waikoloa, Hawaii, 55–56.
- Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391–393.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: Medication treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med Special Issue* 2000; 1: 1–104.
- Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL. Response to maintenance therapy in bipolar illness: effect of index episode. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 401–405.
- Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5–13.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1264–1266.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
- 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* 2002; 159: 1011–1017.
- Tohen M, Chengappa NR et al. 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*. 2002; 59: 62–69.
- Tohen MF, Milton DR, Davis AR. Olanzapine versus divalproex for the treatment of acute mania, in congress poster abstracts. Munich, European college of neuropsychopharmacology, 2000.
- Yatham LN. Safety and efficacy of risperidone as combination therapy for the manic phase of bipolar disorder: preliminary findings of a randomized double blind study (RIS-INT-46). *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(suppl 1): S142.
- Zajacka 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.