

*Prehľadová práca***Antikonvulzíva v liečbe manickej fázy bipolárnej poruchy**

E. Pálová

Anticonvulsants in the therapy of the manic phase of bipolar disorder**Súhrn**

Bipolárna afektívna porucha (v minulosti mánio-depresívna psychóza) je podľa ostatných epidemiologických prieskumov psychickou poruchou s pomerne vysokou prevalenciou (0,4–1,6 % pre BAP typ I) v bežnej populácii. Ešte zaväzujúcejšie pre psychiatrov je zistenie, že ubehne viac ako 8 rokov od objavenia sa symptómov po nasadenie profylaktickej liečby (Lish a spol., 1994). Vzhľadom na chronický priebeh bipolárnej afektívnej poruchy, jej časté recidívy a vysokú ekonomickú náročnosť nielen pre pacienta a jeho rodinu, ale aj celú spoločnosť sa v poslednom desaťročí venuje väčšia pozornosť dostupnej a účinnej liečbe tejto poruchy (tab. 1, lit. 29).

Kľúčové slová: bipolárna afektívna porucha, syndróm manický, syndróm depresívny, karbamazepín, anti-epileptiká, kyselina valproová

Summary

According to the epidemiological surveys, the bipolar affective disorder (manic-depressive psychosis in past) is a mental disorder with a high prevalence (0.4–1.6 % for BAP type I) in general population. Even more important is the fact, that it takes more than 8 years from the onset of clinical symptoms to the initiation of prophylactic treatment (Lish et al., 1994). Regarding the chronic course of the bipolar affective disorder, its frequent relapses and high costs not only for the patients and his family but for the whole society as well, more attention is paid to available and effective treatment during last decades (Tab. 1, Ref. 29).

Key words: bipolar affective disorder, manic syndrome, depressive syndrome, carbamazepine, antiepileptics, valproic acid

Posledné roky priniesli do liečby bipolárnej poruchy okrem neodmysliteľného lítia aj atypické neuroleptiká (okrem už široko používaných klasických neuroleptík) a novú generáciu antiepileptík (pri už stabilnom používaní karbamazepínu/oxkarbazepínu a valproátu).

Liečba bipolárnej afektívnej poruchy (BAP) sa zvyčajne rozlišuje na akútnu a profylaktickú, resp. udržiavaciu, alebo aj na liečbu zameranú na odstránenie symptómov špecifickej

epizódy versus kontinuálnu liečbu zameranú na prevenciu symptómov BAP.

Zavedenie lítia (Li) do liečby BAP v 60. rokoch minulého storočia sprevádzal veľký optimizmus nielen z hľadiska jeho terapeutického účinku, ale aj očakávaním veľkých ekonomických úspor (priamych aj nepriamych nákladov) nielen pre jednotlivca, ale aj pre celú spoločnosť (Reifman a Wyath, 1980). Tieto očakávania sa však celkom nespĺnili. Ukázalo sa, že rehospitalizácie pre relaps/recidívu BAP dosahovali počas sledovaného 2-ročného obdobia takmer 90 %, pričom sa nezistili výraznejšie rozdiely medzi pacientmi užívajúcimi Li a tými, ktorí Li neužívali (Markar a Mander, 1989).

Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNsP, Košice

Adresa: MUDr. E. Pálová, PhD., Psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNsP, SNP 1, 040 11 Košice, Slovakia.

E-mail: palovae@ke.sknet.sk

Pri výbere vhodného preparátu sa môže kliník v praxi orientovať v podstate dvojakou: buď vyberá liek podľa pravidiel tzv. Evidence Based Medicine (EBM), alebo sa pokúsi vybrať preparát, ktorý čo možno najlepšie spĺňa definíciu termínu „stabilizátor nálady“, hoci zatiaľ ani FDA (Food and Drug Administration) nemá presnú definíciu tohto termínu. Pri posudzovaní vlastností jednotlivých preparátov ako optimálnych pre liečbu BAP sa vychádza zo zásady, že takýto preparát musí byť účinný v štyroch oblastiach:

1. liečba akútneho manického syndrómu,
2. liečba akútneho depresívneho syndrómu,
3. profylaxia manických symptómov,
4. profylaxia depresívnej symptomatiky.

Len preparát, ktorý by bol zapísaný vo všetkých štyroch okienkach tabuľky 1, by sa dal klasifikovať ako stabilizátor nálady.

Tabuľka 1: Liečba bipolárnej afektívnej poruchy (voľne podľa Bauera a McBridea, 2002)

| | Mánia | Depresia |
|---------------|--|----------------------|
| Akútna liečba | lítium karbamazepín valproát verapamil olanzapín | lítium lamotrigín |
| Profylaxia | lítium olanzapín | lítium |

Aj keď dostupné údaje potvrdzujú účinnosť klasických aj atypických neuroleptík pri zvládnutí symptómov akútnej manickej epizódy (aj v profylaxii manických epizód), sú už menej účinné v profylaxii depresívnych epizód. Karbamazepín a valproát preukázali účinnosť pri zvládnutí dysforickej mánie a rýchleho cyklovania. Terapeutická účinnosť sa potvrdila aj u niektorých non-responderov na Li, o niečo menej presvedčivý je ich profylaktický účinok. Profil nežiaducich účinkov oboch týchto skupín preparátov je navyše dosť problematický a často vedie k non-kompliancii pacientov s BAP, čo má závažné dôsledky nielen pre jednotlivca, ale aj pre rodinu a celú spoločnosť.

Aj preto došlo v poslednom desaťročí k výraznejšiemu rozmachu pri hľadaní vhodných liekov nielen pre jednotlivé fázy BAP, ale aj v snahe o určenie tzv. ideálneho tymoprofylaktika. Požiadavky psychiatrov z praxe totiž poukazujú na to, že pre liečbu BAP v praxi by bol tzv. ideálny liek ten, ktorý by spĺňal čo najviac (ak už nie všetky) z týchto požiadaviek (Chengappa a Levine, 2001):

1. rýchly nástup účinku a schopnosť zasiahnuť do patofyziologického mechanizmu poruchy – BAP,
2. dobrá tolerovateľnosť (bez sedácie, prírastku hmotnosti, tremoru, EPS a pod.),
3. liek nespôsobuje prešmyk do opačnej fázy alebo zrýchlenie cyklov BAP,
4. preparát nespôsobuje zhoršenie základného ochorenia BAP,
5. liek má väčšinu (v ideálnom prípade všetky) týchto vlastností.

Aj keď lítium spĺňa hneď niekoľko z týchto kritérií, predsa ich len nespĺňa všetky, a preto ani dnes ešte nemáme k dispozícii tzv. ideálne tymoprofylaktikum, čo vedie k hľadaniu stále ďalších alternatív v liečbe BAP. Okrem atypických antipsychotík sa veľká pozornosť venuje skupine antikonvulzív/antiepileptík (karbamazepín/oxkarbazepín, kyselina valproová/valproát).

O účinnosti antiepileptík ako alternatív v liečbe BAP prvýkrát referovali japonskí a francúzski psychiatri v 70. rokoch minulého storočia (Lambert a spol., 1966; Okuma a spol., 1973), čo neskôr potvrdili v svojej práci aj Post a spol. (1983). Post zároveň poukázal na antikindlingový účinok tymoleptík, pričom najskôr sa tento účinok potvrdil v USA a Kanade pre valproát (ako účinný preparát v liečbe akútnej mánie).

Neprekvapuje preto, že pri postupnom vývoji nových generácií antiepileptík a ich uvádzaní na trh sa postupne klinicky skúšali ako potenciálne tymoleptické preparáty. V súčasnosti sa to týka predovšetkým 4 novších antiepileptík: gabapentín (GAP), lamotrigín (LTG), tiagabín (TGB) a topiramát (TOP).

Karbamazepín/oxkarbazepín

V 60. a 70. rokoch minulého storočia bol opísaný antiagresívny a emócie stabilizujúci účinok fenytoínu a karbamazepínu (CBZ). Toto pozorovanie spolu s opísaným antikindlingovým účinkom CBZ v experimentálnych prácach so zvieratami viedlo k jeho použitiu u pacientov s BAP najprv v Japonsku a USA, o niečo neskôr sa začal používať v liečbe BAP aj v Európe. Celkovo je známych 14 kontrolovaných, dvojito slepých štúdií, ktoré porovnávali antimanický účinok CBZ/oxkarbazepínu s lítiom, neuroleptikami a placebom. Metaanalýza týchto štúdií ukázala 61 % zlepšenie v skupine liečenej CBZ a 81 % zlepšenie v skupine liečenej oxkarbazepínom (Post a spol., 1996). Iba v 5 štúdiách však nebola povolená komedikácia neuroleptikami a/alebo Li, aj po vyhodnotení týchto štúdií bol však CBZ účinný u 50 % manických pacientov (účinok bol definovaný ako aspoň 50 % redukcia manických symptómov na zvolenej hodnotiacej škále). Placebom kontrolovaná štúdia bola zatiaľ publikovaná len jedna, 19 pacientov bolo randomizovaných na placebo alebo CBZ, pacienti užívajúci placebo mali častejšie relapsy.

Po analýze dát z týchto štúdií sa dospelo k záveru, že CBZ by mohol byť na rozdiel od Li účinnejší v širšom spektre podtypov bipolárnej poruchy, ako sú napríklad tzv. schizoma-

nické stavy, zmiešané epizódy BAP, rýchle cykléry (Calabrese a spol., 1995). Vo všetkých štúdiách bol CBZ účinnejší ako placebo.

Nežiaduce účinky CBZ (napr. sedáca, ataxia) sa objavovali obyčajne na začiatku liečby a častejšie v prípadoch, keď sa od začiatku podávali výrazne vyššie antimanické dávky; spôsobuje ich metabolit CBZ (10,1-CBZ-epixidon). Pri dlhšom podávaní CBZ treba mať na zreteli, že autoindukcia a heteroindukcia môžu viesť k poklesu sérových hladín CBZ alebo iných liečiv, ktoré sú podávané súčasne s CBZ a sú tiež metabolizované 3A4 (valproát, haloperidol, niektoré antidepresíva, hormonálna antikoncepcia a iné).

Profylaktickú účinnosť CBZ overilo niekoľko kontrolovaných štúdií (1 kontrolovaná placebo), pričom po 1 roku sledovania bolo 60 % responderov v skupine pacientov liečených CBZ a 22 % responderov v skupine liečenej placebo (Okuma a spol., 1981). Určitým nedostatkom väčšiny štúdií je to, že sledovali pacientov v pomerne krátkom časovom intervale. Retrospektívna štúdia Frankerburga a spol. (1988) zistila, že z pacientov, ktorí užívali iba CBZ (bez komedikácie), bolo po 3–4 rokoch stabilizovaných iba 18 %.

Kyselina valproová/ divalproex sódný (VPA)

V súčasnosti je hlavnou indikačnou oblasťou VPA manická epizóda BAP. Prvé skúsenosti s náladu stabilizujúcim účinkom VPA, ktoré získali vo Francúzsku, sa zakrátko potvrdili aj vo zvyšku Európy a USA, kde sa používal častejšie divalproex. VPA získal aj potvrdenie FDA ako preparát pre liečbu mánie, k čomu vo veľkej miere prispelo aj publikovanie výsledkov štúdie Bowdena a spol. roku 1994. Boli vyhodnotené dáta 179 pacientov, pričom aspoň 50 % redukcii manických symptómov malo po 21 dňoch liečby 48 % užívajúcich VPA a 49 % užívajúcich lítium, v skupine pacientov užívajúcich placebo to bolo len 25 % pacientov. K podobným výsledkom dospeli aj autori európskej štúdie (Muller-Oerlinghausen a spol., 1997), ktorí porovnávali VPA v dvojito slepej štúdií ako adjuvans k neuroleptickej liečbe. VPA navyše preukázal rovnakú účinnosť ako haloperidol v liečbe psychotických symptómov mánie (Mc Elroy a spol., 1996). V udržiavacej liečbe poukazujú publikované výsledky (VAL versus Li versus placebo) na určitú výhodu VAL a Li v porovnaní s placebo, rozdiel však nebol v 12-mesačnom intervale signifikantný (Bowden a spol., 2000). Zaujímavejšie boli výsledky pilotnej štúdie, ktorá sledovala pravdepodobnosť relapsu BAP v skupine 12 pacientov užívajúcich kombináciu VAL a Li versus placebo počas 1 roka. Pacienti, ktorí užívali kombináciu VAL+Li, mali signifikantne nižšiu pravdepodobnosť relapsu ochorenia, ale mali viac nežiaducich účinkov (Solomon a spol., 1997). V ženskej populácii vo fertílno-m veku treba mať na zreteli možnosť vzniku menštruačných problémov a polycystického ovariálneho syndrómu (McIntyre a spol., 2002). Kyselina valproová môže provokovať trombocytopeniu a v detskom veku môže spôsobiť hepatopatiu – toto riziko vekom klesá. Dosať bolo publikovaných 6 dvojito slepých, randomizovaných štúdií a na základe ich výsledkov sa VPA uvádza vo väčšine terapeutických postu-

pov ako liek prvej voľby spolu s Li, zvlášť pri tzv. atypických formách mánie (McElroy a Keck, 1993).

Nová generácia antikonvulzív/antiepileptík

Po vcelku pozitívnych skúsenostiach s podávaním starších antiepileptík (CBZ, VPA) v liečbe mánie nemôže byť prekvapením, že po objavení sa novej generácie antiepileptík sa siahlo aj po ich využití v liečbe BAP. Racionálnym dôvodom pre ich použitie v tejto indikácii môže byť pozorovanie, že u pacientov s BAP dochádza počas ústupu manickej symptomatiky k zvyšovaniu prahu záchvatovosti. Toto pozorovanie potom plne odôvodňuje používanie antikonvulzív/antiepileptík v liečbe akútnej mánie.

Z novej generácie antikonvulzív/antiepileptík sa najčastejšie v liečbe BAP overovali a používali lamotrigín, gabapentín, topiramát a tiagabín.

Lamotrigín

Lamotrigín (LTG) je nové antiepileptikum fenylnitriazínovej skupiny, ktoré má podobný celulárny mechanizmus účinku ako CBZ alebo VPA – stabilizuje sodíkové kanály typ II. Jeho použitie v liečbe akútnej mánie je do určitej miery limitované potrebou pomalej titrácie dávky. Oveľa sľubnejšie sa javí jeho použitie pri rýchlych cykléroch (Fatemi a spol., 1997), či už ako monoterapia alebo adjuvans k už podávanej, ale nie dostatočne účinnej liečbe.

Veľkou výhodou LTG je jeho účinnosť v liečbe bipolárnej depresie, ktorú potvrdili viaceré klinické štúdie (Calabrese a spol., 1999). LTG je jediným preparátom z nových antiepileptík, ktoré má randomizovanú, kontrolovanú štúdiu na posúdenie jeho účinnosti v udržiavacej liečbe BAP I a BAP II. Kým neboli podstatnejšie rozdiely medzi pacientmi s BAP I užívajúcimi placebo a valproát, v skupine pacientov s BAP II, bol v skupine užívajúcej LTG signifikantne nižší výskyt relapsov ako v skupine užívajúcej placebo (Calabrese a spol., 2000).

Vo všeobecnosti je LTG dobre tolerovaný, najneprijemnejší je výskyt kožného výsevu (rash asi u 3 z 1000 dospelých jedincov), ktorý sa môže, ale nemusí znovu objaviť po znovunasadení lieku. Pravdepodobnosť kožného výsevu sa zvyšuje pri kombinácii s podávaním VPA. Neboli však opísané liekové interakcie s lítium (Freeman a Stoll, 1998). Niekoľko kazuistik poukázalo na možné komplikácie pri jeho kombinácii so sertralínom (Kaufman a Gerner, 1998).

V súčasnosti sa kompletizujú dáta dvojito slepých, kontrolovaných, multicentrických štúdií, ktoré by mali pomôcť určiť jeho profylaktický účinok LTG u pacientov s BAP a terapeutický účinok pri rýchlych cykléroch.

Gabapentín

Gabapentín bol syntetizovaný ako analóg GABA, pričom sa predpokladá, že zvyšuje extracelulárnu koncentráciu GABA. Počiatkový entuziazmus s jeho využitím v liečbe BAP (mánie, bipolárna depresia, profylaxia BAP) bol založený na

prevažne otvorených štúdiách, ale dvojito slepé štúdie presvedčivo nepotvrdili jeho účinok v porovnaní s placebom ani v jednej z týchto indikácií, ak bol podávaný gabapentín ako monoterapia. Môže byť účinný v určitej skupine rezistentných pacientov s BAP a depresívnou fázou alebo u pacientov s komorbidnou úzkostnou symptomatikou (Vieta a spol., 2000).

Gabapentín je dobre tolerovaný, nežiaduce účinky (somnolencia, ataxia, únava, bolesť hlavy, tremor a iné) sa objavujú pomerne skoro na začiatku liečby a vo väčšine prípadov sú prechodné. Asi 3 % pacientov udávali prírastok hmotnosti a po pridaní gabapentínu k LTG a CBZ u pacientov s epilepsiou opisovali títo pacienti objavenie sa symptómov hypománie (Short a Cooke, 1995).

Tiagabín

Tiagabín je analóg nipekotickej kyseliny, ktorý ako inhibítor GABA-transportéra v mozgovej kôre a hipokampe zvyšuje synaptickú koncentráciu GABA. Údaje o použití tiagabínu (TGB) v liečbe BAP sú skôr epizodické a viac-menej ide o terapeuticky rezistentných alebo refraktérnych pacientov s BAP na dovtedy aplikovanú liečbu. Ide o epizodické, ojedinelé údaje, systematické posúdenie miesta tiagabínu v liečbe BAP zatiaľ nie je k dispozícii (Grunze a spol., 1998).

Minimálne liekové interakcie, možnosť podávania u pacientov s obličkovým aj pečňovým postihnutím, vhodnosť u gerontopsychiatrických pacientov – to všetko by z neho robilo výhodnú alternatívu v liečbe BAP, ak sa podarí potvrdiť jeho účinnosť v niektorej z oblastí BAP. Neodporúča sa však jeho podávanie u pacientov s BAP a anamnézou záchvatov typu absencií pre možné provokovanie týchto záchvatov.

Kým počiatkové kazuistiky opisovali skôr úspešné použitie tiagabínu na ovplyvnenie symptómov mánie, otvorené štúdie s väčším počtom pacientov boli menej úspešné (Quiroz a spol., 2003).

Topiramát

Ide o substituovaný monosacharid, ktorého mechanizmus účinku spočíva predovšetkým na blokáde napätím riadených sodíkových kanálov. TOP podávali skupine pacientov s manickou fázou BAP, rýchlym cyklérom a pacientom s depresívnou fázou v rámci BAP, prevažne však išlo o otvorené sledovanie a malé súbory pacientov. Veľké, dvojito slepé, multicentrické štúdie mali overiť jeho účinnosť pri zvládnutí akútnej mánie a profylaxie BAP, ale výsledky nevykázali výraznejšie rozdiely pri porovnaní s placebom. Jeho miesto ešte môže byť v liečbe terapeuticky rezistentných foriem BAP, rýchlych cyklérom a v liečbe depresívnych epizód BAP (Chengappa a Levine, 2001).

Iné novšie antikonvulzíva

V skupine nových antiepileptík, ktoré postupne prichádzajú na trh, je ešte niekoľko preparátov, ktoré by mohli byť účinné v liečbe BAP. Najčastejšie sa v tejto súvislosti objavuje retigabine (výrazný antikinldingový účinok), levetiracetam (za-

tiaľ len ako antiepileptikum), felbamate (málo perspektívny vzhľadom na možné nežiaduce účinky).

Záver

Odporúčané terapeutické postupy WFSBP (The World Federation of Societies of Biological Psychiatry) pre liečbu mánie v rámci BAP odporúčajú ako lieky v rámci 1. voľby pre *mierne, až stredne ťažkú mániu* Li/VPA (atypické AP) (CBZ) a pre *závažnú formu mánie* odporúčajú Li/VPA (CBZ), pričom v oboch prípadoch podľa potreby možno pridať k liečbe antipsychotiká (AP) alebo benzodiazepíny (Grunze a spol., 2003).

Z uvedeného prehľadu je zrejmé, že sa v posledných rokoch spektrum liekov používaných na zvládnutie akútnej mánie a na profylaktickú liečbu BAP rozšírilo. Tento rozmach je žiaduci, pretože aj nedávne štúdie poukazujú na to, že dlhodobá prognóza pacientov s BAP je stále veľmi zlá (Keck a spol., 1998). Aj keď sú výsledky štúdií s novými skupinami liekov v liečbe BAP (atypické neuroleptiká, nové antiepileptiká) sľubné, potreba stále účinnejších, bezpečnejších a tolerovateľných preparátov vedie k vývoju a zavádzaniu stále novších preparátov, ktoré ovplyvňujú prenos signálu, majú neurotropný a neuroprotektívny účinok. Vývoj nových terapeutických postupov, ktoré zahŕňajú CREB, BDNF, Bcl-2 a MAP-kinázy ostáva výzvou pre vedecké postupy v najbližšej budúcnosti.

Literatúra

- Bauer M.S., McBride:** Structured group psychotherapy for manic-depressive disorder: The life goals program. New York, Springer Verlag 2002.
- Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. a spol.:** A randomised, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Arch. Gen. Psychiatry, 57, 2000, s. 481–489.
- Bowden C.L., Brugger A.N., Swann A.C. a spol.:** Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. J. Amer. Med. Ass., 271, 1994, s. 918–924.
- Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L. a spol.:** A double-blind, placebo-controlled prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. J. Clin. Psychiat., 61, 2000, s. 841–850.
- Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A., Monaghan E., Rudd G.D.:** A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J. Clin. Psychiat., 60, 1999, s. 79–88.
- Calabrese J.R., Bowden C.L., Moyshwille M.V.:** Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. In: Bloom F., Kupfer D.J. (Eds.): Psychopharmacology. The

- 4th Generation of Progress. New York, Raven Press 1995, s. 1099–1112.
- 7. Chengappa K.N.R., Levine J.:** The use of newer anticonvulsant agents for bipolar disorders. In: Vieta E. (Ed.): *Bipolar Disorders. Clinical and Therapeutic Progress*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2001.
- 8. Fatemi S.H., Rapport D.J., Calabrese H.R., Thuras P.:** Lamotrigine in rapid – cycling bipolar disorder. *J. Clin. Psychiat.*, 58, 1997, s. 522–527.
- 9. Frankenburg F.R., Tohen M., Cohen B.M., Lipinski J.F.J.:** Long-term response to carbamazepine: a retrospective study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8, 1988, s. 130–132.
- 10. Freeman M.P., Stoll A.I.:** Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *Amer. J. Psychiat.*, 155, 1998, s. 12–21.
- 11. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D. a spol.:** The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders. Part II: Treatment of mania. *World J. Biol. Psychiat.*, 4, 2003, s. 5–13.
- 12. Grunze H., Erfurth A., Marcuse A. a spol.:** Lack of antimanic efficacy of the GABA transporter I inhibitor tiagabine. *Europ. Neuropsychopharmacol.*, 8, 1998, Suppl. 2, s. 195.
- 13. Kaufman K.R., Gerner R.:** Lamotrigine toxicity secondary to sretaline. *Seizure*, 7, 1998, s. 163–165.
- 14. Keck P.E., Jr., McElroy S.L., Strakowski S.M. a spol.:** Twelve-month outcome of bipolar patients following hospitalization for a manic or mixed episode. *Amer. J. Psychiat.*, 55, 1998, s. 646–652.
- 15. Lambert P.A., Carnoz G., Borselli S. a spol.:** Action neuro-psychotrope A'um nouvel anti-epileptische: le Dépamide. *Ann. Med. Psychol.*, 1, 1966, s. 707–710.
- 16. Markar H., Mander A.:** Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Brit. J. Psychiat.*, 155, 1989, s. 496–500.
- 17. McIntyre R.S., Mancini D.A., McCann S., Srinivasan J., Kennedy S.H.:** Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord.*, 5, 2002, s. 28–35.
- 18. Muller-Oerbinghausen B., Retzow A.:** Valproate as an adjunct to neuroleptic medication in the treatment of acute manic episodes. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30, s. 202.
- 19. McElroy S.L., Keck P.E.J., Stanton S.P., Tugrul K.C., Bennet J.A., Strakowski S.M.:** A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J. Clin. Psychiat.*, 57, 1996, s. 142–146.
- 20. McElroy S.L., Keck P.E.J.:** Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. *Canad. J. Psychiat.*, 38, 1993, Suppl. 2, s. 562–566.
- 21. Okuma T., Inagana K., Otsuki S. a spol.:** A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology*, 73, 1981, s. 95–101.
- 22. Okuma T., Kishimoto A., Inone K. a spol.:** Antimanic and prophylactic effects of carbamazepine on manic-depressive psychosis. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.*, 27, 1973, s. 283–297.
- 23. Post R.M., Ketter T.A., Denicoff K. a spol.:** The place of anticonvulsant ntherapy in bipolar illness. *Psychopharmacology*, 128, 1996, s. 115–129.
- 24. Post R.M., Uhde T.W.:** Treatment of mood disorders with antiepileptic medications: clinical and theoretical implications. *Epilepsia*, 24, 1983, Suppl. 2, s. 97–108.
- 25. Quiroz J.A., Payne J.L., Zarate C.A., Jr.:** A selected review of investigations in novel pharmacologic strategies for treatment of acute mania. *Clin. Appr. Bipolar Disord.*, 2, 2003, s. 13–23.
- 26. Reifman A., Wyath R.J.:** Lithium: A brake in the raising cost of mental illness. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 1980, s. 385–388.
- 27. Short C., Cooke L.:** Hypomania induced by gabapentin. *Brit. J. Psychiat.*, 166, 1995, s. 679–680.
- 28. Solomon D.A., Ryan C.E., Keitner D.I. a spol.:** A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance of patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiat.*, 58, 1997, s. 95–99.
- 29. Vieta E., Martinez-Arán A., Nieto E., Colon F., Reinares M., Benabarre A., Castó C.:** Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Europ. Psychiat.*, 15, 2000, s. 433–437.

Do redakcie došlo 15.9.2003.