

Prehľadová práca

Súčasný prístup k bipolárnej afektívnej poruche

Michal Patarák

Current approaches to bipolar affective disorder

Súhrn

Bipolárna afektívna porucha má v psychiatrii svoje špecifické a jedinečné miesto, ktoré (vd'aka tzv. bipolarite) podľa niektorých zdieľa spolu so schizoafektívnou poruchou. K schizoafektívnej poruche sa však často (zrejme nie správne) pristupuje ako k akejsi „zmiešanine“ psychotickej a afektívnej symptomatiky a jej liečba je v praxi odvodzovaná zo štúdií týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej poruchy. Naopak, bipolárna porucha „sa teší“ stále väčšiemu záujmu, vd'aka ktorému začína byť jej problematika neprehľadná. Autor si klade za cieľ zosumari-zovať aktuálne trendy v prístupe k tejto poruche a v jej liečbe, bez toho, aby došlo k ich výraznejšej „disociácii“.

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, bipolárne spektrum, afektívne poruchy, depresívna epizóda, manická epizóda, hypomanická epizóda, farmakorezistentná bipolárna porucha.

Summary

Bipolar affective disorder has its own and unique place in psychiatry (thanks to so-called bipolarity), according to some shared with schizoaffective disorder. Schizoaffective disorder is often treated (probably not correctly) as a mixture of psychotic and affective symptoms and its treatment in practise is inferred from studies on schizophrenia and bipolar disorder. In contrast bipolar disorder „enjoys“ more and more interest, making it unclear. The article aims to summarize current trends in approach to this disorder and its treatment without induction of their „dissociation“.

Key words: bipolar affective disorder, bipolar spectrum, affective disorders, depressive episode, manic episode, hypomanic episode, treatment-resistant bipolar disorder.

Úvod

Nie je to tak dávno, čo sme si zvykli deliť afektívne poruchy na unipolárne a bipolárne. Zároveň prešlo len niečo viac ako storočie odvtedy, čo Kraepelin odlíšil schizofrénne (v tom čase ešte tzv. dementia praecox) od afektívnych porúch (predtým tzv. manio-depresívne poruchy) a to na základe priebehu. Na jednej strane už toto odlíšenie neplatí (aj afektívne poruchy môžu byť celoživotné, s postupnou funkčnou deterioráciou) a na strane druhej došlo v prípade bipolárnej poruchy (ďalej len BAP) k takej explózii poznatkov, že sa len veľmi ťažko integrujú do kompaktniejšieho celku. BAP je ochorenie postihujúce v rovnakej miere mužov a ženy (s výnimkou tzv. rýchleho cyklovania, častejšieho u žien),

väčšinou diagnostikované pred tridsiatym rokom života, s odhadovanou celoživotnou prevalenciou 2,4-6 % populácie (Connolly a Thase, 2011). Nielen jej častý výskyt vytvára vážny (celosvetový) zdravotný problém, ale aj náročná starostlivosť o pacienta, so striedaním afektívnych epizód („od mánie k depresii“), s frekventnou nespôľupnosťou a komplikujúcou komorbiditou s inými psychiatrickými poruchami i nepsychiatrickými ochoreniami. Navyše, medikamentózne princípy manažmentu pacienta sa menia takmer každoročne, nakoľko musia odzrkadľovať nielen terapiu protikladných afektívnych polarít, ale aj odlišnú akútnu a dlhodobú/profylaktickú liečbu a popri tom vstrebávať najnovšie poznatky početných štúdií rôznej validity. Napriek tomu sa pokúsime sumarizovať problematiku BAP jednoducho, bez zabiehania k prílišným „detailom“ a pritom s aspiráciou na zachovanie komplexnosti pohľadu.

Psychiatrické oddelenie, FNŠP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici
Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Michal Patarák, Rudohorská 30, 97411 Banská Bystrica, Slovensko
E-mail: patarackmichal@gmail.com

Diagnostika

Základným princípom diagnostiky je u pacienta zachytené striedanie depresívnych a afektívnych epizód, trebárs aj u takého, ktorý bol roky vedený s diagnózou recidivujúcej depresívnej poruchy a u ktorého sa objavila **manická, či hypomanická epizóda**. Táto totiž už sama stačí k diagnostikovaniu BAP. Podľa MKCH10 je rozdiel medzi mániou a hypomániou vyjadrený v tabuľkách 1 a 2. Manická epizóda môže byť bez alebo s psychotickými príznakmi. **Mánia s psychotickými príznakmi** spĺňa všetky kritériá ako **mánia bez psychotických príznakov**, okrem bodu C (teda môžu byť prítomné aj bludy aj halucinácie), nespĺňa však kritériá pre schizofréniu ani schizoafektívnu poruchu. Bludy sú najčastejšie megalomaničné, vzťahovačné, erotomaničné alebo perzekučné, môžu byť kongruentné, ale aj inkongruentné s náladou. **Depresívna epizóda** je diagnostikovaná podľa MKCH-10 kritérií uvedených pre depresívnu poruchu (viac v široko dostupnej literatúre). **Zmiešaná epizóda** je charakteristická simultánnou prítomnosťou hypomanických, manických aj depresívnych symptómov, prípadne ich rýchlym striedaním. **Bipolárna porucha** má teda rôzne možnosti kódovania podľa MKCH-10, znázornené v tabuľke 3. Jednotlivé epizódy sú pritom ohraničené obdobím remisie alebo prešmykom do epizódy opačnej polarity alebo zmiešanej epizódy.

Tabuľka 1. Kritériá MKCH-10 pre hypomanickú epizódu. Uvedené a upravené podľa Hermana a kol. (2008).

A	Nálada je euforická alebo podráždená, pre jedinca nenormálna, trvajúca najmenej 4 po sebe idúce dni
B	Prítomné sú aspoň tri z nasledujúcich znakov:
	1. zvýšená aktivita alebo telesný nepokoj
	2. zvýšená produkcia reči
	3. roztržitosť, narušenie koncentrácie/pozornosti
	4. znížená potreba spánku
	5. zvýšená sexuálna energia
	6. nadmerné míňanie peňazí alebo iné ľahkovážne alebo nezodpovedné správanie
	7. zvýšená sociabilita alebo prílišná familiárnosť
C	Epizóda nespĺňa kritériá pre inú duševnú poruchu (mániu, BAP, depresívnu epizódu, cyklotýmiu, mentálnu anorexiu)
D	Epizóda nie je spôsobená užívaním psychoaktívnych látok ani organickou duševnou poruchou

Tabuľka 2. Kritériá MKCH-10 pre manickú epizódu bez psychotických príznakov. Uvedené a upravené podľa Hermana a kol. (2008).

A	Nálada je zvýšená, expanzívna alebo podráždená, pre jedinca nenormálna, trvajúca aspoň 1 týždeň, s výnimkou prípadov, keď je natoľko závažná, že vyžaduje hospitalizáciu
B	Prítomné sú aspoň tri z nasledujúcich znakov (štyri, ak je nálada „iba“ podráždená):
	1. zvýšená aktivita alebo telesný nepokoj
	2. zvýšená produkcia reči („tlak reči“)
	3. myšlienkový trysk alebo subjektívny pocit zrýchleného toku myšlienok
	4. strata normálnych sociálnych zábran a správanie neprimerané daným okolnostiam
	5. znížená potreba spánku

	6. zvýšené sebahodnotenie alebo veľikášstvo
	7. roztržitosť alebo stále zmeny aktivít a plánov
	8. zbytočne riskantné alebo ľahkovážne správanie bez rozpoznanie jeho dôsledkov (platenie pitia iným ľudom, nezodpovedné investície, bezohľadná jazda)
	9. zvýšená sexuálna energia alebo sexuálna indiskrétnosť
C	Nie sú prítomné halucinácie alebo bludy, aj keď môžu byť poruchy vnímania (zvýšené vnímanie farieb, hyperakúzia)
D	Epizóda nie je spôsobená užívaním psychoaktívnych látok ani organickou duševnou poruchou

Tabuľka 3. Prehľad kódovania BAP podľa MKCH-10. Voľne upravené podľa Hermana a kol. (2008).

F31.0	BAP, súčasná epizóda hypomanická Splnené sú kritériá pre hypomanickú epizódu (viac tabuľka č. 1)
F31.1	BAP, súčasná epizóda manická bez psychotických príznakov Splnené sú kritériá pre manickú epizódu bez psychotických príznakov (tabuľka č. 2)
F31.2	BAP, súčasná epizóda manická so psychotickými príznakmi Splnené sú kritériá pre manickú epizódu so psychotickými príznakmi Psychotické príznaky môžu byť zodpovedajúce nálade (F31.20) alebo nezodpovedajúce nálade (F31.21)
F31.3	BAP, súčasná epizóda miernej alebo stredne ťažkej depresie Splnené sú kritériá pre miernu (F32.0) alebo stredne ťažkú depresiu (F32.1) Somatické príznaky nemusia (F31.30) alebo môžu byť (F31.31)
F31.4	BAP, súčasná epizóda ťažkej depresie bez psychotických príznakov Splnené sú kritériá pre ťažkú depresívnu poruchu bez psychotických príznakov
F31.5	BAP, súčasná epizóda ťažkej depresie s psychotickými príznakmi Splnené sú kritériá pre ťažkú depresívnu poruchu s psychotickými príznakmi Psychotické príznaky môžu byť zodpovedajúce nálade (F31.50) alebo nezodpovedajúce nálade (F31.51)
F31.6	BAP, súčasná epizóda zmiešaná Epizóda je charakteristická zmiešanými hypomanickými, manickými a depresívnymi príznakmi, prípadne ich rýchlym striedaním (v priebehu niekoľkých hodín), pričom sú výrazné väčšinu času v období aspoň dvoch týždňov
F31.7	BAP, v súčasnosti v remisii Nie sú splnené kritériá pre žiadnu afektívnu epizódu ani inú afektívnu poruchu, pričom v minulosti sa vyskytla aspoň jedna hypomanická alebo manická epizóda a okrem nej iná afektívna epizóda (hypomanická, manická, depresívna alebo zmiešaná)
F31.8	Iná BAP
F31.9	BAP nešpecifikovaná

Bipolárne spektrum

V súčasnosti už nehovoríme o jednoliatej BAP, ale o takzvanom **bipolárnom spektre**, ktoré neodráža len novodobé dimenzionálne prístupy v psychiatrii, ale je množinou viacerých príbuzných porúch s predsa len odlišnou psychopatológiou, priebehom a liečbou.

Súčasnú chápanie bipolárneho spektra

Od vzniku americkej DSM-IV sa hovorí o bipolárnej poruche I. typu a o bipolárnej poruche II. typu, ktoré síce nie je možné klasifikovať podľa platnej medzinárodnej MKCH-10, ale ich klinické odlišovanie sa ukázalo ako veľmi praktické a terapeuticky prínosné. **Bipolárna porucha I. typu** (BAP I) je charakterizovaná rekurentnými manickými a depresívnymi epizódami. **Bipolárna porucha II. typu** (BAP II) iba rekurentnými hypomanickými epizódami a plne vyjadrenými depresívnymi epizódami (Müller-Oerlinghausen a kol., 2002). **Bipolárna porucha s rýchlym cyklovaním** je prognosticky najmenej priaznivým typom, nakoľko je príznačný výskyt štyroch alebo viacerých afektívnych epizód za obdobie jedného roka. Častejšie je u nej ženské pohlavie, používanie tricyklických antidepresív a klinická, prípadne subklinická (teda i laboratórna!) hypotyreóza (Müller-Oerlinghausen a kol., 2002). Rýchle cyklovanie je však „len“ variantom priebehu, nie samostatnou poruchou (teda môže byť v rámci BAP I aj BAP II). **Cyklotýmia** je taktiež radená do bipolárneho spektra. Má chronický priebeh, trvá minimálne dva roky, striedajú sa počas nej obdobia miernej hypománie a miernej depresie, ktoré však nespĺňajú kritériá ani pre hypomániu/mániu ani pre depresívnu poruchu a asymptomatické intervaly netrávajú dlhšie ako dva mesiace. Do bipolárneho spektra sa rovnako radia aj hypertýmny temperament a rôzne subdepresívne stavy (Herman a kol., 2008).

Rozšírenie bipolárneho spektra?

Viaceri autori uvažujú aj o časti pacientov s depresívnou poruchou ako o nerozpoznannej forme BAP, ktorá reaguje na liečbu antikonvulzívami (najmä vysoko rekurentné typy s pozitívnou rodinnou anamnézou na BAP) (Zimmerman, 2011), o „znakoch bipolarity“ v ADHD (nepozornosť a hyperaktivita), v hraničnej poruche osobnosti (impulzivita, afektívna nestabilita) a v iných poruchách (napríklad úzkostných), takže hovoria o rozšírení bipolárneho spektra (Strakowski a kol., 2011). O depresívnej poruche s podprahovými hypomániami, s častou farmakorezistenciou a dobrou reakciou na antikonvulzíva dokonca McElroy (McElroy, 2011) uvažuje ako o „**bipolárnej poruche III. typu**“. Rozšírenie súčasného konceptu bipolárneho spektra by však viedlo k falošne pozitívnym nálezom BAP a k diagnostickému zmätku, skôr ako by malo byť pomocou.

Epidemiológia

Odhadovaná celoživotná prevalencia BAP I je 1-2 %, pri BAP II je to minimálne 2 %, pričom pre BAP II je typické

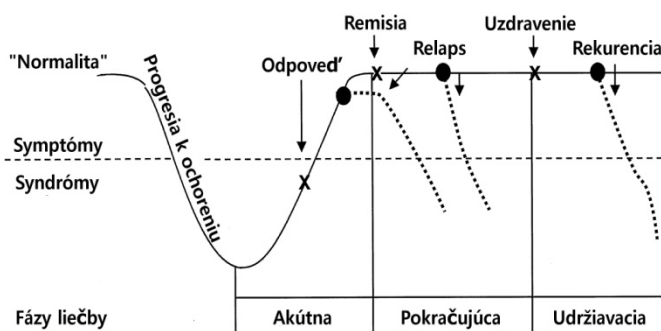
nedostatočné diagnostikovanie, vzhľadom na časté nezachytenie hypomanických epizód. Odhady prevalencie nešpecifikovanej BAP v literatúre značne varujú, ale celkovo (vo všetkých troch typoch) možno hovoriť o prevalencii 2,4-6 % (Connolly a Thase, 2011). Kým v populácii BAP I pacientov je rovnaký pomer mužov a žien, u ostatných foriem je vyšší výskyt u osôb ženského pohlavia. Zaujímavý je údajne vyšší výskyt BAP (na rozdiel od schizofrénie!) v populácii s vyšším socio-ekonomickým statusom. Od prvej svetovej vojny sa zvyšuje prevalencia BAP v populácii, čo je známe ako **kohortový efekt** (Post, 2008) a pripisuje sa vyššiemu stresu, destabilizácii rodiny a tradičných spoločenských väzieb, ako aj zvýšenému abúzu psychoaktívnych látok a kumulujúcej genetickej predispozícii (Herman a kol., 2008). **Anticipačný efekt** zasa popisuje ťažší priebeh a skorší nástup ochorenia u potomkov rodičov s BAP (Post, 2008).

Priebeh

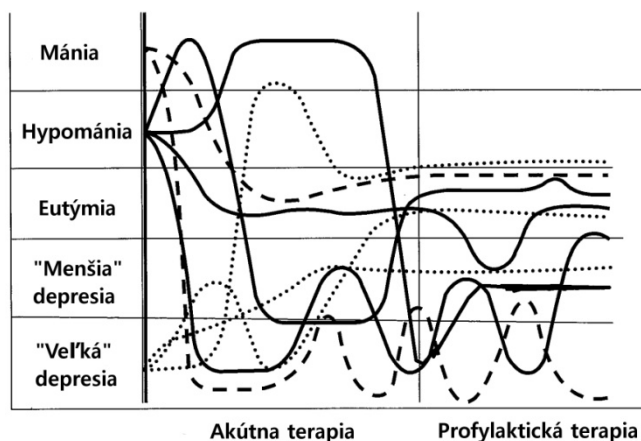
BAP je typicky chronická porucha s rekurentnými epizódami ohraničenými obdobiami remisie. Žiadna z epizód však nie je biologicky benigná, práve naopak, zvyšuje vulnérabilitu, ktorá je podstatou náchylnosti k afektívnym epizódami. Následkom toho vznikajú „dekompenzácie“ čoraz nezávislejšie od pôsobenia psychosociálnych stresorov (Ferrier a Thompson, 2002), ktoré strácajú svoju psychologickú zrozumiteľnosť.

„Krivka priebehu“

Ako ukazuje „slávna“ Kupferova krivka depresívnej poruchy (obr. 1), jej priebeh je relatívne lineárny, s možnými obdobiami relapsov v rámci remisie alebo rekurencie v rámci uzdravenia. Naproti tomu BAP má priebeh raritne statický, často sa búrlivo striedajú „vysoké nálady s nízkymi“, prezentujú sa hybridné symptómy a zmiešané, či subsyndromálne stavy vzdorujúce jednoduchému pomenovaniu alebo zachyteniu. Udržateľná eutymia u pacienta je prchavým a veľmi „pohyblivým cieľom“ (Frank a kol., 2000). Pokus o znázornenie variácií priebehu BAP teda môže byť značne neprehľadný (obr. 2).



Obrázok 1. Priebeh unipolárnej afektívnej poruchy reprezentovaný Kupferovou krivkou. Prevzaté a upravené podľa Kupfera (1991).

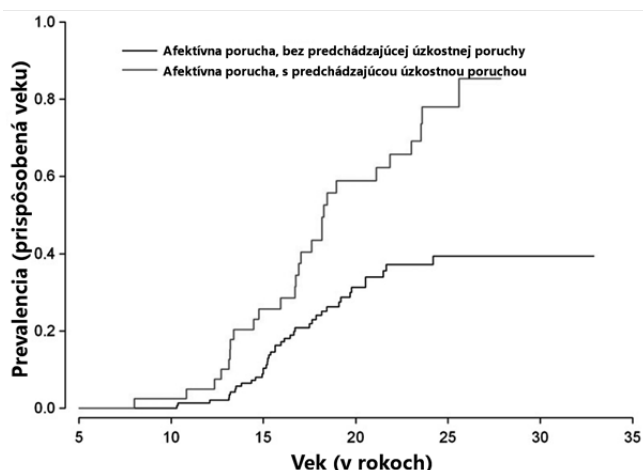


Obrázok 2. Fázy liečby rôzne prebiehajúcej bipolárnej poruchy. Prevzaté a upravené podľa Franka a kol. (2000).

Presymptomatický priebeh

Riziko pre rozvoj BAP predstavuje najmä postihnutie jedného z rodičov. Ak sa k tomu pridáva úzkostná porucha v detstve, vytvára to takzvaného „ultra-rizikového“ jedinca, kde pravdepodobnosť rozvoja BAP je 80 % (Duffy a kol., 2010). V rizikovej populácii je vyššia miera úzkostných a spánkových porúch a vyšší abúzus psychoaktívnych látok. U rizikových jedincov dochádza pritom k určitej dopredu predikovateľnej sekvencii psychopatológie v nasledovnom poradí (Duffy a kol., 2010):

1. Nešpecifické symptómy objavujúce sa v detstve, kde ide najčastejšie o poruchy spánku a úzkostné poruchy (myslí sa generalizovaná úzkostná porucha, sociálna fobia alebo špecifické fobie a panická porucha). Úzkostné poruchy predchádzajú afektívne priemerne o 8 rokov (obr. 3).



Obrázok 3. Riziko afektívnej poruchy u jedincov bez histórie a s históriou predchádzajúcich úzkostných porúch. Prevzaté a upravené podľa Duffy a kol. (2010).

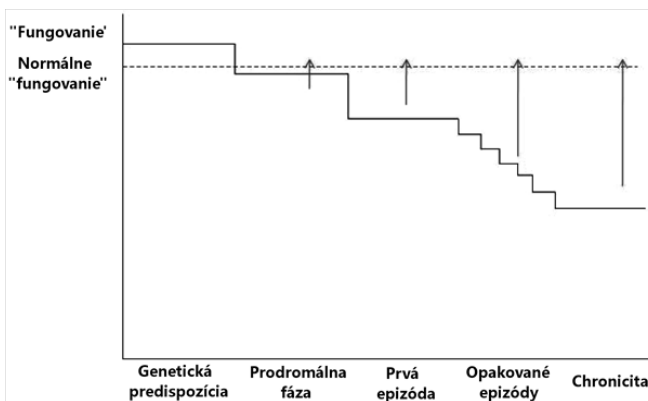
2. „Menšie“ afektívne poruchy, najmä v období puberty, ktoré predstavuje zvýšenú senzitivitu na stres a adaptačné ťažkosti s depresívnou symptomatikou.

3. „Veľké“ afektívne poruchy, ktoré typicky začínajú depresívnou fázou diagnostikovateľnou podľa platných kritérií. Manická alebo hypománická epizóda (ktorá konečne potvrdzuje príslušnosť k bipolárnemu spektru) sa objavuje až po 14. roku a typicky 3 roky po prvej depresívnej epizóde.

Obdobia medzi epizódami

Medzi afektívnymi epizódami nemusia byť len obdobia remisie, ale aj subsyndromálne stavy, (diagnosticky) podprahové a reziduálne symptómy. V poslednej dobe sa klinická prax čoraz viac sústreďuje na obdobie medzi epizódami a prejavuje sa snaha o ich „agresívnejšiu“ terapiu za účelom lepšieho ovplyvnenia.

Zložitým problémom je aj **neurokognitívne poškodenie**, ktoré sa ukazuje byť jadrovým symptómom BAP, zhoršujúcim sa časom a počtom afektívnych epizód. Pretrváva aj pri eutymii pacienta s BAP a dokonca koreluje s funkčným výstupom a prognózou viac ako klinicky manifestné afektívne príznaky (Martínéz-Arán a kol., 2011). Ide najmä o narušenie verbálnej pamäti, pozornosti a exekutívnych funkcií, ktorého podkladom je poškodenie prefrontálnej kôry a kortiko-subkortikálnych okruhov (Martínéz-Arán a kol., 2011). Zdá sa, že farmakoterapeutické snahy tomuto poškodeniu nestačia a nakoľko už prvá epizóda môže viesť k nenávratnému „prepadu“ oproti premorbidným kognitívnym funkciám a sociálnemu fungovaniu (obr. 4), je potrebná čo najskoršia rehabilitácia a psychosociálne intervencie (ideálne od nástupu BAP).



Obrázok 4. Korelácie progresie bipolárnej poruchy s narušením bežného/ každodenného „fungovania“ pacienta. Prevzaté a upravené podľa Martínéz-Arána a kol. (2011).

Prešmyk a DMI

Prešmyk (Salvadore a kol., 2010) je jedinečným znakom BAP a (spolu so schizoafektívnou poruchou) ju odlišuje od iných psychických porúch. Je to náhly prechod z jednej afektívnej epizódy do afektívnej epizódy opačnej polarity, bez obdobia remisie. Klinicky sa odlišuje **spontánny prešmyk od prešmyku indukovaného liečbou**. V druhom prípade hrajú úlohu najmä antidepresíva s pôsobením na viac ako jeden neurotransmiterový systém

(najmä inhibítory monoaminoxidázy, tricyklické a SNRI antidepressíva), kortikosteroidy, spánková deprivácia, prípadne ECT. Známe sú aj prešmyky indukované stresom, amfetamínmi alebo inými psychoaktívnymi látkami. Upozorňuje sa však aj na takzvaný **DMI (depression-mania interval)**, pri ktorom po depresii prirodzene nasleduje mánia a nejedná sa o terapiou indukovaný prešmyk (hoci sa tak na prvý pohľad môže zdať), ale o variant priebehu (Faravelli a kol., 2009). Viac sa vyskytuje prešmyk z depresie do mánie ako naopak. Častejšie prešmyky majú údajne pacienti s BAP I typom, s vyššou komorbiditou, genetickou záťažou a s abúzom psychoaktívnych látok (Salvadore a kol., 2010).

Vplyv abúzu psychoaktívnych látok na priebeh

Celkovo možno povedať, že pacienti s BAP a súčasným abúzom alebo závislosťou na alkohole či inej psychoaktívnej látke (alebo pozitívnou anamnézou na ňu), majú ťažší priebeh ochorenia, viac suicidálnych pokusov a zvýšené riziko prešmyku do mánie, hypománie alebo zmiešanej fázy (Ostacher a kol., 2010). Nie je pritom jasné, či ťažšie formy BAP následne vedú k abúzu, alebo závažný abúzus zvyšuje morbiditu na BAP (takzvaná „**sekundárna bipolárna porucha**“) a ani či je práve abúzus rizikovým faktorom vyššej nestability nálady alebo jedinci s vyššou nestabilitou nálady pravdepodobnejšie siahajú po alkohole alebo drogách (Ostacher a kol., 2010).

Farmakorezistentná BAP

Na liečbu rezistentná BAP má komplikovaný, chronický a závažný priebeh, avšak vo všeobecnosti nie je dostatok konsenzu v jej základnej definícii. V akútnej máni by sa mohlo hovoriť o nedostatočnej terapeutickej odpovedi po niekoľkých liekoch, ktoré sú všeobecne považované za efektívne – podobne by to mohlo byť aj pri depresívnej epizóde. Pri udržiavacej liečbe by mohlo ísť o neschopnosť zamedziť a oddialiť rekurenciu epizódy a relaps. Mohla by byť reč o neúčinnosti predchádzajúcej terapie po dvoch alebo troch liekoch používaných v dostatočnej dávke a po dostatočne dlhú dobu, prípadne o neúčinnosti viacerých liekových kombinácií, keďže BAP sa lieči najmä kombinovanou farmakoterapiou (Gitlin, 2006).

Neurobiológia

Pri BAP je známych množstvo štrukturálnych nálezov v CNS, medzi hlavné patria (Phillips a Vieta, 2007):

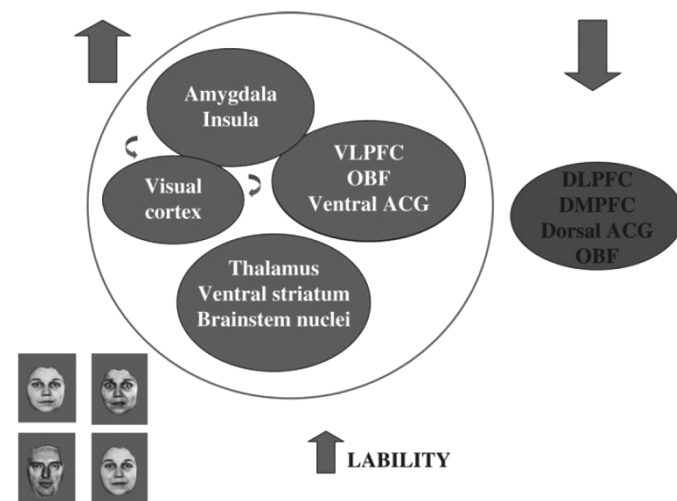
- zmenšenie amygdaly u detí a adolescentov, ale zväčšenie amygdaly u dospelých BAP pacientov,
- hipokampus viac-menej nezmenený (pri unipolárnej depresii je amygdala aj hipokampus zmenšený),
- redukcia anteriórneho thalamu,
- zväčšenie ventrálneho striata, respektíve caudata a putamenu,

- redukcia sivej hmoty v anteriórnom cingule, subgenuálnom cingule, dorzolaterálnej prefrontálnej kôre (DLPFC) a ventrolaterálnej prefrontálnej kôre (VLPFC),
- redukcia denzity (na DTI) v pravom subgenuálnom cingulárnom závite,
- abnormality bielej hmoty (sú najmä periventrikulárne lokalizované a častejšie ako pri schizofrénii),
- ukázala sa aj redukcia objemu laterálnej orbitofrontálnej kôry (OFC) (sú však aj nálezy nezmeneného objemu OFC v porovnaní so zdravými),
- najkonzistentnejším nálezom je dilatácia pravého komorového systému.

Či sú dané nálezy príčinou alebo následkom BAP, nie je ani zďaleka vyriešené.

Neurochemicky je opísaných množstvo abnormalít v serotonínergickom, noradrenergickom, cholinergickom a dopamínergickom systéme, ale aj v systémoch druhých poslov, na ktoré (inhibične) pôsobia tymostabilizátory (Müller-Oerlinghausen a kol., 2002).

Za neuronálnu bázu afektívnej nestability (Phillips a Vieta, 2007) sa považuje patológia dvoch systémov (obr. 5):



Obrázok 5. Schématické znázornenie centrálnej patológie podmieňujúcej neschopnosť regulovať afekty pri BAP. Ide hlavne o zvýšenie aktivity amygdaly a subkortikálnych systémov na emocionálne podnety (vľavo dole rozpoznávanie faciálnych expresií) a zníženie aktivity neokortikálnych regiónov pri kognitívnych úlohách. (DLPFC je dorzolaterálna prefrontálna kôra, VLPFC ventrolaterálna prefrontálna kôra, DMPFC je dorzomediálna prefrontálna kôra, OBF je orbitofrontálna kôra a ACG je anteriórny cingulárny gyrus). Spracované podľa Phillipsa a Vietu (2007).

I. Narušenie amygdalárnych a subkortikálnych okruhov (ventrálne striatum) vedie k emocionálnej labilitate.

II. Narušenie DLPFC a VLPFC systémov vedie k poškodeniu kognitívnych funkcií, exekutívnej dysfunkcii, na-

rušení pozornosti, k dekoncentracii, redukcii kognitívnej flexibility, pracovnej pamäti a inhibičnej kontroly.

Obidva narušené systémy potom vedú k neschopnosti regulovať afektívne stavy.

Liečba

Základné princípy liečby

Liečba v psychiatrii začína už prvým kontaktom s pacientom a neplatí to inak ani pre pacienta s BAP. Jej základným kameňom je však včasná a kvalitná diagnostika, nakoľko čas medzi nástupom ochorenia a jeho reálnym diagnostikovaním je niekedy desať i viac rokov. Nie je to vždy „vinou“ lekára prvého kontaktu, či psychiatra, ale aj samotným charakterom BAP patológie, kedy môže byť dlho klasifikovaná ako recidivujúca depresívna porucha, pretože epizódy mánie nebývajú pacientom referované a hypománie nemusia byť zachytené nielen špecialistom, ale dokonca ani najbližšími rodinnými príslušníkmi. Erudovanú farmakoterapiu, čoraz častejšie kombinovanú (v snahe ovplyvniť čo najširšie aspekty poruchy) musí sprevádzať pozorná psychoedukácia, samozrejme prispôbená pacientovej osobnosti a intelektu. **Psychoedukácia** nie je len jednorazovým pohovorom, ale systematické oboznamovanie pacienta s podstatou jeho ťažkostí a s možnosťami ich zvládania. To nielen zlepšuje náhľad pacienta na svoje ochorenie, ale ho aj stimuluje k jeho riešeniu a k ďalšej spolupráci v liečbe. Bez nej nie je lepší výhľad na prognózu BAP, nakoľko ide o chronické a recidivujúce ochorenie, s ktorým sa treba učiť nielen žiť, ale aj „zápasit“.

Základné princípy liečby (kompilované z viacerých zdrojov) sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Prehľad základných princíпов liečby pacienta s BAP.

Liečba má vždy dva ciele: akútny - krátkodobý a profylaktický - dlhodobý.
Nad BAP treba vždy uvažovať retrospektívne (podrobná anamnéza cielená na spúšťače epizód, aj na hypománie a zmiešané stavy v dávnejšej minulosti) aj prospektívne (voliť stratégie umožňujúce eventuálne zlepšiť prognózu a ďalší priebeh).
Cieľom je akútna a udržaná remisia pacienta.
Starostlivo volená kombinovaná liečba umožní nielen adekvátnu terapeutickú odpoveď, ale aj minimalizovať nežiaduce účinky.
U rezistentného pacienta treba skôr liečebné stratégie augmentovať, ako substituovať!
Dôležitá je práca na vyhýbaní sa psychoaktívnym látkam a suicidálnym tendenciám (trebárs formou kontraktu s pacientom, dohovoru o náhlej akútnej návšteve v prípade potreby a edukácii o následných komplikáciách liečby).
Pravidelne treba vyhodnocovať spoluprácu a suicidálnosť!
Pacient by mal byť aktívnym prvkom liečby, sám získavať skúsenosti v monitorovaní a explorovaní svojho stavu (podobne, ako si diabetik starostlivo a pravidelne monitoruje glykémiu).
Edukovať treba nielen pacienta, ale aj jeho rodinu, nielen o BAP, ale aj o perspektívach a nežiaducich účinkoch liečby.
Umožniť kontakt aj rodine pacienta pre heteroanamnestické

(a často kľúčové!) údaje o ňom.
Ak je liečba úspešná, skôr byť konzervatívny voči jej akejkoľvek zmene (<i>off-label</i> preparáty adekvátne ospravedlniť a okomentovať v pacientovej dokumentácii!).
Ak je liečba neúspešná, voliť kombinované a radikálnejšie stratégie.
Pracovať aj na pacientových vzťahových a psychologických problémoch, pretože afektívne epizódy (najmä prvé) sa dejú práve v ich kontexte.
V prípade adekvátnej motivácie/ záujmu alebo potreby pacienta odporučiť priliehavú psychoterapiu, ktorá by mala byť adresná jeho ťažkostiam.

Možnosti psychoterapie

Už i psychoedukácia a individuálny kontakt s pacientom sú v širšom zmysle psychoterapiou, v rámci BAP sa však používa aj viacero špecifických postupov (Herman a kol., 2008). **Liečba zameraná na rodinu** (family focus treatment, FFT) je v podstate nácvik komunikačných schopností rodinných príslušníkov navzájom a s pacientom a zvládania bežných problémových situácií. **Kognitívno-behaviorálna terapia** (KBT) zlepšuje priebeh BAP, zameriava sa na riešenie problémov, zvládanie psychosociálnych stresorov a zlepšenie spolupráce.

Zvláštne postavenie má **interpersonálna terapia a liečba sociálnych rytmov** (interpersonal and social rhythm therapy, IPSRT). Vyvinula sa z **interpersonálnej terapie** používanej špecificky na liečbu depresie, v ktorej ide o časovo limitovanú liečbu, so základnou premisou, že depresívne epizódy nastávajú síce u biologicky vulnerabilných jedincov, ale vždy v istom psychosociálnom a interpersonálnom kontexte (Frank a kol., 2000). IPSRT tak integruje na jednej strane interpersonálnu terapiu, so zameraním na zvládanie interpersonálnych dilem a situácií a KBT na druhej strane, s jej psychoedukatívnym a denný režim stabilizujúcim prístupom. Pozadím je **teória sociálneho „zeitgebera“** (udávača rytmu) (Shen a kol., 2008). Okrem fyzikálnych „zeitgeberov“ (ktorým je osvetlenie, respektíve striedanie dňa a noci) totiž ovplyvňuje cirkadiánne rytmy človeka aj množstvo sociálnych „zeitgeberov“, ako je čas vstávania, stretávania sa s ľuďmi, nástupu do práce a odchodu z nej, obeda, večere a podobne. Tieto aktivity s interpersonálnym (sociálnym) kontextom, ak sú vykonávané pomerne pravidelne, vytvárajú stabilný cirkadiánny systém. V prípade nestabilného režimu však môžu generovať u vulnerabilných jedincov nielen sériu somatických symptómov, ale aj samotné afektívne epizódy. IPSRT sa teda zameriava na stabilizáciu denného/ nočného režimu pacienta pomocou rôznych „nástrojov“ a tak zabraňuje potenciálne patogénnym cirkadiánnym výkyvom.

Farmakoterapia

Psychofarmakoterapia je azda najobsiahlejšou a najnáročnejšou kapitolou v rámci BAP. Objavujú sa stále nové a nové štúdie, ktorých validita a „spoľahlivosť“ je rôzna, čo znejasňuje „situáciu“, preto niektorí autori (Fountoulakis a kol., 2007) upozorňujú na viacero potrebných opatrení v rámci nich. I napriek zámeru urobiť prehľad čo najjednoduchším, uvediem pár príkladov na ilustráciu a lepšie pochopenie pozadia „ťažšej orientácie“ v súčasnej vedomostnej „náložii“ ohľadne liečby BAP:

- a) v štúdiách by mali byť vždy aj porovnávania s placebo, ak totiž štúdia neobsahuje rameno porovnávajúce s placebo, je jej dôkaz oslabený,
- b) vždy by mali byť zohľadnené špecifické fázy BAP a nie širšia terapia, napríklad zvlášť posudzované hypomaničné a manické fázy, zvlášť zmiešané a depresívne, ako aj zvlášť dlhodobá/profylaktická a akútna liečba,
- c) retrospektívne štúdie môžu „klamať telom“, nakoľko tu je možných mnoho chýb a „pamäťových distorzií“ (vzhľadom na to, že sa pracuje s dátami z minulosti),
- d) aj vek pacientov zohráva rolu, nakoľko vo vyššom veku môžu byť rezistentnejší k monoterapii, štúdie sú ale málokedy radené podľa veku participantov,
- e) abruptné vysadenie lítia môže viesť k manickej epizóde a problematizovať jej liečbu, toto vysadenie sa však zohľadňuje len skutočne raritne,
- f) nie je exaktne definovaná **takzvaná „eutýmia“**,
- g) pacienti sú často považovaní za eutýmnych, pričom majú reziduálne afektívne príznaky, ktoré môžu (negatívne!) ovplyvniť kognitívne funkcie a ďalší priebeh poruchy.

Okrem toho je aj nejasne definovaný v súčasnosti obľúbený termín **tymostabilizátor** (Müller-Oerlinghausen a kol., 2002). Malo by ísť o farmakum účinné na manickú aj depresívnu symptomatiku, v akútnej i profylaktickej liečbe. Takýchto liekov je však v súdobom armamentáriu len niekoľko (lítium, valproát, kvetiapín) a navyše, hoci sa v praxi (nesprávne!) používa ako akési synonymum pre antikonvulzívum/antiepileptikum, len jedno antikonvulzívum (valproát, ku ktorému sa niekedy pridáva aj karbamazepín) spĺňa tieto náročné „podmienky zaradenia“. Kvôli prehľadnosti a stručnosti sa liečba konkrétnych epizód preberie v samostatných sekciách, pričom nebudú uvedené žiadne „odporúčenia“ (guidelines), nakoľko každé doposiaľ publikované odporúčenie je už v okamihu zverejnenia považované za zastaralé. Komentovaná teda bude súčasná prax - na základe evidence-based medicine prístupu (kompilované zo zdrojov uvedených v literatúre).

Liečba manickej epizódy

Liečba akútnej mánie je v porovnaní s manažmentom bipolárnej depresie alebo profylaktických postupov relatívne nekomplikovaná. Zlatým štandardom a dlhodobo osvedčeným liekom je lítium, z antimanických antikonvulzív je to valproát a karbamazepín. Vzhľadom na to, že plazmatické hladiny lítia treba pravidelne monitorovať (z dôvodov toxicity pri presiahnutí ich hornej hranice), ako aj rôzne telesné funkcie (o.i. EKG, renálne parametre, tyroidálnu aktivitu) pre potenciálne nežiaduce účinky tohto iónu a vzhľadom na nižšiu tolerabilitu a početnejšie interakcie karbamazepínu v porovnaní s valproátom, sa čoraz častejšie používa valproát. Takmer všetky atypické antipsychotiká (AAP) majú antimanický účinok, ktorý je porovnateľný s valproátom. Valproát však pôsobí nielen na manické, ale aj psychotické príznaky mánie, odpoveď naň teda nezávisí na prítomnosti alebo neprítomnosti psychotických príznakov (Keck a kol., 2008). Ak skombinujeme valproát s AAP, zlepšuje manickú symptomatiku, ak AAP s valproátom, umožní to redukovať

dávku atypického antipsychotika (Keck a kol., 2008). Najnovším antimanickým liekom na našom trhu je azenapín, pričom v skutočnosti ide vlastne o antipsychotikum schválené v zahraničí (USA, Austrália) (Gonzales a kol., 2011). Lítium sa odporúča najmä pacientom s typickou, najmä euforickou mániou, bez k BAP pridruženej komorbidity a s pozitívnou rodinnou anamnézou na BAP.

Pacient s pozitívnou odpoveďou na valproát môže mať širšiu klinickú prezentáciu ako ten, ktorý odpovie na liečbu lítium, mánia môže byť aj dysforická alebo psychotická a pacient nemusí mať pozitívnu rodinnú anamnézu. Karbamazepín je pomerne osvedčený pri komorbídnej anxiете a atypických mániach, prípadne pri manickej symptomatike u jedinca s abúzum alkoholu. Z antipsychotík sa najčastejšie používajú kvetiapín, olanzapín, risperidon.

Liečba zmiešanej epizódy

Zmiešaná epizóda údajne dobre reaguje na valproát (prípadne karbamazepín), možno odporučiť atypické antipsychotikum (najosvedčenejší je kvetiapín a olanzapín), naopak, lítium odporučiť nemožno a použitiu antidepresív sa treba vyvarovať.

Liečba depresívnej epizódy

Už dlhšie je známe, že antidepresíva sú v tejto indikácii nadužívané (Ghaemi a kol., 1999). V súčasnosti je skôr trend minimalizovať ich nasadzovanie vzhľadom na riziko prešmyku. Treba však povedať, že napríklad bupropion má riziko prešmyku do mánie minimálne, dokonca nižšie ako SSRI antidepresíva. Osvedčené je použitie AAP, najmä kvetiapínu alebo kombinácie olanzapínu s fluoxetínom. Sú aj údaje o tom, že kombinácia antidepresíva s antikonvulzívom nie je efektívnejšia ako samotné antikonvulzívum.

Z antikonvulzív je podľa štúdií najvhodnejší lamotrigín, ktorý síce nemá antimanickú účinnosť (čím prakticky búra „mýtus“ o tom, že len antimanicky efektívna substancia môže byť efektívna aj v liečbe bipolárnej depresie), ale je vhodný pri akútnej depresívnej symptomatike, ako aj v prevencii depresívnych epizód BAP (Kemp, 2008). Je pritom dobre tolerovaný, nemá kognitívne ani sexuálne nežiaduce účinky, problémom však môže byť riziko kožných komplikácií, pre ktoré sa má jeho dávka len pomaly zvyšovať. V kombinácii s valproátom, ktorý redukuje klírens lamotrigínu má byť titrácia ešte pomalšia, v kombinácii s karbamazepínom, ktorý je zasa jeho induktorom, treba titráciu poňať skôr rýchlejšie. Respondéri na lamotrigín majú údajne skôr BAP II ako BAP I, hypománia je skôr pod obrazom hyperaktivity ako eufórie a depresia skôr apatie a emočnej prázdnoty, než typicky afektívnej depresívnej symptomatiky. Dobrými respondérmi sú aj pacienti s úzkostnou komorbiditou a klinicky vyjadrenou anxiетou. Valproát má lepšie pôsobenie na depresívnu epizódu ako karbamazepín alebo lítium.

Liečba rýchleho cyklovania

V liečbe rýchleho cyklovania je zásadná terapia somatických porúch, ktoré môžu prispievať k jeho rozvoju, ako je hypotyreóza alebo abúzus alkoholu, či psychoaktívnych látok (Herman a kol., 2008). Taktiež sa odporúča sriednejšie a vyslovene racionálne podávanie antidepresív, pretože zrejme ich zvýšené užívanie vedie postupne k indukcii rých-

lych cyklov. Lítium a valproát sú účinné najmä pri cyklovaní okolo manického pólu, lamotrigín zase pri cyklovaní u pacientov s BAP II. Desaťročia sa považovalo lítium v populácii pacientov s rýchlym cyklovaním za menej účinné ako valproát, dnes sa opäť objavujú údaje o ich terapeutickú rovnocennosti (Kemp a kol., 2008). Dáta o atypických antipsychotikách v tejto indikácii sú strohejšie, i keď celkovo v ich prospech (napríklad olanzapín).

Udržiavacia liečba

V udržiavacej/profylaktickej terapii ide o čo najdlhšie udržanie kvalitnej remisie a prevenciu rekurencie afektívnych epizód. Osvedčené je lítium a valproát, novšie lamotrigín, niektoré štúdie majú aj výsledky v prospech karbamazepínu. Odpoveď na jedno antikonvulzívum nepredikuje odpoveď na iné antikonvulzívum (!), pričom vzájomná kombinácia je často účinnejšia než monoterapia jedným z nich. Antidepresíva sa všeobecne neodporúčajú.

V udržiavacej fáze liečby je podľa niektorých (Connolly a Thase, 2011) najvhodnejšie ponechať liečbu (aj keď kombinovanú), ktorá bola účinná v akútnej epizóde a len opatrne redukovať dávky, prípadne (v reakcii na rôzne varovné signály) meniť preparáty.

Záver

Bipolárna porucha predstavuje svojou „polaritou“ a rekurenciou jedinečnú psychiatrickú poruchu. Zároveň práve pre tieto „znaky“ sú jej manažment a liečba veľmi zložitá, náročná na osvojenie a vzhľadom na početné farmakoterapeutické možnosti (lítium, antipsychotiká, antikonvulzíva, antidepresíva) aj veľmi pestrá. Vyššie uvedený prehľad tejto diagnostickej kategórie preto možno chápať nanajvýš ako úvod do ďalekosiahlej problematiky, ktorý od „zasvätenia“ delí ešte celá priepasť štúdií a klinickej praxe.

Literatúra

Connolly, K.R., Thase, M.E.: The Clinical Management of Bipolar Disorder: A Review of Evidence-Based Guidelines. Primary Care Companion CNS Disorders, 2011, 13, PCC. 10r01097.

Duffy, A., Alda, M., Hajek, T., Sherry, S.B., Grof, P.: Early stages in the development of bipolar disorder. Journal of Affective Disorders, 2010, 121, s. 127-135.

Faravelli, C., Amedei, S.G., Scarpato, M.A., Faravelli, L.: Bipolar Disorder: an impossible diagnosis. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health 2009, 5, doi:10.1186/1745-0179-5-13.

Ferrier, I.N., Thompson, J.M.: Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. BJP, 2002, 180, s. 293-295.

Fountoulakis, K.N., Vieta, E., Siamouli, M., Valenti, M., Magiria, S., Oral, T., Fresno, D., Gianakopoulos, P., Kaprinis, G.S.: Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. Annals of General Psychiatry, 2007, 6, s. 1-12.

Frank, E., Gonzalez, J.M., Fagiolini, A.: The Importance of Routine for Preventing Recurrence in Bipolar Disorder. Am. J. Psychiatry, 2006, 163, s. 981-985.

Frank, E., Schwartz, H.A., Kupfer, D.J.: Interpersonal and Social Rhythm Therapy: Managing the Chaos of Bipolar Disorder. Biological Psychiatry, 2000, 48, s. 593-604.

Ghaemi, S.N., Sachs, G.S., Chiou, A.M., Pandurangi, A.K., Goodwin, F.K.: Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? Journal of Affective Disorders, 1999, 52, s. 135-144.

Gitlin, M.: Treatment-resistant bipolar disorder. Molecular Psychiatry, 2006, 11, s. 227-240.

Grandin, L.D., Alloy, L.B., Abramson, L.Y.: The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. Clinical Psychology Review, 2006, 26, s. 679-694.

Gonzales, J.M., Thompson, P.M., Moore, T.A.: Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar 1 disorder. Patient Preference and Adherence, 2011, 5, s. 333-341.

Herman, E., Grof, P., Hovorka, J., Praško, J., Doubek, P.: Bipolární porucha. In: Seifertová, D., Praško, J., Horáček, J. et al.: Postupy v léčbě psychických poruch, 2008, s. 131-166.

Keck, P.E., McElroy, S.L., Strawn, J.R.: Treatment of Acute Manic and Mixed Episodes. In: McElroy, S.L., Keck, J.R.P.E., Post, R.M.(Eds): Antiepileptic Drugs to Treat Psychiatric Disorders. Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2008, s. 17-25.

Kemp, D.E., Gao, K., Calabrese, J.R., Muzina, D.J.: Antiepileptic Drugs in the Treatment of Rapid-Cycling Bipolar Disorder and Bipolar Depression. In: McElroy, S.L., Keck, J.R.P.E., Post, R.M.(Eds.): Antiepileptic Drugs to Treat Psychiatric Disorders. Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2008, s. 43-64.

Kupfer, D.J.: Long-term treatment of depression. Journal of Clinical Psychiatry, 1991, 52, s. 28-34.

Martínez-Arán, A., Torrent, C., Solé, B., Bonnín, C.M., Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E.: Functional Remediation for Bipolar Disorder. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health, 2011, 7, s. 112-116.

McElroy, S.L.: Broadening bipolar diagnostic criteria: why not start with hypomania? World Psychiatry, 2011, 10, s. 189-191.

Müller-Oerlinghausen, B., Berghöfer, A., Bauer, M.: Bipolar Disorder. Lancet, 2002, 359, s. 241-247.

Ostacher, M.J., Perlis, R.H., Nierenberg, A.A., Calabrese, J., Stange, J.P., Salloum, I., Weiss, R.D., Sachs, G.S.: For STEP-BD Investigators. Impact of Substance Use Disorders on Recovery From Episodes of Depression in Bipolar Disorder Patients: Prospective Data From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). American Journal of Psychiatry, 2010, 167, s. 289-297.

