

Bipolární porucha – minimum pro farmaceuty

Eva Češková

¹CEITEC-MU, Brno

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF University Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Bipolární afektivní porucha (BAP) je závažné, převážně rekurentní, multifaktoriální onemocnění s celoživotní prevalencí 1–2 %. Lithium s jeho antimanickým, antidepresivním, antisuicidálním, profylaktickým a neuroprotektivním efektem zůstává základní léčbou. První volba u akutní mánie zahrnuje lithium, valproát a některá antipsychotika 2. generace v monoterapii nebo v kombinaci se stabilizátory nálady. Jako první volba v léčbě bipolární deprese zůstává monoterapie lithiem, lamotriginem a quetiapinem, dále kombinace olanzapinu se specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo kombinace lithium/valproát a SSRI/bupropion. Podávání antidepresiv je nadále kontroverzní. Při udržovací léčbě je volba dána typem iniciální, resp. převažujících fází. Velmi důležitá je snášenlivost a bezpečnost. Nové léčebné možnosti otvírá znalost neurobiologie onemocnění.

Klíčová slova: bipolární porucha, neurobiologie, doporučené postupy léčby, lithium.

Bipolar disorder – a minimum for pharmacists

Bipolar disorder (BD) is a severe, mainly recurrent, multifactorial mental illness. Lithium with its antimanic, antidepressive, antisuicidal, prophylactic and neuroprotective properties has remained a major treatment of BD. In acute mania lithium, valproate, and several atypical antipsychotics in the monotherapy or combination with mood stabilizers are first-line treatments. For the management of bipolar depression, lithium, lamotrigine, and quetiapine monotherapy, as well as olanzapine plus selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), and lithium or valproate plus SSRI/bupropion remain first-line options. Still, the use of antidepressants is controversial. For maintenance treatment the choice between given possibilities is guided by the first phase or prevailing phases in long-term course. The tolerability and safety are becoming very important issues. New therapeutic possibility will be given by understanding of neurobiology.

Key words: bipolar disorder, neurobiology, treatment guideline, lithium.

Prakt. lékař. 2015; 11(2): 61–63

Definice a epidemiologie BP

Bipolární afektivní porucha (BAP) je závažné, celoživotní, převážně rekurentní onemocnění. Je charakterizováno střídáním manických, depresivních a smíšených epizod. Ve starší klasifikaci byla BAP nazývána maniodepresivitou. U nás užívaná Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN 10) zahrnuje 8 podtypů, tj. hypománii, mánii a mánii s psychotickými příznaky, dále středně těžkou nebo lehkou depresi, těžkou depresi a těžkou depresi s psychotickými příznaky, smíšenou epizodu a remisi (období bez příznaků). V současné době je prosazováno také dělení na BAP typu I (střídání manických a depresivních epizod) a typu II (střídání pouze hypomanických a depresivních epizod) (1).

Celoživotní prevalence je 1–2 %. BAP je spojena s vysokou komorbiditou (psychickou i tělesnou), s vysokou mortalitou (převážně na kardiovaskulární onemocnění) a s částečně přetrvávající kognitivní dysfunkcí. Nejčastější somatickou komorbiditou je diabetes typu 2 s výskytem třikrát vyšším než v normální populaci (2). Abnormity glukózového metabolismu se vyskytují i u neléčených, nově diagnostikovaných nemocných, což ukazuje na možné společné pa-

tofyziologické faktory (3). Velmi častý je abúzus návykových látek, v našich podmínkách hlavně alkoholu a kanabisu. U 25 % nemocných se vyskytnou symptomy před dosažením 20 roků, ženy i muži jsou postiženy stejně. Nepochybně je výskyt BAP vyšší u potomků rodičů s BAP, vyšší je také výskyt jiných afektivních poruch včetně depresivní poruchy. Totéž se týká v menší míře příbuzných prvního a druhého stupně.

Etiopatogeneze

Vulnerabilita (daná vývojovými odchylkami) vede k odlišným vlastnostem neurálních okruhů (síti) a v interakci se zevními faktory vede ke změnám v chemizmu mozku, které se projevují příznaky BAP. Dle zobrazovacích metod mozku je nejvíce konzistentní nález subkortikálních hyperintenzit bílé hmoty mozkové, méně konzistentně nacházíme snížení objemu některých mozkových struktur (amygdala, hipokampus), za které je zřejmě zodpovědné snížení počtu neuronů a glie. V regulaci nálady jsou důležité dva neuroanatomické okruhy, limbicko-thalamo-kortikální a limbicko-striato-palido-kortikální. Funkční změny se objevují hlavně v oblasti prefrontálního kortexu a kortexu

předního cingula a striáta. Změny chemizmu mozku se týkají hlavně monoaminů (serotonin, noradrenalin, dopamin) a glutamátu. Po uvolnění neurotransmiterů do synaptické šterbiny a jejich vazbě na receptory dochází k intracelulárnímu přenosu, následné genové transkripci a tvorbě příslušných proteinů. U BAP je popisována porucha kaskády řady sekundárních posílů. Polymorfismus řady genů je spojován s BAP i schizofrenií, specifický gen pro rozvoj BAP není znám (4).

Klinický obraz a diferenciální diagnóza

V celkovém obraze převažují depresivní příznaky, nemocní stráví třikrát delší čas v depresi než v mánii. Depresivní epizoda u BAP (= bipolární deprese) se podobá depresivní epizodě u periodické depresivní poruchy, mává však určité odlišnosti. Základní příznaky jsou tvořeny triádou: depresivní nálada (abnormní vzhledem k jedinci, trvající déle než 2 týdny po většinu dne), ztráta zájmů a potěšení, pokles energie a únavnost. K dalším příznakům patří: ztráta sebedůvěry, výčitky a pocity viny, myšlenky na smrt nebo sebevraždu, které mohou

vyústit až v její realizaci, nesoustředivost a nerozhodnost, změna psychomotoriky od extrémního zpomalení až po výrazný neklid spojený s vnitřní tenzí, poruchy spánku (nejčastěji nespavost), porucha chuti k jídlu (nejčastěji nechutenství) s odpovídajícími váhovými změnami. Závažnost je dána počtem příznaků, v klinické praxi spíše rizikem suicidálního jednání a neschopností zvládat aktivity všedního dne. Pro bipolární depresi spíše svědčí pozitivní rodinná anamnéza pro BAP, časný začátek, u žen vznik po porodu, psychotický obraz, výrazný psychomotorický útlum nebo atypické rysy (obrácené vegetativní příznaky – tj. nadměrná spavost, přejídání), přítomnost smíšených fází (během deprese přítomná iritabilita, hostilita, psychomotorická excitace), ztráta účinnosti antidepresiv po počáteční dobré reakci a tendence k chronicitě.

Mánie a hypománie tvoří klinický protipól. Hypománie je charakterizována mírně nadnesenou náladou trvající minimálně čtyři po sobě jdoucí dny, zvýšenou energií, aktivitou, hovorností, familiárností, pocitem vysoké fyzické a duševní výkonnosti, sníženou potřebou spánku. U mánie jsou uvedené příznaky vystupňovány. K projevům patří zvýšená nálada až vzrušení trvající déle než 1 týden, myšlenkový trysk, zvýšené sebevědomí, velikášství, ztráta sociálních zábrán s důsledkem riskantního jednání (utrácení, škodlivé užívání alkoholu, promiskuita). Velikášství může dosahovat charakteru bludu (= nevývratné mylné přesvědčení bizarního obsahu, ovlivňující jednání). V tomto případě se jedná o psychotickou mánii. Při smíšené epizodě je přítomna současně symptomatologie depresivní a manické 1).

Většina nemocných vyhledá pomoc pro depresi. Důležité je odlišení bipolární deprese od rekurentní depresivní poruchy, protože základní léčbou rekurentní depresivní poruchy jsou antidepresiva, naproti tomu u BAP v kterékoliv fázi stabilizátory nálady. Podávání antidepresiv u BAP může vést k přesmyku do hypomanické nebo manické fáze a navodit rychlé cyklování. Dále bývá problematická diagnóza BAP typu II, u které se hypomanické epizody často objevují po podávání antidepresiv a zůstávají nedagnostikovány se všemi neblahými důsledky. Na příznaky hypománie je nutné se cíleně ptát. Je možné také použít screeningové dotazníky (Mood Disorder Questionnaire) (5).

Nejistota v odlišení psychotických forem BAP od schizofrenní nebo schizoafektivní poruchy nemusí vést k odkladu terapeutické intervence, protože u obou jsou lékem volby antipsychotika. Ve vyšším věku se setkáváme s rozvojem afektiv-

ních příznaků (hlavně manického syndromu) na bázi neurologických onemocnění. Pro odlišení specifické poruchy osobnosti (hlavně hraniční osobnosti) je důležitá dynamika onemocnění a intenzita příznaků. Afektivní příznaky se mohou rozvinout při léčbě některými látkami, např. steroidy.

Základní vyšetření spočívá v anamnéze, objektivní anamnéze od příbuzných a zhodnocení psychického stavu, tělesném vyšetření včetně stanovení základních tělesných funkcí (krevní tlak, puls, hmotnost) a základním laboratorním vyšetřením zahrnujícím také vyšetření hormonů štítné žlázy. Neuropsychologické vyšetření indikujeme při podezření na přetrvávající kognitivní deficit.

Léčba a její fáze

léčba akutní s cílem dosažení plné remise (úplného odstranění příznaků) a adekvátního fungování. Na akutní léčbu navazuje pokračovací léčba s cílem zabránit relapsu a přesmyku, doporučená délka je minimálně 6 měsíců po odeznění příznaků (přetrvávající příznaky mezi epizodami jsou spojeny až se čtyřikrát větším rizikem recidiv), u většiny nemocných je nezbytná dlouhodobá (celoživotní) profylaktická léčba s cílem prevence rozvoje nových epizod.

Dle současných obecných trendů by léčba měla být založená na důkazech, což v praxi znamená, že bychom měli jako první volby preferovat léčbu prokazatelně účinnější než placebo v kontrolovaných randomizovaných studiích a její efekt by měl být měřitelný. Dále by měla být léčba komplexní, tj. zahrnovat psychoterapeutickou intervenci a psychoedukaci, zaměřenou na prevenci recidiv (pravidelné hodnocení adherence, prevence spouštěcích faktorů, např. narušení cyklu spánků/bdění).

V každé fázi léčby jsou základem stabilizátory nálady, které v současné době definujeme jako látky účinné v akutní a dlouhodobé léčbě manické (depresivní) epizody a nezhoršující intenzitu a frekvenci epizody opačné. Kritériem volby mezi dostupnými farmaky u konkrétního nemocného je 1. stav léčby (zahájení léčby nebo optimalizace stávající farmakoterapie a zhodnocení adherence), 2. závažnost onemocnění (hospitalizace vs. ambulantní léčba), 3. individuální snášenlivost (hodnocená na bázi rodinné a osobní anamnézy) a bezpečnost. V dalším textu zohledňujeme nejnovější publikovaná mezinárodní a česká doporučení (6, 7, 8).

Léčba akutní mánie

Nejnovější doporučené postupy zůstávají téměř stejné. První volba zahrnuje lithium, val-

proát a antipsychotika s preferencí antipsychotik 2. generace včetně nejnovějších přicházejících na trh v monoterapii. Kombinaci antipsychotik s uvedenými stabilizátory nálady používáme u závažnější nebo psychotické formy.

Akutní léčba bipolární deprese

Doporučené postupy jsou nejdynamičtější. První volba spočívá v monoterapii lithiem, lamotriginem, quetiapinem (v některých zemích také novým antipsychotikem 2. generace lurasidonem) a v kombinaci olanzapinu a antidepresiva ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), lithium/valproát a SSRI/bupropion. Podávání antidepresiv zůstává nadále kontroverzní, přesto jsou v klinické praxi u závažných nebo nereagujících depresí užívána (10, 11). V současné době je nejvíce důkazů o účinnosti quetiapinu.

Udržovací a profylaktická (preventivní) léčba

První volba je prezentována lithiem, lamotriginem, valproátem, olanzapinem, quetiapinem, aripiprazolem, ziprasidonem (tento jako adjuvantní léčba) a depotním risperidonem. Volba je dána typem iniciální a převažujícími fázemi. V prevenci mánie je účinnější lithium, valproát a antipsychotika 2. generace, v prevenci deprese lamotrigin, proto je výhodná a relativně častá kombinace lithia a lamotriginu. Do dlouhodobých studií hodnotících efekt udržovací léčby byli zařazeni většinou respondenti na akutní léčbu, proto se jeví optimální pokračovat ve stejné léčbě, která byla účinná v léčbě akutní fáze.

Zvláště při dlouhodobé léčbě přichází do popředí zájmu snášenlivost a bezpečnost. Při dlouhodobém podávání antipsychotik 2. generace mohou být problematické nežádoucí metabolické účinky, včetně přírůstku hmotnosti, rizika rozvoje diabetu typu 2 a dyslipidemie. U žen v reprodukčním věku je nutné vzít v úvahu, že stabilizátory nálady mohou být teratogenní a mohou ovlivňovat hladiny kontraceptiv.

Farmakovigilanční výbor PRAC doporučuje omezit používání přípravků obsahujících valproát u žen a dívek z důvodu rizika vzniku vrozených malformací a vývojových problémů u dětí, jejichž matky užívaly valproát v těhotenství. Valproát může být u žen a dívek pro léčbu epilepsie a bipolární poruchy použit **pouze v případě, že jiná léčba není účinná** nebo ji pacientka netoleruje. Ženy, u kterých je valproát jedinou možnou léčbou, musí užívat účinnou antikoncepci a léčba musí být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou

epilepsie či bipolárních poruch. Ženy nesmí užívat valproát jako prevenci migrény, pokud jsou těhotné. Před podáním valproátu v této indikaci je nutné vyloučit těhotenství a zajistit účinnou antikoncepci.

Expozice lithiu v prvním trimestru gravidity zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních anomálií a spontánních potratů, z druhé strany je riziko rekurence onemocnění při vysazení úspěšné lithioprofylaxe vysoké. Při plánovaném těhotenství je vhodné vysadit lithium alespoň v prvním trimestru (9).

Lithium je nejstarším lékem v léčbě BAP a je účinné ve všech fázích nemoci. Má efekt antimanický (10), antidepresivní, antisuicidální (11), augmentační (12), preventivní (thymopropylaktický) (13) a s vysokou pravděpodobností i neuroprotektivní efekt (14).

Při neúspěchu léčby přichází v úvahu u všech fází onemocnění různé kombinace stabilizátorů nálady nebo stabilizátorů nálady s antipsychotiky 2. generace; u bipolární deprese i kombinace s antidepresivy. U farmakorezistentní bipolární deprese je další možností přídatná léčba novými psychostimulancii (modafinil a armodafinil působí více lokálně, mají méně kardiovaskulárních nežádoucích účinků a menší potenciál abúzu) (15). Před změnou léčebné strategie je při podávání stabilizátorů nálady nezbytná kontrola jejich hladin, eventuálně úprava dávky. Optimální hladiny lithia se pohybují v rozmezí 0,5–1,1 mE/l dle fáze onemocnění. U antiepileptik vycházíme z údajů u neurologických onemocnění, tj. u valproátu rozmezí 50–125 mikrogramů/l a u karbamazepinu 4–12 mikrogramů/l. V našich podmínkách bývá preferovanou léčebnou strategií u hospitalizovaných

(na ambulantní léčbu nereagujících) nemocných kombinace stabilizátorů nálady a antipsychotik 2. generace. K nejvíce užívaným antipsychotikům a stabilizátorům nálady patří olanzapin a quetiapin, respektive valproát (16).

Do popředí zájmu se dostává znalost neurobiologie psychických poruch, jak naznačuje i návrh nové nomenklatury psychofarmak (18). Otvírá možnost nalézt diagnostické a prediktivní biomarkery, které se mohou stát i novými léčebnými cíli.

*Podpora projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu
regionální ho rozvoje.*

Literatura

1. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. Praha: Maxdorf, 1996.
2. McIntyre RS, Mancini DA, Pearce MM, et al. Mood and psychotic disorders and type 2 diabetes. A metabolic triad. Can J Diabetes 2005; 29: 122–132.
3. Garzía-Rizo C, Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, et al. „Is bipolar disorder an endocrine condition?“ Glucose abnormalities in bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 2013; 129: 75–76.
4. Machado-Vieira R, Soeiro-de-Souza MG, Richards EM, et al. Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder. Developing treatments using an integrated translational approach. World J Biol Psychiatry 2014; 15: 84–95.
5. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry. 2000; 157: 1873–1875.
6. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorder: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154–219.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, 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 2013. Bipolar Disorders 2013; 15: 1–44.

8. Doubek P, Praško J, Masopust J. Bipolární afektivní porucha, in Raboch J, et al. Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014: 82–98.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: A prospective, comparative, observational study. Am J Psychiatry 2014; 171: 785–794.
10. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 2: 349–352.
11. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954; 17: 250–260.
12. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Volk J, et al. Reduced mortality of manic-depressive patients in long-term lithium treatment: an international collaborative study by IGSLI. Psychiatry Res 1991; 36: 329–331.
13. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. Br J Psychiatry 1981; 138: 252–256.
14. Baastrop PC. Lithium in prophylaxis. Curr Psychiatry Ther 1969; 9: 125–131.
15. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. Mol Psychiatry 2000; 5: 578–593.
16. Corp SA, Gitlin MJ, Altschuler LL. A review of the use of stimulants and stimulant alternatives in treating bipolar depression and major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2014; 75: 1010–1018.
17. Češková E. Antiepileptika v psychiatrii. Neurologie pro praxi 2010; 11: 188–190.
18. Zohar J, Nutt D, Kupfer J, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24: 1005–1014.

*Článek přijat redakcí: 25. 1. 2015
Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2015*

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno – Bohunice
eceska@med.muni.cz,
eva.cesкова@gmail.com

