

Méně obvyklé postupy v léčbě mánie

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Méně obvyklé léčebné postupy u mánie jsou obvykle uváděny v mezinárodních a našich algoritmech léčby jako druhá a další volba. V tomto přehledu jsou detailněji zmiňovány pouze u nás dostupné látky. Patří k nim na prvním místě nová atypická antipsychotika a některé jejich nové lékové formy (tablety paliperidonu a quetiapinu s prodlouženým uvolňováním, dlouhodobě účinné injekce risperidonu) a dlouhou dobu užívaná atypická antipsychotika, která nemají kontrolované studie v této indikaci (amisulprid, klozapin). Dále sem patří látky, které jsou v literatuře uváděny, ale prakticky se u nás téměř nepoužívají (fenytoin, verapamil, nifedipin, tamoxifen a alopurinol).

Klíčová slova: antimanicky působící látky, paliperidon ER, quetiapin ER, risperidon dlouhodobě působící injekce, amisulprid, klozapin, fenytoin, tamoxifen, alopurinol.

The less common therapeutic approaches in the treatment of mania

The less common therapeutic approaches in the treatment of mania are usually mentioned in the international and national guidelines as second or third line treatment. In this review only in Czech Republic available drugs are mentioned in more details. They include undoubtedly new atypical antipsychotic and some their new formulations (paliperidone and quetiapine extended-release, long-acting injection of risperidone) and atypical antipsychotic used for a long time without controlled trials in this indication (amisulpride, clozapine). Further, some drugs, which are cited in the available literature but practically not used in our country are included (phenytoin, verapamil, nifedipine, tamoxifene, allopurinol).

Key words: antimanic drugs, paliperidone ER, quetiapine ER, risperidone long-acting injection, amisulpride, clozapine, phenytoin, tamoxifene, allopurinol.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(2): 49–50

Léčba mánie zůstává výzvou. Řada léčených nereaguje dostatečně na léčbu nebo ji nesnáší. Podávání antipsychotik II. generace (= atypická antipsychotika, AAP) v monoterapii nebo v kombinaci s lithiem a/nebo valproátem je do určité míry limitováno obavami z neurologických vedlejších účinků, rozvoje depresivních příznaků a nonadherencí. Ve srovnání s klasickými antipsychotiky se vyskytují tyto problémy méně často a v menší intenzitě, proto jsou také AAP preferována. Hodnocení účinnosti léčby může být ovlivněno nízkou spolehlivostí a validitou diagnózy (často spočívá diagnostika bipolární poruchy na retrospektivních údajích). Další potíže vyplývají z rozdílné léčby pro manické a depresivní epizody. Lék, jehož účinnost byla prokázána v jakékoliv akutní fázi, by měl být zkoušen při udržovací léčbě. Zpřísňují se kritéria pro registrační studie. Optimální je užití tří větví, tj. zkoušená látka, placebo a aktivní komparátor. Povinnou komponentou v hodnocení efektu léku se stává nejen hodnocení úbytku psychopatologie, ale také obnova normálního fungování. K tomu přistupuje pečlivější sledování nežádoucích účinků včetně laboratorních parametrů.

Standardní postupy zahrnují stabilizátory nálady, AAP, event. jejich kombinace, při závažné bipolární depresi dále antidepressiva v kombinaci se stabilizátory nálady.

Za méně obvyklý postup lze považovat podávání psychofarmak, která nejsou při součas-

ném stavu znalostí uváděna v algoritmech léčby mánie jako první nebo druhá volba.

Nová AAP a jejich nové lékové formy

U nových AAP a některých jejich nových lékových forem je pouze otázkou času, kdy budou dokončeny a publikovány kontrolované studie s dostatečným počtem léčených.

Paliperidon s prodlouženým uvolňováním (paliperidon extended-release, paliperidon ER, v ČR f. o. Invega)

Paliperidon, aktivní metabolit risperidonu, je dostupný pouze ve formě tablet s pomalým uvolňováním. Tato forma na základě specifické technologie (OROS, osmotic controlled-release oral delivery system) dosahuje maximální plazmatické koncentrace po 24 hodinách a fluktuace plazmatických koncentrací při stabilizovaných hladinách je nízká (1). V nejnovějším aktualizovaném přehledu o léčbě manických stavů (2) se uvádí 2 placebem kontrolované studie s monoterapií paliperidonom. První, pozitivní, měla jako další větev kromě placeba aktivní komparátor quetiapin. Ve druhé studii byl prokázán efekt pouze u vyšších dávek paliperidonu (12 mg denně). Paliperidon v kombinaci s lithiem nebo valproátem nebyl významně účinnější než kombinace stabilizátorů nálady s placebem.

Quetiapin s prodlouženým uvolňováním (v ČR f. o. Seroquel Prolong)

Uvedená nová léková forma quetiapinu zajišťuje pomocí osmózy pozvolné uvolňování aktivní látky. Tato forma quetiapinu byla signifikantně účinnější než placebo zatím v jedné publikované kontrolované studii (3).

Dlouhodobě účinkující injekční forma risperidonu (f. o. Risperdal Consta)

U bipolární poruchy podobně jako u schizofrenie hraje nonadherence významnou roli. Proto se vracíme k depotním injekčním formám v sofistikovanější podobě dlouhodobě působících AAP. FDA (Food and Drug Administration) schválila dlouhodobě účinkující injekční risperidon v monoterapii a v kombinaci s lithiem nebo valproátem pro léčbu BAP typu I. Společné algoritmy mezinárodní společnosti pro bipolární poruchu a Kanady (4) uvádějí tuto formu na základě provedených kontrolovaných studií jako jednu z možností první volby (v monoterapii i v kombinaci se stabilizátory nálady). V ČR je bohužel použití Consty vázáno na tvrdá pravidla pojištění.

AAP bez kontrolovaných studií

Lze sem zařadit AAP, která kontrolované studie nemají, avšak jsou v této indikaci užívána. Výrobce nehodlá další studie realizovat (amisulprid, klozapin).

Amisulprid

Fountoulakis a Vieta ve svém přehledu o léčbě bipolární poruchy (5) uvádějí, že důkaz účinnosti amisulpridu v monoterapii spočívá pouze v otevřených studiích. O něco později publikovaná otevřená, randomizovaná studie neprokázala rozdíl mezi kombinací amisulpridu a valproátu a haloperidolu a valproátu (6).

Klozapin

Klozapin je nepochybně lékem, který je účinný u závažných, na léčbu rezistentních psychických poruch jak schizofrenního, tak afektivního okruhu. Podobně jako amisulprid nemá klozapin kontrolované studie u akutní mánie. Řada kazuistik a malých otevřených studií ukazuje na jeho antimanický, mírný antidepresivní a dobrý profylaktický účinek (2, 4, 5, 7).

Zotepin

I toto AAP má pouze otevřené studie (2).

Není nutné se zabývat detailněji AAP, které nejsou u nás zavedeny (asenapin, iloperidon). Z klasických, typických antipsychotik je stále velmi často užíván haloperidol a chlorpromazin, které mají kontrolované studie prokazující jejich účinnost jak v monoterapii, tak v kombinaci se stabilizátory nálady (7).

Ostatní méně obvyklé léčebné postupy

Antikonvulziva

Fenytoin

Antimanické vlastnosti fenytoinu byly prokázány v malé, dvojité slepé, placebem kontrolované studii jako přídatná léčba k haloperidolu (8). Problematické jsou vedlejší účinky, které zahrnují i kognitivní nežádoucí účinky.

Oxcarbazezin

Oxcarbazezin není u nás dostupný. Je lépe snášen a má menší riziko interakcí než karbamazepin, riziko hyponatremie se však zdá být vyšší. Výsledky malých, kontrolovaných studií nebyly konzistentní (4).

Z ostatních antikonvulziv nekontrolované studie ukazují na antimanickou účinnost levetiracetamu a zonisamidu.

Je důležité, že běžně užívaná antikonvulziva s prokázanou antimanickou aktivitou nejsou optimální volbou u žen v reprodukčním věku pro jejich teratogenitu. Také bylo zjištěno v prospek-

tivní observační multicentrické studii u těhotných žen s epilepsií, které braly karbamazepin, lamotrigin, fenytoin nebo valproát v monoterapii, že expozice valproátu byla spojena se zvýšeným rizikem narušené kognitivní funkce dětí při hodnocení ve 3 letech jejich věku (9).

Kalcioví antagonisté

Opět se jedná pouze o otevřené malé studie nebo velmi malé kontrolované, metodicky problematické studie (2). Konkrétně se jedná o nimodipin a verapamil (v ČR např. f.o. Nimotop a Verahexal, Verapamil, Isoptin).

Allopurinol

Allopurinol (v ČR f.o. Purinol) je běžně užíván v léčbě dny. Předběžné údaje ukazují na dysfunkci purinergního systému u bipolární poruchy. Puriny jsou podstatné v energetickém metabolismu. Allopurinol je inhibitor xantin oxidázy a snižuje, kromě jiného, produkci kyseliny močové (konečný produkt purinového metabolismu). Allopurinol byl účinný v otevřených studiích a kazuistikách jako přídatná terapie k antipsychotikům u refrakterní schizofrenie, mánie a agresivního chování a v léčbě mitochondriálních poruch spojených se zvýšenou hladinou oxidačního stresu. V kontrolované studii byla kombinace lithia s allopurinolem významně účinnější než kombinace lithia s placebem (10).

Tamoxifen

Tamoxifen (v ČR f.o. Tamoxifen) je selektivní modulátor estrogenových receptorů, který je užíván v léčbě rakoviny prsu. Byl shledán účinný u akutní mánie, k předpokládanému mechanismu účinku patří inhibice protein kinázy C. Čtyři malé kontrolované studie s tamoxifenem, dvě jako monoterapie a dvě jako přídatná léčba k lithiu nebo valproátu, vedly ke zlepšení manické symptomatiky, avšak počty léčených byly malé (4, 5).

Deplece tryptofanu

Byl popsán pozitivní efekt rychlé tryptofanové deplece pomocí diety bez tryptofanu ve srovnání s placebem (11).

Benzodiazepiny

I když nejsou primárně považovány za stabilizátory nálady, jsou často užívané jako přídatná terapie s účelem zklidnění a zmírnění insomnie a úzkosti. V monoterapii mohou být účinné u hypománie, dostupné studie jsou však převážně otevřené a výsledky nejsou zcela konzistentní. Klonazepam (v ČR f.o. Rivotril) kromě účinku

na GABA A receptory moduluje centrální serotoninový metabolismus. Protože je dostupný v injekční formě, bývá užíván jako přídatná medikace pro zklidnění a sedaci. V metodicky kvalitních studiích v monoterapii zkoušen nebyl. Podobná je situace s lorazepamem, avšak tento preparát není u nás běžně dostupný (5).

Závěrem je nutno zmínit nefarmakologické přístupy, např. elektrokonvulzivní terapie, léčba světlem a repetitivní transkraniální magnetická rezonance (2).

Podpořeno VZ MŠ ČR MSM0021622404

Literatura

1. Conley R, Gusta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1879–1892.
2. Grunze H, Vieta E, Goodwin G, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 85–116.
3. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, et al. Effectiveness of extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(Suppl. 1): 184.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225–255.
5. Fountoulakis K, Vieta E. Treatment of bipolar disorder. A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacology* 2008; 11: 999–1029.
6. Thomas P, Vieta E. for the SOLEMANIA study group 2008. Amisulpride plus valproate vs. haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients. A multicenter, open label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1–12.
7. Češková E, Herman E, Doubek P, Praško J. Bipolární afektivní porucha. In Raboch J, Anders M, Praško J, Kellerová P. Psychiatrie. Doporučené postupy léčby v psychiatrické péči II. Praha: Infopharm 2006; 88–96.
8. Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Phenytoin as antimanic anticonvulsant. A controlled study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 463–465.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597–1605.
10. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1237–1245.
11. Young SN. Rapid tryptophan depletion as a treatment for acute mania: safety and mechanism of the therapeutic effect. *Bipolar Disord* 2009; 11: 557–558.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceskova@fnbrno.cz

