
Farmakologická léčba juvenilní bipolární poruchy

Drtílková I.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Projevy bipolární poruchy u mladistvých, zejména u dětí, jsou často považovány za atypické, ve srovnání s klasickým obrazem poruchy u dospělých, u kterých bývá charakterizována oddělenými fázemi mánie a deprese. Děti s diagnózou bipolární poruchy obecně vykazují rychlou fluktuaci nálady a chování, často spojenou s komorbidní ADHD a disruptivními poruchami chování. Stabilizátory nálady a atypická antipsychotika jsou obvykle první volbou léčby. Přestože pacienti mohou pozitivně reagovat na monoterapii, u mnohých mladistvých je nutná kombinovaná léčba.

Klíčová slova: bipolární porucha, děti, adolescenti, léčba.

Summary

Drtílková I.: Pharmacological Therapy of Juvenile Bipolar Disorder

The presentation of bipolar disorder in the youth, especially in children, is often considered atypical compared with the classic adult disorder which is characterized by distinct phases of mania and depression. Children with established diagnosis of bipolar disorder in community settings typically present with rapid fluctuation in mood and behavior, often associated with comorbid ADHD and disruptive behavior disorders. Mood stabilizers and atypical antipsychotic agents are generally the first line of treatment. Although the patients may respond to monotherapy, combination pharmacotherapy is necessary for some youth.

Key words: bipolar disorder, children, adolescents, treatment.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 6, pp. 314–319.

ÚVOD

Ačkoliv současné nozologické systémy (MKN 10 a DSM IV) nerozlišují věkově specifická kritéria pro bipolární poruchu (BP), klinický obraz onemocnění u dětí a adolescentů se často odchyľuje od klasického popisu onemocnění u dospělých. Rozdíly se týkají symptomatologie manické i depresivní fáze onemocnění a často i jeho průběhu. Atypické příznaky jsou častější v dětském a časném adolescentním věku, u starších adolescentů se symptomatologie obvykle výrazněji neodlišuje od obrazu onemocnění u dospělých.

Mánie u dětí bývala dlouho považována za extrémně vzácnou, avšak v průběhu posledních 20 let se postupně zvýšila diagnostika bipolární poruchy v dětství a adolescenci. Wagner [29] uvádí, že prevalence bipolární poruchy s velmi časným začátkem (do věku 12 let) je odhadována na 0,3–0,5 % případů a prevalence poruchy s časným začátkem (v adolescenci do 19 let) se pohybuje kolem 1 %. Na 5% hranici je odhadován výskyt subsyndromových případů širšího bipolárního spektra.

Juvenilní bipolární porucha je zatížena vysokým rizikem rekurence. Více než u 30 % adoles-

centů s depresí (MDD dle DSM IV) dochází k přesmyku do mánie ve věku do 24 let. K rizikovým příznakům patří časný výskyt depresivní poruchy, psychomotorický útlum, psychotické příznaky, přítomnost psychotické deprese a dalších afektivních poruch v rodině a výskyt farmakologicky podmíněné hypománie [1].

Studie dvojčat svědčí pro genetický podklad bipolární poruchy, konkordance u jednovaječných dvojčat je udávána kolem 65 %, u dvojevaječných kolem 15 %. Celoživotní riziko bipolární poruchy je přibližně 1–5 %.

KLINICKÝ OBRAZ DĚTSKÉ A ADOLESCENTNÍ BIPOLÁRNÍ PORUCHY

Podle kritérií DSM-IV je **hypo/manická epizoda** charakterizována elevovanou, expanzivní nebo iritabilní náladou, zvýšeným sebevědomím, sníženou potřebou spánku, zvýšenou hovorností, zrychleným myšlením, narušenou pozorností, roztěkaností, zvýšenou cílevědomou aktivitou v práci nebo ve škole, v sociální a sexuální oblasti, vyhle-

dáváním požitků bez ohledu na následky a riziko ztrapnění. Ve školním věku mohou být epizody mánie a hypománie spojeny se záškoláctvím, asociálními chováními, předčasným ukončením školy nebo s užíváním psychoaktivních látek. Na rozdíl od dospělých, častěji než typická euforie, se u dětí vyskytuje iritabilní nálada, která má větší tendenci k chronickému a kontinuálnímu průběhu než k epizodickému nebo akutnímu výskytu. Typický pro tuto věkovou skupinu bývá smíšený obraz, ve kterém jsou současně přítomny některé manické a depresivní symptomy, jako je depresivně-dysforické ladění, kombinované se zvýšenou energií, sníženou potřebou spánku, desorganizovaným chováním, sníženou frustrační tolerancí a extrémní iritabilitou. Podle výsledků review za posledních 10 let lze shrnout, že mánie v dětském věku bývá nonepizodická, chronická, s kontinuálním rychlým cyklováním a často má netypický, smíšený obraz [1, 7, 21]. Na rozdíl od dospělých, u kterých bývá mezi kompletními remisemi obnovení dobré fungování v psychické oblasti, u dětí bývají dlouhodobě tyto funkce narušeny. Podle názoru expertů AACAP [1], je doporučováno použít ke klasifikaci juvenilní bipolární poruchy v manuálu DSM IV označení „Bipolar disorder NOS“.

Geller a spol. [17] uvádějí, že pro vyšetření a diagnostiku preadolescentní bipolární poruchy lze například použít semistrukturovaný rozhovor Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASCH-U-KSADS), který obsahuje otázky cílené na získání validních informací od rodičů, učitelů a dětských pacientů.

Mezi nejčastější symptomy **depresivní epizody** u juvenilní BP patří smutná nálada, anhedonie, často kolísání nálady během dne, iritabilita, únava, insomnie, snížené sebehodnocení a sociální stažení. Na rozdíl od dospělých a adolescentů se u dětí častěji objevují různé somatické symptomy, například bolesti břicha nebo hlavy. Častěji mohou být přítomny halucinace, agitovanost nebo extrémní strach. U adolescentů se objevuje narušené myšlení, změny váhy a excesivní ospalost během dne [4]. Riziko suicidia je v depresivní fázi bipolární poruchy vyšší než u unipolární deprese.

Vzhledem k tomu, že u dětské mánie je obvykle přítomna zvýšená dráždivost, bouřlivé afekty a prolongované agresivní projevy, není překvapující, že mnohé z těchto dětí jsou nejdříve mylně diagnostikovány jako ADHD nebo poruchy chování. Rozlišení preadolescentní mánie a ADHD může být diferenciativně diagnostický problém, protože mnohé symptomy jsou u obou společné, například hyperaktivita, nesoustředěnost nebo zrychlená řeč [11, 17, 18, 19].

Ještě komplikovanější situace nastává, pokud se zmíněné behaviorální poruchy vyskytují společně s bipolární poruchou jako komorbidní diagnózy. Biederman a spol. [3] upozorňují, že vedle atypic-

kých příznaků komplikuje klinický obraz dětské BP častá komorbidita s poruchami chování, AD/HD a úzkostnými poruchami. Podle některých molekulárně genetických studií [12] komorbidní výskyt dětské a časné adolescentní BP společně s ADHD pravděpodobně tvoří v 60–90 % případů samostatný familiární subtyp, jehož průběh je závažnější a je spojen s vyšším rizikem suicidálního jednání.

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Limitovaná data z pediatrických studií nasvědčují, že reakce na monoterapii stabilizátory nálady u dětí a adolescentů s BP je podobná jako u dospělých s akutní mánií, u kterých je uváděna reakce na léčbu lithiem 49% a na léčbu valproátem 48% [5, 14]. Kowatch a spol. [23] v kontrolované 6týdenní studii u dětí a adolescentů uvádějí reakci na léčbu lithiem u 46 %. Je zřejmé, že asi 50 % dospělých, dětí a adolescentů, v manické fázi nereaguje na monoterapii stabilizátory nálady a vyšší efekt se objeví až po kombinaci. Přestože novější antikonvulziva jako je topiramát, gabapentin a lamotrigin jsou v dětské populaci schválena pro léčbu některých forem epilepsie, nejsou zatím (na rozdíl od dospělých) k dispozici studie a zkušenosti v indikaci bipolární poruchy.

Při léčbě lithiem a antikonvulzivou je třeba u dětí počítat s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Lithium by mělo být podáváno dětem až od 12 let v dávkách 600–1200 mg denně a je třeba počítat s kratším vylučovacím poločasem než u dospělých. Před nasazením lithia u mladistvých je doporučováno laboratorní vyšetření – kompletní krevní obraz, funkce štítné žlázy, vyšetření moči, urea, kreatinin, hladina kalcia v séru a u dívek těhotenský test. Po dosažení stabilní hladiny lithia v séru by měly být každý 3. až 6. měsíc kontrolovány renální a tyreoidální funkce [24]. U dětí s abnormitami na EEG nebo u dětí s epilepsií je vhodnější místo lithia volit antikonvulziva.

Otevřené studie a četné kazuistické série popisují u juvenilní mánie efekt valproátu [5, 14, 24, 26, 29, 30]. Hrdlička [20] cituje údaje z literatury, že valproát, lithium a karbamazepin byly účinné u manických a smíšených epizod u 40 dětí a adolescentů a jejich efekt byl 53%, 38% a 38% [24]. Doporučené dávky valproátu sodného pro děti jsou 500–2000 mg/den, mezi možné nežádoucí účinky patří trombocytopenie a hepatotoxicita. Vzhledem ke zvýšení hladin testosteronu se může u dívek vyskytnout amenorea, obezita, abnormální růst vlasů, byl popsán i syndrom polycystických ovarií.

Při léčbě valproátem je třeba sledovat jaterní testy, kompletní krevní obraz a u dívek je doporučován těhotenský test.

Karbamazepin je doporučen pro děti v dávkách 100–600 mg/den, je třeba kontrolovat bílý krevní obraz (možné poruchy krvetvorby) a jaterní funkce, subjektivně mohou být nepříjemné závratě, únava a poruchy koncentrace.

Některá z atypických antipsychotik prokázala tymostabilizující vlastnosti a jsou úspěšně používána formou monoterapie nebo v kombinaci s lithiem a antikonvulzivami. U dospělých pacientů je z atypických antipsychotik prokázána účinnost v léčbě manické fáze BP u risperidonu, olanzapinu, quetiapinu a ziprasidonu. V dětské psychiatrii se můžeme opřít o výsledky převážně otevřených studií, kazuistické série a názory expertů.

Otevřené studie u juvenilní mánie uvádějí efekt risperidonu, olanzapinu a quetiapinu. Frazier a spol. [15] popsali v souboru 28 pacientů v průměrném věku 10 let u 82 % výrazný antimanický a antiagresivní efekt risperidonu, a tentýž autor [16] zjistil v souboru 23 pacientů, v průměrném věku 10,3 let, signifikantní zlepšení manických, depresivních a psychotických příznaků po monoterapii olanzapinem. Del Bello a spol. [9] v kontrolované studii publikovali, že quetiapin u adolescentní bipolární poruchy signifikantně lépe ovlivnil příznaky mánie (54,3 %) než placebo (32,6 %).

Na rozdíl od tradičních tymoprofylaktik je léčba antipsychotiky druhé generace obvykle lépe snášena, nevyvolávají farmakogenní depresi (jako klasická neuroleptika) a podle současných názorů je riziko exacerbace mánie, (vzhledem k určitému antidepresivnímu působení atypických antipsychotik) velmi nízké [13].

U atypických antipsychotik 2. generace, která jsou spojená s možným vzestupem hmotnosti a dalšími metabolickými problémy (diabetes 2. typu, hyperlipidémie..), je doporučováno po třech měsících sledovat body mass index (BMI), rozložení tuku, krevní tlak, vylučování glukózy a hladinu lipidů. Při léčbě ziprasidonem je vhodné monitorovat EKG.

Nedávné studie u adolescentů s BP potvrzují účinnost kombinace stabilizátorů nálady s antipsychotiky. Kafantaris [22] popsal efekt u 64 % adolescentů při kombinaci lithia s antipsychotiky a Del Bello [9] v kontrolované studii zjistil, že kombinace valproátu s quetiapinem byla účinnější než monoterapie valproátem.

Postup při léčbě dětské manické epizody bez psychotických příznaků doporučují Kowatch a spol. [23] následovně:

1. Vysadit případnou medikaci stimulanty a antidepresivy.
2. Pokud přetrvává euforické ladění – nasadit lithium.
3. Pokud je přítomna smíšená symptomatologie – nasadit valproát.
4. Jestliže účinek není dostatečný, kombinovat lithium s valproátem.
5. Pokud se afektivita stabilizuje, ale přetrváva-

jí příznaky ADHD, opatrně přidat nízké dávky stimulantů.

Při léčbě dětské mánie s psychotickými příznaky je doporučováno nasadit stabilizátor nálady a kombinovat jej s atypickými antipsychotiky:

1. Při euforickém ladění volit kombinaci lithia s atypickým antipsychotikem.
2. U smíšených obrazů kombinovat valproát s atypickým antipsychotikem.
3. Je-li reakce nedostatečná, použít kombinaci lithium + valproát.
4. Je-li reakce nedostatečná, použít kombinaci karbamazepin + lithium.

V roce 2004 Pavaluri a spol. [26] publikovali výsledky studie prováděné na univerzitě v Chicagu, ve které ověřovali účinnost terapeutického postupu podle dosavadních algoritmů léčby. Jako lék první volby u manické epizody bez psychotických příznaků byl použit stabilizátor nálady (divalproex sodium nebo lithium, v druhé řadě karbamazepin). Kombinace s antipsychotiky druhé generace byla použita jako první volba pro závažné a psychotické obrazy mánie. Do studie bylo zařazeno 64 subjektů s diagnózou BP typu I., v průměrném věku 11,74 let. Průběh léčby byl sledován 18 měsíců. Výsledky ukázaly, že monoterapie tymoprofylaktiky ve skupině manických pacientů bez psychotických příznaků nebyla dostatečně účinná (remise dosáhlo pouze 17 %) a nonrespondenti museli být přeřazeni ke skupině léčené kombinací tymoprofylaktik s atypickým antipsychotikem. Při kombinované léčbě došlo ke kompletní remisi u 62 % pacientů.

Navrhují proto modifikovaný algoritmus léčby, který dovoluje přímo přistoupit ke kombinované léčbě s antipsychotiky u mánie/hypománie bez psychotických příznaků, v případě nedostatečné reakce na iniciální monoterapii lithiem nebo antikonvulzivami a vyhnout se zbytečnému, nahodilému kombinování těchto preparátů. Výsledky jsou konzistentní s údaji v literatuře [22, 23, 29], které potvrzují, že monoterapie je méně účinná než kombinovaná léčba.

Přestože existují doporučené postupy léčby pro pediatrickou unipolární depresi [25], v dostupné literatuře nejsou u této populace k dispozici obdobné postupy v léčbě **depresivní fáze bipolární poruchy**. Nabízí se postupovat podle algoritmu platného pro depresivní fázi BP u dospělých, který doporučuje jako léky první volby lithium nebo lamotrigin (LTG), v dalším kroku kombinaci lithia s některými antidepresivy (SSRI, bupropion, venlafaxin, IMAO, TCA) a v dalším kroku kombinaci s atypickým antipsychotikem [28]. Z hlediska dětské psychiatrie je však prosté kopírování tohoto postupu spojeno s určitými problémy. Přestože je **lithium** doporučeno k léčbě již od 12 let, je třeba u dětské populace zvážit jeho toxicitu (zejména při sérových hladinách nad 7 ng/ml), snížení záchva-

tového prahu a skutečnost, že jeho účinnost je v léčbě deprese (ve srovnání s léčbou mánie) poněkud nižší a jeho efekt není stejně výrazný u atypických forem a rychlého cyklování, ve srovnání s klasickým obrazem bipolární poruchy.

Přestože **lamotrigin** (LTG) se u dospělých osvědčil v léčbě BP s rychlým cyklováním a u depresivní epizody BP, u juvenilní bipolární poruchy není s LTG dostatek zkušeností. Ve srovnání s dospělými je u dětí vyšší riziko vzniku exantému, včetně závažné formy Stevens-Johnsonova syndromu, které dosahuje až 1% výskytu.

Dalším problémem je v případě kombinované léčby volba **antidepresiva**. Jestliže odmítneme skupinu tricyklických antidepresiv (TCA), která v léčbě unipolární deprese u dětí a adolescentů neprokázala účinnost ve srovnání s placebem pro jejich kardiotoxicitu a pro vyšší riziko přesmyku do mánie, nabízí se skupina SSRI, se kterou je u dětí relativně více pozitivních zkušeností [10, 20, 27]. Avšak ani tato volba není bez komplikací. Přestože se SSRI jako léky první volby také objevily v několika guidelineech pro léčbu dětské unipolární deprese (MDD dle DSM IV) a společně s nimi i některá novější, dualistická antidepresiva [10, 20, 25], je třeba zdůraznit, že s výjimkou fluoxetinu, který byl FDA schválen v USA pro léčbu dětské a adolescentní deprese, žádné z ostatních SSRI nebylo v minulosti oficiálně doporučeno pro děti v této indikaci.

Mimo to, od roku 2003 probíhá na stránkách odborného tisku diskuse ohledně účinnosti a bezpečnosti SSRI při léčbě deprese u dětí a adolescentů. Po reanalýze dat z randomizovaných kontrolovaných studií (publikovaných i nepublikovaných), které srovnávaly efekt SSRI s placebem u dětí ve věku 5–18 let s diagnózou deprese, výsledky naznačily, že rizika léčby mohou převýšit potenciální prospěch [32, 27]. Tato zjištění se týkala v různé míře všech SSRI – s výjimkou fluoxetinu. V září 2004 FDA doporučila výrobcům devíti antidepresiv připojit na příbalové letáky upozornění, že při léčbě existuje u malého počtu případů možnost zhoršení deprese, anxiety a neklidu, případně se mohou objevit impulzivní myšlenky na ublížení sobě nebo druhým osobám, a proto je nutné zvýšeně monitorovat stav pacienta – zejména na počátku léčby (fluoxetin, sertralin, paroxetin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram, bupropion, venlafaxin, nefazodon a mirtazapin).

I když data z reanalýzovaných studií uvádějí v průměru 4% riziko suicidality při léčbě SSRI ve srovnání s placebem, u kterého je riziko asi 2% (jednalo se o suicidální myšlenky a pokusy, nikoliv o dokonané suicidium), v dlouhodobém průběhu neléčené juvenilní deprese je toto riziko ještě vyšší – asi 15%. Proto podle názoru odborníků z FDA advisory committee, unáhlené odmítání antidepresiv (zejména SSRI) v pediatrické populaci, by mohlo zablokovat dostupné možnosti léčby, která byla

v minulosti u velké části dětí a adolescentů úspěšná. Experti z American Academy of Child and Adolescent Psychiatry upozorňují, že pouze u 78 ze 4400 pacientů se objevily zmíněné suicidální myšlenky a pokusy. Doporučují před zahájením antidepresivní léčby informovat rodiče o možném riziku vzniku behaviorální toxicity, neklidu a možném přesmyku do mánie. V prvních čtyřech týdnech by měla být kontrola pacientů prováděna 1krát týdně a v dalších osmi týdnech každý druhý týden. Snad probíhající diskuse ohledně bezpečnosti antidepresiv u dětí přispěje k selekci vhodného preparátu pro léčbu pediatrické deprese a vedle fluoxetinu (schváleného v této indikaci v USA) se také v Evropských zemích dočkáme oficiálního schválení vhodného antidepresiva.

Pro léčbu depresivní fáze juvenilní bipolární poruchy se zdá být zajímavý a inspirující výsledek dvojité slepé Tohenovy studie [29], i když byla prováděna u dospělých. Ve studii byla vyhodnocena léčba olanzapinem a kombinace olanzapinu s fluoxetinem u 833 pacientů s depresivní fází BP jako signifikantně účinnější než placebo. Calabrese a spol. [6] rovněž zařadili kombinaci olanzapinu s fluoxetinem (OFC) mezi strategie, které byly zatíženy relativně nejmenším rizikem přesmyku do hypo/mánie.

U případů závažné depresivní fáze, kde je vhodné podat alespoň přechodně antidepresivum, se v pedopsychiatrii lze – alespoň částečně – opřít o schválení fluoxetinu pro léčbu pediatrické depresivní poruchy, platné v USA, a příznivý výsledek metaanalýzy srovnávající prospěch a rizika antidepresivní léčby u dětí [32].

Pro volbu olanzapinu svědčí především atypický klinický obraz BP v dětství a adolescenci, který odpovídá psychopatologii zahrnující respondéry vůči olanzapinu: atypické rysy v depresivních i manických epizodách, často s inkongruentními příznaky, neúplná úzdrava s reziduálními příznaky a převaha manických epizod nad depresivními.

ZÁVĚR

Podle omezených údajů v současné literatuře [23, 30] se strategie léčby **manické fáze** juvenilní bipolární poruchy v hrubých rysech neodlišuje od postupů platných pro dospělé. Efekt lithia lze očekávat spíše u starších adolescentů, s klasickým fázickým průběhem BP, bez inkongruentních příznaků, s jasně vyjádřenou euforií a depresí v jednotlivých fázích. Efekt valproátu (nebo kombinace valproátu s lithiem) je pravděpodobněji u mladších jedinců s méně typickými příznaky a rychlým cyklováním. Je nutné vysazení předchozí medikace zahrnující antidepresiva nebo stimulantia, se kterou se poměrně často setkáváme u mladších dětí, léčených pro hyperkinetickou poruchu nebo poru-

chy chování (někdy mylně diagnostikované – místo mánie). Podle názorů některých expertů je u dětí kombinace tymoprofylaktik s atypickými antipsychotiky (olanzapin, risperidon, quetiapin) účinnější než monoterapie nejen u mánie s psychotickými příznaky, ale také u mánie bez psychotických příznaků [26]. Pro léčbu **depressivní epizody** bipolární poruchy u dětí a adolescentů nejsou k dispozici oficiální doporučené postupy léčby. Údaje z literatury platné pro dospělé s BP naznačují, že

(vzhledem k atypickým příznakům v manických i depresivních epizodách, vzhledem k tendenci ke kontinuálnímu průběhu a rychlému cyklování) by mohl být vhodným preparátem olanzapin, případně dočasná kombinace olanzapinu s fluoxetinem u závažných depresivních epizod [6, 29].

U dětské a adolescentní bipolární poruchy zatím chybějí zkušenosti s novějšími antikonvulzivy a (až na výjimky) kontrolované studie s lithiem, antikonvulzivy a antipsychotiky.

LITERATURA

1. AACAP official action. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36, 1997, (10 Suppl), pp. 157–176.
2. **Biederman, J.:** Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37, 1998, pp. 1091–1003.
3. **Biederman, J., Mick, E., Wozniak, J. et al.:** Can a subtype of conduct disorder linked to bipolar disorder be identified? *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 952–960.
4. **Birmaher, B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Axelson, D. A., Kaufman, J., Dorn, L. D., Ryan, N. D.:** Clinical presentation and course of depression in youth: Does onset in childhood differ from onset in adolescence? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 43, 2004, pp. 63–70.
5. **Branicky, L. A., Fisher, K. E., Calabrese, J. R.:** Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42, 2003, pp. 895–901.
6. **Calabrese, J. R., Rapport, D. J., Kimmel, S. E. et al.:** Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, p. 109.
7. **Carlson, G. A.:** Classification issues of bipolar disorders in childhood. *Psychiatr Dev.*, 2, 1984, pp. 273–285.
8. **Del Bello, M., Schwiers, M., Rosenberg, H.:** Quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania associated with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41, 2002, pp. 1216–1232.
9. **DelBello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L. et al.:** A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41, 2002, p. 1216.
10. **Drtálková, I.:** Antidepresiva v dětské psychiatrii. *ČS Psychiatr.*, 95, 1999, (Suppl 1), s. 3–36.
11. **Drtálková, I.:** Diferenciální diagnostika dětské mánie a hyperkinetické poruchy (ADHD). *Psychiatrie pro praxi*, 2004, s. 309–312.
12. **Faraone, S., Glatt, S.:** The genetic of pediatric-onset bipolar disorders. *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 970–977.
13. **Fahy, S., Fahy, T. J.:** Induction of manic symptoms by novel antipsychotics. *Br. J. Psychiatry*, 176, 2000, p. 597.
14. **Findling, R. L., McNamara, N. K., Gracious, B. L. et al.:** Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 42, 2003, pp. 895–901.
15. **Frazier, J. A. et al.:** Risperidone treatment of juvenile mania. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38, 1999, pp. 960–963.
16. **Frazier, J. A. et al.:** Open-trial olanzapine in pediatric onset bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*, 11, 2001, pp. 239–250.
17. **Geller, B., Williams, M., Zimmerman, B. et al.:** Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultrarapid and ultradian cycling. *J. Affect Disord*, 51, 1998b, pp. 81–91.
18. **Geller, B., Warner, K., Williams, M.:** Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD. Assessment and validity using the WASH.U.KSADS, CBCL and TRF. *J. Affect Disorders*, 51, 1998, pp. 93–100.
19. **Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M. et al.:** DSM-IV mania symptoms in prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to ADHD and normal controls. *J. Child Adol. Psychopharmacology*, 12, 2002, pp. 11–15.
20. **Hrdlička, M.:** Farmakoterapie afektivních poruch v dětství a adolescenci. *Psychiatrie pro praxi*, 4, 2004, s. 197–203.
21. **Chang, K., Steiner, H.:** Bipolar offspring: A window into bipolar disorder evolution. *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 945–952.
22. **Kafantaris, V., Colletti, D. J., Dicker, R.:** Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40, 2001, pp. 1448–1456.
23. **Kowatch, R., Shetuman, G., Hume, J.:** Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 53, 2003, pp. 978–984.
24. **Kowatch, R., Suppes, T., Carmody, T. et al.:** Effect size of lithium, divalproex sodium and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 39, 2000, pp. 713–720.
25. **Park, R. J., Goodyer, I. M.:** Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc. Psychiatry*, 9, 2000, pp. 147–161.
26. **Pavaluri, M., Henry, D., Devineni, B.:** A pharmacotherapy algorithm for stabilisation and maintenance of pediatric bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 43, 2004, pp. 859–867.
27. **Ramchandani, P.:** Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *BMJ* 328, 2004, pp. 3–4.
28. **Seifertová, D., Praško, J., Höschl, C.:** In: Postupy v léčbě psychických poruch. *Academia Medica Pragensis*, 2004, s. 1109–113.
29. **Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J. et al.:** Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 2003, pp. 1079–1088.
30. **Wagner, K.:** Diagnosis and treatment issues in child and adolescent bipolar disorder. Abstract of APA annual meeting Philadelphia, 2002, pp. 7–15.
31. **Wagner, K., Weller, E., Carlson, G.:** An open-label trial

of divalproex sodium in children and adolescents with bipolar disorder. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41, 2002, pp. 1224–1230.

32. **Whittington, C., Kendall, T., Fongay, P.:** SSRI in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *The Lancet*, 2004, pp. 1341–1345.

Dodáno redakci: 20. 1. 2005

Po skončení recenzního řízení: 3. 5. 2005

*Prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
639 00 Brno-Bohunice
e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz*

POZOR! ZMĚNA VELETRHU MEFA a REHAPROTEX! NOVÝ VELETRH HOSPIMEDICA!



Mezinárodní veletrh zdravotnické techniky, rehabilitace a zdraví

- Celkem 415 firem z 26 zemí představí nejnovější zdravotnickou techniku a technologii, poprvé vystavovatelé z Litvy, Řecka a Slovinska
- Největší středě – východoevropská prezentace výrobců a dodavatelů kompenzačních a rehabilitačních pomůcek
- Rozšířená prezentace postelí, lůžek a vybavení pro zařízení zdravotnického a sociálního charakteru, široká nabídka přístrojové a laboratorní techniky a elektromedicíny
- Kreditovaný Mezinárodní kongres HOSPI Medica: Důstojnost člověka ve stáří, nemoci a umírání, XI. brněnský den paliativní medicíny
- Fórum managementu nemocnic, sympozium Neinvazivní metody v kardiologii, MediFórum – projekt celoživotního vzdělávání, V. mezinárodní podiatrické sympozium a řada dalších odborných seminářů
- Využijte autobusovou dopravu z vašeho města přímo na výstaviště – viz www.hospimedica.cz
- Registrací na webu získáte zlevněnou vstupenku na veletrh

13. – 16. 9. 2005

Brno – výstaviště
www.hospimedica.cz

Cooperationally presented by



Veletrhy Brno, a.s.
Trade Fairs Brno
Výstaviště 1
647 00 Brno
Czech Republic
Tel. +420 541 152 818
Fax +420 541 153 063
e-mail: hospimedica@bv.v.cz
www.hospimedica.cz

BVV

Veletrhy
Brno