

MAREK JAREMA I JANUSZ RYBAKOWSKI

6. Leczenie zespołów maniakalnych

6.1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I WSKAZANIA DO LECZENIA

Zespół (epizod) maniakalny traktowany jest jako ostre zaburzenie psychiczne wymagające interwencji medycznej, głównie leczenia farmakologicznego. W przypadkach nasilonych w przebiegu zespołu maniakalnego może wystąpić gwałtowne pobudzenie psychoruchowe i/lub objawy psychotyczne. W zdecydowanej większości przypadków, niepodjęcie leczenia farmakologicznego prowadzi do pogorszenia stanu chorego, nasilenia objawów oraz takiego zaburzenia funkcjonowania chorego, które niekiedy może nawet stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia, zarówno pacjenta, jak i innych osób.

Zespół (epizod) hipomaniakalny różni się od zespołu (epizodu) maniakalnego mniejszym nasileniem objawów i mniejszym zaburzeniem funkcjonowania chorego. Niekiedy zdarza się, że pacjenci w stanie hipomanii funkcjonują nawet lepiej niż w stanie eutymii. W części przypadków zespół hipomaniakalny przechodzi w maniakalny, dlatego leczenie zespołu (epizodu) hipomaniakalnego bywa zazwyczaj wskazane.

Uwzględniając kryteria diagnostyczne systemu klasyfikacji ICD-10 (1998), wskazaniem do podjęcia leczenia jest stwierdzenie utrzymywania się, przez co najmniej 4 dni, co najmniej 3 spośród objawów maniakalnych, takich jak:

- nastrój podwyższony lub drażliwy,
- wzmożona aktywność lub niepokój fizyczny,
- przyspieszenie toku wypowiedzi (nadmierna rozmowność), gonitwa myśli,
- zaburzenia koncentracji, rozproszenie uwagi,
- zmniejszona potrzeba snu,
- zwiększony popęd seksualny,
- lekkomyślne, nieodpowiedzialne zachowanie, niedostosowane społecznie, niedocenianie ryzyka,
- wzmożona łatwość kontaktów z innymi, brak dystansu,
- wzmożona samoocena lub poczucie wyższości,
- urojenia maniakalne (zgodne z nastrojem).

Poszczególne objawy mają różną wagę dla podejmowania decyzji o leczeniu: dużą wagę mają np. urojenia wielkościowe czy wzmożona aktywność,

mniejszą ma wzmożona łatwość nawiązywania kontaktów. Obecność któregoś z niżej wymienionych czynników stanowi bezwzględne wskazanie do podjęcia leczenia farmakologicznego:

- zachowanie chorego stanowiące zagrożenie dla zdrowia i/lub życia jego lub innych osób,
- rażąca nieadekwatność (wobec obowiązujących norm, także kulturowych) zachowania chorego, zachowanie zagrażające, jawnie sprzeczne z jego dotychczasowym postępowaniem,
- objawy maniakalne powodujące, że zachowanie chorego istotnie zakłóca obowiązujące normy współżycia społecznego,
- brak krytycznego wglądu w objawy maniakalne zaburzające funkcjonowanie chorego,
- stwierdzenie, że nie podjęcie leczenia stanowi istotne ryzyko pogorszenia stanu chorego,
- dane z wywiadu, przemawiające za koniecznością leczenia (przebieg uprzednich epizodów maniakalnych).

Należy zawsze starać się o uzyskanie zgody chorego na leczenie. Następujące techniki są w tym pomocne:

- nawiązanie kontaktu terapeutycznego (lekarz jako osoba niosąca pomoc, a nie „karcąca” chorego za jego „dobre” samopoczucie),
- wytłumaczenie, jakie objawy uznaje się za maniakalne (tzn. nieprawidłowe),
- wyjaśnienie, jaki jest cel leczenia (tzn. głównie zwrócenie uwagi, że celem leczenia nie jest spowodowanie, żeby pacjent przestał się „dobrze” czuć),
- nawiązanie kontaktu i uzyskanie pomocy ze strony osób bliskich choremu,
- wyjaśnienie, jak w przeszłości objawy maniakalne utrudniały funkcjonowanie chorego,
- przedstawienie realnych perspektyw powrotu do normalnego funkcjonowania chorego,
- przedstawienie realnych, długoletnich perspektyw utrzymania dobrego samopoczucia chorego, także szans na społeczną akceptację, realizację planów zawodowych itp.

Stan (epizod) maniakalny spełnia kryteria „chOROBY psychicznej” w rozumieniu Ustawy o Ochronie Zdrowia Psychicznego. Brak zgody chorego na leczenie nie może być przeszkodą do podjęcia takiej-

go leczenia. Pewien problem może stanowić wykazanie, że ryzykowne zachowania chorego (zakupy, którymi doprowadza rodzinę do ruiny materialnej, lekkomyślne przedsięwzięcia finansowe czy inwestycyjne, promiskuityzm) wiążą się bezpośrednio z poważnym zagrożeniem dla niego i/lub otoczenia.

Hospitalizacja nie jest wymogiem dla leczenia stanów (epizodów) maniakalnych, jakkolwiek często okazuje się konieczna. Celem hospitalizacji chorych maniakalnych jest:

- konieczność podjęcia intensywnego leczenia (niekiedy wbrew woli chorego),
- konieczność zapobieżenia pogorszeniu się stanu chorego nie leczonego,
- potrzeba zapobieżenia aktywności chorego maniakalnego, która to aktywność może przynieść szkody jemu lub jego otoczeniu.

Jeżeli stwierdza się konieczność hospitalizacji, a dzieje się tak zwykle przy znacznie nasilonych objawach maniakalnych, należy poinformować o tym chorego i, jeżeli to tylko możliwe, uzyskać jego zgodę na hospitalizację.

W stanach hipomaniakalnych, konieczność hospitalizacji wzrasta, gdy:

- istnieje uzasadnione ryzyko rozwinięcia się pełnego zespołu maniakalnego (a może tak się zdarzyć, gdy obserwuje się wyraźną progresję objawów, lub gdy w przeszłości epizody hipomaniakalne przechodziły, u tego konkretnego chorego, w maniakalne),
- gdy chory wykazuje rażący brak krytycznego wglądu w swoje zachowanie.

6.2. LEKI STOSOWANE W TERAPII STANÓW MANIAKALNYCH

W leczeniu stanów maniakalnych stosuje się leki normotymiczne, tzw. I generacji (sole litu, walproinian, karbamazepinę) oraz leki neuroleptyczne (przeciwpyschotyczne), typowe (TLPP) i atypowe (ALPP).

6.1.1. LEKI NORMOTYMICZNE I GENERACJI

Sole litu

Wykazanie w 1949 roku przez australijskiego psychiatrę Johna Cade'a (Cade, 1949) terapeutycznego działania soli litu u chorych z zespołami maniakalnymi można uznać za początek ery współczesnej psychofarmakologii. Już 5 lat później Schou i wsp. (1954) potwierdzili działanie przeciwmaniakalne litu, stosując metodę podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Lit pozostaje w dalszym

ciągu lekiem pierwszego rzutu dla leczenia manii, zarówno jako monoterapia, jak i w skojarzeniu z innymi lekami normotymicznymi I generacji lub z lekami neuroleptycznymi. Ostatnia metaanaliza badań kontrolowanych, którą przeprowadzili Poulos i wsp. (2000), wykazała dwukrotną różnicę między litem a placebo w skuteczności leczenia manii. Prien i wsp. (1972) obserwowali mniejszą efektywność litu niż chlorpromazyny w podgrupie pacjentów z większym pobudzeniem psychoruchowym. Inni autorzy stwierdzają słabszy przeciwmaniakalny efekt litu w stanach mieszanych (mania dysforyczna), w przebiegu szybkiej zmiany faz oraz przy nadużywaniu alkoholu i substancji psychoaktywnych (Abou-Saleh, 1993). Efekt ten jest również prawdopodobnie słabszy u pacjentów, którzy dotychczas przeżyli znaczną liczbę epizodów afektywnych (Swann i wsp., 2002).

Walproinian

Pierwsze dowody na przeciwmaniakalne i profilaktyczne działanie walproinianów w chorobie afektywnej dwubiegunowej uzyskali badacze francuscy na przełomie lat 60. i 70. (Lambert i wsp., 1966; 1971). Skuteczność przeciwmaniakalna walproinianu wykazana została w licznych badaniach, również w porównaniu z litem (Bowden i wsp., 1994). W ostatnim badaniu New Deli stwierdzono równoważny efekt walproinianu i litu w leczeniu manii, zarówno przy stosowaniu krótkoterminowym (3 tygodnie), jak i w leczeniu podtrzymującym (3 miesiące) (Rybakowski, 2006). Walproinian jest uważany obecnie jako lek pierwszego rzutu do monoterapii i leczenia skojarzonego stanów maniakalnych i mieszanych. W tych ostatnich stanach efektywność walproinianu jest lepsza niż litu.

Karbamazepina

Wykrycie przeciwmaniakalnego i profilaktycznego działania karbamazepiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej zawdzięczamy badaczom japońskim, którzy uczynili to na początku lat 70. (Takezaki i wsp., 1971; Okuma i wsp., 1973). Efekty te zostały potwierdzone w licznych badaniach prowadzonych od tej pory do chwili obecnej. Skuteczność przeciwmaniakalnego działania karbamazepiny dotyczy 55–70% leczonych chorych (Okuma i wsp., 1976; Stromgren i Boller, 1985). Karbamazepina jest nadal uważana za wartościowy lek przeciwmaniakalny, stosowany zwłaszcza jako monoterapia w postaciach mniej nasilonych. Czynnikiem ograniczającym kojarzenie karbamazepiny z innymi lekami (oprócz litu) jest indukcja przez

karbamazepinę ich metabolizmu i osłabianie efektywności ich działania (Spina i wsp., 1996).

6.2.2. LEKI NEUROLEPTYCZNE (PRZECIWPSTYCHOTYCZNE)

6.2.2.1. Leki neuroleptyczne typowe

Przez wiele lat, typowe leki neuroleptyczne, takie jak chlorpromazyna czy haloperidol, uważane były, obok litu, za leki pierwszego rzutu w leczeniu stanów maniakalnych. Obecna przydatność typowych leków neuroleptycznych w leczeniu ostrego pobudzenia maniakalnego polega na tym, że mogą być stosowane w postaci iniekcji domięśniowych: dotyczy to przede wszystkim octanu zyklopentiksolu, działającego przez okres 48 godzin, oraz haloperidolu. Inne typowe leki neuroleptyczne, takie jak chlorpromazyna, lewomepromazyna, perazyna, perfenazyna czy zyklopentiksol wciąż stosowane są w leczeniu manii w naszym kraju, zarówno w postaci doustnej, jak i parenteralnej. Typowe leki neuroleptyczne w porównaniu z lekami atypowymi powodują większe objawy uboczne ze strony układu pozapiramidowego oraz mają większe działanie depresyjne.

6.2.2.2. Leki neuroleptyczne atypowe

Olanzapina

Działanie przeciwmaniakalne olanzapiny zostało udokumentowane wynikami prac, w których lek ten porównywano z placebo (Tohen i wsp., 2000) oraz z walproinianem i haloperidolem (Tohen i wsp., 2002a; Shi i wsp., 2002). Stwierdzono, że olanzapina stosowana w postaci monoterapii w dawkach 5–25 mg/dobę jest równie skuteczna, jak dwa ostatnie leki, również w manii psychotycznej oraz stanach mieszanych. Badanie, w którym dodawano olanzapinę do nieskutecznej terapii manii za pomocą litu lub walproinianu wykazało, że takie leczenie skojarzone spowodowało istotną poprawę w zakresie objawów maniakalnych (Tohen i wsp., 2002b).

Risperidon

Działanie przeciwmaniakalne risperidonu wykazano w badaniach, w których lek ten porównywano z placebo oraz litem i haloperidolem. Skuteczność terapeutyczna risperidonu stosowanego w postaci monoterapii w dawkach 2–6 mg/dobę była istotnie wyższa, niż placebo (Khanna i wsp., 2005), a podobna, jak litu i haloperidolu (Segal i wsp., 1998). Badanie, w którym dodawano risperidon do leków normotymicznych I generacji (litu, walproinianu, kar-

bamazepiny) wykazało istotnie wyższą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią lekiem normotymicznym (Yatham i wsp., 2003).

Kwetiapina

Badania wykonane w ostatnich latach wykazały, że kwetiapina w dawkach 200–800 mg/dobę wykazuje istotne działanie terapeutyczne w okresie ostrego epizodu manii. Odsetek pacjentów, u których uzyskuje się poprawę lub remisję objawów jest istotnie wyższy w porównaniu z placebo zarówno po 3, jak i po 12 tygodniach leczenia (Vieta i wsp., 2005a). Skuteczność kwetiapiny w manii jest podobna jak haloperidolu (McIntyre i wsp., 2005). Badanie, w którym dodawano kwetiapinę do leków normotymicznych I generacji (litu, walproinianu), wykazało istotnie wyższą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią lekiem normotymicznym (Sachs i wsp., 2004).

Klozapina

Mimo braku badań kontrolowanych, klozapina uważana jest za lek bardzo przydatny, zwłaszcza w lekoopornych przypadkach, również manii, stosowana zarówno w postaci monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami normotymicznymi I generacji. Wybitne przeciwmaniakalne działanie klozapiny opisane zostało przez ośrodek poznański już na początku lat 80. (Strzyżewski i wsp., 1981). Potwierdzono je w wielu badaniach otwartych, również w odniesieniu do przypadków lekoopornych, przebiegających z silnym pobudzeniem i objawami psychotycznymi (Calabrese i wsp., 1996). W trakcie leczenia klozapiną obowiązuje monitorowanie układu białokrwinkowego.

Inne atypowe leki neuroleptyczne

Jak wynika z ostatniego przeglądu, którego dokonał Oral (2006), obok leków wymienionych powyżej, działanie przeciwmaniakalne stwierdzono w odniesieniu do ziprasidonu i aripiprazolu. W standardzie teksańskim (Suppes i wsp., 2005) leki te są wskazane do leczenia manii. Ich stosowanie w tym wskazaniu w warunkach polskich ma obecnie raczej znaczenie teoretyczne.

6.2.3. ELEKTROWSTRZĄSY (EW)

Na stosowanie EW można zdecydować się wówczas, gdy mimo prowadzonego prawidłowo leczenia farmakologicznego, utrzymują się uporczywe objawy maniakalne. Jest więc EW metodą „ostatniego wyboru” w leczeniu manii. W okresie zabiegów EW, nie zaleca się stosowania leków normotymicznych

I generacji (litu – ze względu na wpływ leku na zwiotczenie mięśniowe, leków przeciwdrgawkowych ze względu na podwyższanie progu drgawkowego), można natomiast podawać leki przeciwpsychotyczne. Po zakończeniu kuracji EW należy kontynuować postępowanie normotymiczne (Goldberg, 2006).

6.3. PROPONOWANE STANDARDY POSTĘPOWANIA

Dla wyboru postępowania w stanie maniakalnym istotne znaczenie ma nasilenie objawów, dotychczasowy przebieg choroby i leczenie, jak również współpraca chorego. Poniżej przedstawiono propozycję postępowania u chorych w stanie hipomanii, manii oraz chorych ze znacznym pobudzeniem maniakalnym, u których stosowanie leków doustnych nie jest możliwe.

6.3.1. LECZENIE HIPOMANII

W leczeniu hipomanii skuteczna jest zazwyczaj monoterapia za pomocą leku normotymicznego I generacji (litu, walproinianu, karbamazepiny) lub atypowego leku neuroleptycznego o działaniu przeciwmaniakalnym. W polskich warunkach dotyczy to olanzapiny, risperidonu i kwetiapiny, które dla leczenia hipomanii można stosować w dawkach niższych niż dla leczenia manii. W przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii można spróbować kombinacji dwóch leków normotymicznych I generacji (LN1) lub skojarzenia LN1 z atypowym lekiem przeciwpsychotycznym.

6.3.2. LECZENIE MANII

Przy wystąpieniu zespołu/epizodu maniakalnego u chorego, który dotychczas nie był leczony psychiatrycznie, zaleca się zastosowanie leku normotymicznego I generacji, lub atypowego leku neuroleptycznego. W przypadku znacznego nasilenia objawów kombinacja LN1 oraz ALPP wskazana jest od początku leczenia. U pacjentów, u których monoterapia nie jest skuteczna należy po 2–4 tygodniach zastosować leczenie skojarzone.

Jeżeli zespół/epizod maniakalny wystąpił u chorego leczonego z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej lekiem normotymicznym I generacji lub ALPP, podstawowym działaniem jest weryfikacja dotychczasowego leczenia. Należy sprawdzić, czy chory przyjmuje właściwy lek, dawka tego leku jest odpowiednia oraz, czy chory stosuje się do zaleceń (czy lek przyjmuje). W przypadku LN1 należy zbadać poziom leku w organizmie. Pomocny w ocenie współpracy w przyjmowaniu leku, jest też wywiad od osób z otoczenia chorego.

Jeżeli dotychczasowe leczenie przebiegało prawidłowo, a mimo to wystąpił zespół/epizod maniakalny, należy rozważyć: zmianę na inny lek normotymiczny I generacji lub inny ALPP bądź też dodanie do dotychczasowego leczenia drugiego leku normotymicznego I generacji lub atypowego leku przeciwpsychotycznego. W przypadku nieskuteczności monoterapii należy po 2–4 tygodniach zastosować leczenie skojarzone.

W przypadku nieskuteczności leczenia skojarzonego po okresie 8 tygodni należy rozważyć zastosowanie następujących procedur:

- dodanie trzeciego leku, którym może być inny LN1, jak również lek neuroleptyczny atypowy lub typowy,
- zastąpienie stosowanego leku neuroleptycznego poprzez klozapinę,
- terapia elektrowstrząsowa.

Długość leczenia epizodu manii winna wynosić kilka miesięcy i po tym okresie wskazane jest zastosowanie postępowania normotymicznego, rozpoczynając od monoterapii jednym z leków LN1 lub ALPP stosowanych w okresie leczenia ostrego epizodu. Obecnie uważa się, że postępowanie normotymiczne jest celowe również u osób z pierwszym w życiu epizodem maniakalnym. Często jednak uzyskanie współpracy takich osób, zwykle młodych, które nie doświadczyły jeszcze brzemienia choroby, nie jest możliwa. W takim przypadku lek normotymiczny można stopniowo odstawiać po 6–9 miesiącach.

Szczegółowe omówienie postępowania w epizodzie mieszanym i w przebiegu częstej zmiany faz przedstawiono w rozdziałach 7. i 8.

6.3.3. LECZENIE OSTREGO POBUDZENIA MANIAKALNEGO

Niezależnie od dotychczas prowadzonego leczenia, u chorych wykazujących ostre pobudzenie maniakalne i nie przyjmujących leków doustnych, należy podjąć leczenie za pomocą neuroleptyków typowych dostępnych w iniekcjach. Najbardziej przydatny w tym celu jest octan zuklopentiksolu, którego dawka parenteralna 50 lub 100 mg jest skuteczna przez okres 1–2 dni. Z innych leków stosowanych naszym krajem najbardziej popularny jest haloperidol, który można podawać w dawce 10–20 mg/dobę. Niekiedy jako pomocnicze mogą być stosowane iniekcje pochodnych benzodiazepiny (klozapepam, diazepam, klorazepat).

Po uzyskaniu poprawy w skutek leczenia parenteralnego i akceptacji przez chorego leczenia doustnego, należy jak najszybciej dołączyć lek

normotymiczny I generacji (lit lub walproinian). U chorych maniakalnych, docelową dawkę litu (zapewniającą stężenie 0,8–1,0 mmol/l) lub walproinianu (30 mg/kg) można osiągnąć w okresie 2–4 dni. W następnej kolejności należy zastąpić typowy lek neuroleptyczny lekiem atypowym, ze względu na mniejsze ryzyko objawów pozapiramidowych i zmiany fazy na depresyjną.

6.3.4. MANIA W WIEKU STARSZYM

Zespół/epizod maniakalny rzadziej występuje u osób starszych, niemniej u tych osób, które od dawna chorują na chorobę afektywną dwubiegunową, należy liczyć się z wystąpieniem manii także w późnym wieku. Leczenie takich chorych musi uwzględniać zmodyfikowane zasady leczenia objawów maniakalnych, uwzględniające specyfikę wieku starszego, np. zmieniony metabolizm leków, współistnienie obciążeń somatycznych, współistnienie zaburzeń funkcji poznawczych, itp. Sprawia to, że u osób starszych leki zalecane w leczeniu manii należy stosować ostrożnie, w mniejszych dawkach. Wśród leków normotymicznych I generacji należy dać preferencje pochodnym kwasu walproinowego, wobec karbamazepiny i soli litu. Jeżeli celowe jest stosowanie leków przeciwpsychotycznych, preferowane winny być leki neuroleptyczne atypowe ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia objawów nietolerancji lub powikłań. Spośród tych leków, najwięcej danych dotyczy stosowania risperidonu i klozapiny, a ostatnio coraz więcej dotyczy również skuteczności olanzapiny lub kwetiapiny. Mimo ryzyka wystąpienia objawów nietolerancji, niekiedy zaleca się stosowanie leków klasycznych, tzw. silnych neuroleptyków (tzw. *high-potency antipsychotics*), np. haloperidolu (w małych dawkach, np. 0,5 mg w iniekcji lub doustnie). Zalecane bywa też łączenie leków przeciwpsychotycznych z pochodnymi benzodiazepiny, choć kombinacja taka może skutkować wystąpieniem paradoksalnych reakcji (np. pobudzenie, zagubienie) (McDonald, 2006).

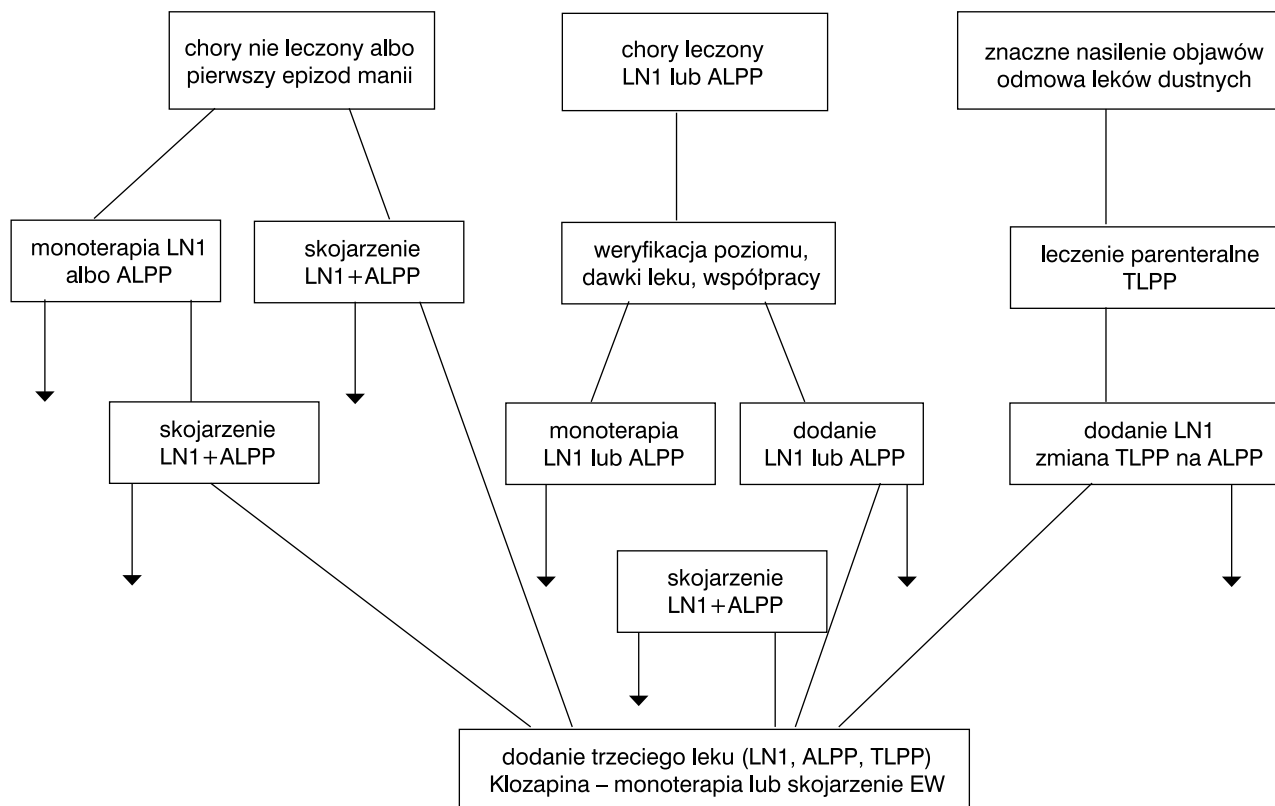
6.3.6. LECZENIE ZESPOŁU/EPIZODU MANIAKALNEGO U KOBIET W CIĄŻY I W OKRESIE KARMIENTA PIERSIĄ

Ogólna zasada, że należy unikać podawania leków (w tym psychotropowych) kobietom w ciąży, obowiązuje również w odniesieniu do leczenia objawów manii. Szczególnie ważne jest to w pierwszym okresie ciąży oraz w okresie przed porodem. O ile sytuacja kliniczna na to pozwala, powinno się stosować pozafarmakologiczne metody leczenia, głównie oddziaływania psychoterapeutyczne oraz psychoedukację i pracę z rodziną pacjentki. W przypadku, gdy interwencja farmakologiczna jest konieczna, stosuje się zasady ogólne obowiązujące w psychiatrii: jak najkrótszy okres leczenia, jak najniższe dawki terapeutyczne leków psychotropowych oraz wybór leków o niskim potencjale działania teratogennego. Jeżeli okazuje się to bezwzględnie konieczne, zaleca się stosowanie klasycznych leków przeciwpsychotycznych w małych dawkach, przez krótki czas. Alternatywą dla leczenia farmakologicznego ostrych zespołów maniakalnych ze znacznym pobudzeniem lub masywnymi objawami psychotycznymi, jest leczenie EW.

W okresie karmienia piersią nie zaleca się stosowania leków normotymicznych lub przeciwpsychotycznych. Jeżeli taka konieczność istnieje, należy rozważyć odstąpienie od karmienia piersią.

6.3.7. POZAFARMAKOLOGICZNE METODY POSTĘPOWANIA

Chorzy w manii są mało podatni na oddziaływania psychoterapeutyczne, toteż uważa się, że bardziej skuteczna w tym okresie choroby jest psychoedukacja chorego i jego otoczenia, nakierowana na wyjaśnianie mechanizmu powstawania objawów, przebiegu choroby, oraz wskazująca sposoby radzenia sobie z objawami, jak i ocenę czynników ryzyka pogorszenia stanu psychicznego chorego. Psychoedukacja oraz praca z rodzinami musi być też nakierowana na promowanie prawidłowej współpracy chorego w przyjmowaniu leków (Craighead i Miklowitz, 2006).



Wyjaśnienia skrótów:

LN1 – lek normotymiczny I generacji: lit, walproinian, karbamazepina

ALPP – atypowy lek przeciwpsychotyczny wykazujący działanie przeciwmaniakalne: olanzapina, risperidon, kwetiapina

TLPP – typowy lek przeciwpsychotyczny

EW – elektrowstrząsy

Strzałki oznaczają kontynuację postępowania (leczenie skuteczne). Liniami ciągłymi oznaczono przejście do kolejnych etapów postępowania w przypadku nieskuteczności leczenia.

Rycina 1. Proponowany algorytm postępowania w leczeniu manii