

Profylaktická liečba bipolárnej afektívnej poruchy

MUDr. Dagmar Breznoščáková

1. Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

Profylaktická liečba bipolárnej afektívnej poruchy (BAP) je snáď najkomplikovanejšou v rámci liečby BAP a neoficiálne môže byť rok 2009 nazvaný rokom „odporúčaní pre BAP“. Profylaktická liečba by v zásade po zvládnutí akútneho stavu mala trvať minimálne dva roky a u rizikového pacienta viac ako päť rokov. Dnes máme k dispozícii rôzne odporúčania pre profylaktickú liečbu BAP (BAP, TMAP-BDA, NICE, APA, CANMAT), ale medzi najakceptovanejšiu psychofarmakologickú liečbu (A) patrí liečba: lítium, olanzapínom, valproátom, quetiapínom v monoterapii alebo v rôznych kombináciách či augmentačne spolu s psychosociálnou intervenciou (psychoedukácia + kognitívno-behaviorálna či interpersonálna psychoterapia), pričom vždy treba mať na mysli pomer rizika a benefitu pre pacienta.

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, profylaxia/tymoprofylaxia, dlhodobá liečba, odporúčania, psychofarmakologická liečba, psychosociálna intervencia.

Long-term treatment of bipolar disorder

Long-term treatment BD is the most complicated in treatment BD and may be the year 2009 allegedly called the „bipolar Guidelines Year“. Maintenance treatment after treatment acute fase has been two years minimally and five years in patient with higher risk. Today we have rather guidelines for long-term treatment BD (BAP, TMAP-BDA, NICE, APA, CANMAT) but among the most accepted psychopharmacological treatment (A) belong: lithium, olanzapine, divalproex, quetiapine in monotherapy or in rather combinations with psychosocial intervention (psychoeducation + cognitive-behavioral psychotherapy or interpersonal psychotherapy) in respect of profit and risk for patient.

Key words: bipolar disorder, profylaxion/thymoprofylaxion, long-term treatment, guidelines, psychopharmacological treatment, psychosocial intervention.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 87–89

Úvod

Udržiavacia a profylaktická liečba u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (BAP) má niekoľko cieľov. Ide o prevenciu relapsu, liečbu subsyndromálnych príznakov, zníženie rizika suicídia a vôbec mortality, zníženie frekvencie cyklovania fáz, liečbu emočnej nestability a zlepšenie celkového psychosociálneho fungovania. Rozhodnutie odporučiť udržiavaciu/profylaktickú liečbu závisí ako od intenzity a frekvencie epizód, tak od možného psychosociálneho dopadu potenciálnych ďalších epizód a je potrebné do celkového priebehu liečby zakomponovať aj postoje pacienta a jeho rodiny. Udržiavacia liečba je všeobecne odporúčaná už po prvej prekonanej manickej epizóde, zvlášť, ak je prítomná pozitívna rodinná anamnéza pre poruchu nálady, resp. pre BAP. Napriek tomu, že bolo uskutočnených iba málo štúdií u pacientov s BAP II, udržiavacia liečba u týchto pacientov sa pokladá za rovnako oprávnenú s podobnými kritériami ako pri BAP I (pozitívna rodinná anamnéza pre poruchu nálady, BAP, epizódy porúch nálady v anamnéze).

Štúdie hodnotiace udržiavaciu terapiu sú náročnejšie realizovateľné ako štúdie skúmajúce akútnu epizódu bipolárnej afektív-

nej poruchy. Vzhľadom na väčší počet cieľov udržiavacej terapie nie je jednoduché vybrať jeden z nich za primárne kritérium účinnosti terapie. Rovnako vzhľadom na riziko plného relapsu poruchy nálady a suicídneho správania bolo realizovaných iba niekoľko placebom kontrolovaných štúdií, do ktorých boli zaradení pacienti skôr s ľahšími formami BAP, než aké sa vyskytujú bežne v praxi, čo ešte viac komplikuje celú situáciu.

Dlhodobá liečba by mala pokračovať minimálne dva roky po takejto epizóde BAP a viac ako päť rokov, ak sú u pacienta prítomné rizikové faktory pre vznik relapsu, ako anamnéza častých relapsov alebo závažná psychotická epizóda, komorbidity abúzu, stresujúce životné udalosti či slabá sociálna podpora.

Súčasná možnosť – odporúčania v rámci profylaktickej liečby BAP

BAP – Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology (2004)

Diagnóza: po zvládnutí akútnej fázy – eutýmia.

Komunikácia: ponúknuť edukáciu a informácie týkajúce sa dôležitosti adherencie.

Liečba: 1. Ak prevažovali manické epizódy – predovšetkým antimanicky účinné psychofarmaká – lítium, valproát, olanzapín; druhá línia – karbamazepín, liečba rýchleho cyklovania. 2. Ak prevažovala depresia – lamotrigin, druhá línia – lítium, liečba rýchleho cyklovania. Pre oba prípady pri neúspechu liečby: kombinovaná liečba + KBT psychoterapia.

Kľúčové body:

- lítium a olanzapín zabraňujú relapsu mánie, ale sú relatívne menej efektívne, čo sa týka depresie,
- lamotrigin je viac efektívny pri depresii ako pri máni v profylaktickej liečbe,
- lítium redukuje riziko suicídia,
- valproát môže byť efektívnejší ako lítium v prevencii relapsov, ale karbamazepín je menej efektívny ako lítium,
- ak hrozí vysoké riziko relapsu v zmysle depresie, použijeme antidepresívum účinné v akútnej fáze v kombinácii s psychofarmakom vykazujúcim antimanický efekt,
- vysadenie profylaktickej liečby nie je indikované, ak máme poruchu pod dobrou klinickou kontrolou,

- nie je jednoduché rozhodnúť či (ne)pozastaviť liečbu počas gravidity – rozhodnutie by malo vychádzať z klinickej skúsenosti a predchádzajúcej úspešnosti liečby (1).

APA guidelines (2002)

Zásadne je pacientom odporúčané pokračovať v liečbe po zvládnutí akútnej epizódy. Ako prvá voľba v dlhodobej liečbe je odporúčané lítium alebo divalproex (18). Lamotrigín, karbamazepín či oxkarbamazepín sú možnými alternatívami najmä vtedy, ak už predtým bola s týmto farmakom u pacienta pozitívna skúsenosť. Súčasne odporúčané atypické antipsychotiká sú vhodné najmä vtedy, ak sú u pacienta prítomné perzistentne pretrvávajúce psychotické príznaky alebo aj ako profylaxia. Antidepresíva sú možnou alternatívou len na nevyhnuté zvládnutie hroziaceho ťažšieho relapsu v zmysle depresie a ECT je vhodnou voľbou najmä u pacientov, ktorí mali počas akútnej liečby dobrú skúsenosť. Psychosociálna intervencia, ako interpersonálna terapia (IT) a kognitívno-behaviorálna terapia (KBT), sú vysoko odporúčané súčasne na psychofarmakologickú liečbu najmä u pacientov s prevažujúcimi bipolárnymi depresívnymi fázami (2). Up-datovaná verzia by mala byť čoskoro k dispozícii.

Veľmi podobné sú aj Texaské algoritmy pre liečbu BAP v rámci profylaktickej liečby (3).

Profylaktická liečba BAP (podľa CANMAT 2007, APA 2002, NICE 2006, BAP 2004)

Terapeutické možnosti 1. línie: lítium – olanzapín – kys. valproová – lamotrigín (lamotrigín len pri priebehu s depresívnymi a hypomanickými epizodami, podľa NICE nie je liekom 1. voľby).

Terapeutické možnosti 2. línie (CANMAT, APA): lítium + valproát, lítium alebo valproát + olanzapín/risperidón/quetiapín/aripirazol/ziprazidón, olanzapín + fluoxetín, lítium + SSRI/bupropión/LAM, lítium + risperidón/quetiapín, karbamazepín, lítium + karbamazepín.

Terapeutické možnosti 3. línie (CANMAT): augmentácia klozapínom, ECT, topiramátom, gabapentínom, omega-3MK, fenytoínom (tabuľka 1) (4, 5).

Profylaktická liečba podľa NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence) guidelines pre BAP (2006) (6)

Kľúčové priority v praxi:

- valproát – nevhodný pre fertillné ženy.
- voľba lítia, olanzapínu či valproátu závisí od predchádzajúcej responzie na liečbu, pomeru a priebehu depresívnych a manických fáz, od rizikových faktorov v súvislosti so somatickým stavom od pohlavia a kognitívneho stavu (MMSE).

Možné odporúčané kombinácie sú:

- lítium + olanzapín, olanzapín + valproát, lítium + valproát – zväžiť pomer rizika a zisku.
- kombinácia s lamotrigínom či karbamazepínom.

CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 (9))

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo viac ako 460 pacientov, sa zistilo, že viac adherentní (spolupracujúci) boli pacienti kaukazskej rasy a spoň stredoškolským vzdelaním (69 %) oproti pacientom nie kaukazskej rasy a s nižším, základným vzdelaním (34 %) (10). Počas štúdie STEP-BD sa zistilo, že reziduálna depresívna či manická symptomatika priamo súvisela s počtom dní predchádzajúcej elevovanej nálady, ktorá vyústila do manickej, hypomanickej či zmiešanej epizódy, pričom anamnéza rýchleho cyklovania bola spojená s vyšším rizikom budúcej rekurencie (11). Podobne údaje z dlhotrvajúcej štúdie NIMH-CDS zahŕňajúcej 223 pacientov s BAP I alebo II potvrdili, že pacienti s reziduálnou afektívnou symptomatikou mali trojnásobne vyššie riziko rekurencie v porovnaní s pacientmi s asymptomatickým priebehom. Anamnéza troch či viacerých afektívnych epizód bola tiež signifikantným prediktorom rekurencie (12). Tiež napríklad prestavenie liečby po dobre nastavenej akútnej liečbe vedie k zhoršeniu stavu počas udržiavacej liečby. V post hoc analýze 12-mesačnej štúdie s divalproexom nasadenom v akútnej fáze liečby viedla zámena za lítium či placebo k jednoznačnému zhoršeniu stavu (13).

Psychosociálna intervencia v profylaktickej liečbe BAP

V systematickom review 6 RCT sa potvrdilo, že KBT a skupinová psychoedukácia boli výrazným benefitom spolu s psychofarmakologickou profylaktickou liečbou (14). V 6-mesačnej RCT s 52 pacientmi s BAP I či II sa potvrdila účinnosť kognitívnej terapie v porovnaní iba s užitím psychofarmakologickej liečby (lítium či divalproex). Prídavná kognitívna terapia bola spojená s menej závažnou depresívnou symptomatikou, celkovo menším počtom dysfunkcií a dlhším časom do relapsu v zmysle depresie (15). V niekoľkých štúdiách sa potvrdilo, že ako skupinová psychoedukácia (aspoň 6 sedení), tak aj psychoterapia (skupinová aj individuálna) významne prispeli k predĺženiu remisie či bezpríznakového obdobia (psychoedukácia je z farmakoekonomického hľadiska výhodnejšia) (16).

Tabuľka 2. CANMAT 2009

prvá línia	lítium, lamotrigín (limitovaná účinnosť v prevencii mánie), divalproát, olanzapín, quetiapín, Li či divalproát + quetiapín, risperidón LAI, aripirazol (najmä mánia), prídavne ziprazidón
druhá línia	karbamazepín, lítium + divalproát + karbamazepín, lítium či divalproát + olanzapín, lítium + risperidón LAI, lítium + lamotrigín, olanzapín + fluoxetín
tretia línia	prídátne fenytoín, prídátne klozapín, ECT, prídátne topiramát, prídátne omega-3-NMK, prídátne gabapentín
neodporúčené	flupentixol, gabapentín, topiramát, antidepresíva

Psychofarmakologická profylaktická liečba

V porovnaní s predchádzajúcimi odporúčaniami sme získali dôkazy pre prvolíniové použitie quetiapínu v monoterapii a prídavnej liečbe pre prevenciu manických a depresívnych epizód, aripirazolu v monoterapii pre prevenciu manických epizód ako aj risperidónu LAI v monoterapii aj prídavnej liečbe, ako aj pre prídavnú liečbu ziprazidónom na prevenciu výkyvov nálady (tabuľka 2). Výsledky zo štúdie BALANCE ukazujú, že kombinácia valproátu a lítia je efektívnejšia v prevencii relapsov u pacientov s BAP oproti použitiu valproátu iba samostatne (približne 41 % benefit) (19).

Profylaktická liečba počas gravidity

Z dvoch prospektívnych štúdií (N1 = 89 a N2 = 26) vyplýva, že lamotrigín je najvhodnejší pre dlhodobejšiu liečbu v gravidite, predovšetkým

Tabuľka 1. Terapeutické možnosti 3. línie

	Udržiavacia liečba
lítium	áno/prevažne manická fáza
kys. valproová	áno/prevažne manická fáza
lamotrigín	áno/prevažne depresívna fáza
olanzapín	áno/prevažne manická fáza
quetiapín	áno
depotný risperidón	áno
aripirazol	áno/prevažne manická fáza

Abstrahované z CANMAT 2007, APA 2002, NICE 2006, BAP 2004.

u žien, u ktorých je vysoké riziko relapsu v zmysle depresie, keďže sa ukázalo, že väčšina rekurencií bola v zmysle depresívnych alebo zmiešaných stavov (17).

Profylaktická liečba u detí a adolescentov s BAP

Tabuľka 3. Profylaktická liečba u detí a adolescentov s BAP

Psychofarmakum	Úroveň dôkazov
Lítium	2
Antikonvulzíva	
Divalproex	2
Oxkarbamazepín	2
Atypické antipsychotiká	
Olanzapín	2
Quetiapín	2
Ziprazidón	2
Risperidón	2*
Aripiprazol	2
Kombinovaná liečba	
Prídajte lítium	4
Prídajte lamotrigín	3 (depresia)
Olanzapín/risperidón+Li/divalproex	3/4
Quetiapín + divalproex	2
ECT	3

Záver

Z výsledkov rôznych štúdií vyplýva, že k najvhodnejšej profylaktickej liečbe patrí pri prevahe manických epizód lítium, olanzapín, valproát (karbamazepín), quetiapín, pri prevahe depresívnych epizód olanzapín + fluoxetín, lamotrigín, valproát, quetiapín (podľa starších zdrojov aj lítium), ale podľa starších zdrojov (7, 8) je použitie valproátu vhodné skôr na profylaxiu manických a zmiešaných epizód. Karbamazepín v terapeu-

tických algoritmoch pre množstvo nežiaducich účinkov a farmakologických interakcií nefiguruje ako liek 1. voľby. Ideálny stabilizátor nálady by mal byť v prvom rade účinný (dostatočne) v liečbe akútnej epizódy mánie, depresie a tiež pri ich dlhodobej profylaxii. Zatiaľ asi taký neexistuje (buď sú tymostabilizátory efektívne pre jeden pól a menej pre druhý alebo menej efektívne v profylaxii, resp. akútnej afektívnej epizóde).

V súčasnosti z jednotlivých odporúčaní vyplývajú rozdielne postoje týkajúce sa kombinácie antidepresíva a tymostabilizátora v profylaktickej liečbe BAP. Na jednej strane sa odporúča antidepresívum po odznení depresívnej epizódy vysadiť a v profylaktickej liečbe ponechať iba tymostabilizátor (2, 3, 4), pričom „podporujúcimi faktormi“ pre takéto riešenie sú: BAP- I, plné remisie bez reziduálnej depresívnej symptomatiky, časté mánie alebo ich prevaha a rýchle cykly v anamnéze. Na druhej strane je zmysluplná aj kombinácia bezpečného antidepresíva s tymostabilizátorom (ale nie lamotrigín, pretože nemá preukázanú dostatočnú schopnosť v profylaxii manických stavov), ale nie ako 1. voľba (1, 2, 3, 4), pričom faktormi „za“ sú: reziduálne symptómy, časté depresívne epizódy a výrazná prevaha depresívnych epizód nad manickými.

Literatúra

1. Goodwin G, Sachs G. Fast Facts-Bipolar Disorder. Health Press Limited, Oxford UK 2004; 71–86.
2. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of Patients with Bipolar Disorder (Revision). Am J Psychiatry 2002; 159: 1–50.
3. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual. Suppes T. et al. Bipolar Disorder Clinician's Manual, update 2007; 17–22.
4. Yatham L, Kennedy SH. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord 2006; 8: 721–739.
5. Amsterdam J, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression – lack of manic induction. J Affect Disord 2005; 87: 121–130.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults and adolescents, in primary and secondary care. London UK 2006.

7. Walden J, Grunze H. Bipolar Affective Disorders. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 2004: 52–57.

8. Calabrese JR et al. Treatment of bipolar disorder. BMJ. 2000; 25, 321(7272): 1302–1303.

9. Yatham LN, Kennedy SH et al. CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) - guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord 2009; 11: 225–255.

10. Perlis RH, Ostacher MJ et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry 2008; 163: 217–224.

11. Schneck CD, Miklowitz DJ et al. The prospective course of rapid cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. Am J Psychiatry 2008; 165: 370–377.

12. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 386–394.

13. McElroy SL, Bowden CL et al. Relationship of open acute mania treatment to blinded maintenance outcome in bipolar disorder. J Affect Disord 2008; 107: 127–133.

14. Beynon S, Soares-Weiser K et al. Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. Br J Psychiatry 2008; 192: 5–11.

15. Williams JM, Alatiq Y et al. Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. J Affect Disord 2008; 107: 275–279.

16. Miklowitz DJ, Otto MW et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 419–226.

17. Food and Drug Administration. Information for Health-care professionals. Lamotrigine (marketed as Lamictal). Jan 31 2008. Available at: <http://www.fda.gov/CDER/drug/InfoSheets/HCP/llamotrigineHCP.htm>. Accessed Jan 24, 2009>.

18. Pálová E. Antikonvulzíva v liečbe manickej fázy bipolárnej afektívnej poruchy. Psychiatria 2004; 11(1): 9–13.

19. Geddes JR et al. Lithium plus valproate more likely than valproate alone to prevent relapse in bipolar disorder. The Lancet 2009; 12: 354–368.

20. Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorder, pt1: treatment of bipolar depression. World J of Biol Psychiatry 2002; 3: 115–124.

MUDr. Dagmar Breznosčáková

1. PK LF UPJŠ a FNLP

Tr. SNP 1, 040 01 Košice

dagmar.breznoscakova@upjs.sk



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
č e r s t v á k á v a