

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE RAZPOLOŽENJA*

Blanka Kores-Plesničar¹, Mojca Zvezdana Dernovšek², Urban Groleger², Jure Koprivšek¹, Hojka Gregorič-Kumperščak³, Matej Kravos⁴, Iztok Lešer⁵, Marko Pišljarič⁶, Andrej Serafimovič⁶, Andrej Žmitek⁷
v imenu Razširjenega strokovnega kolegija za psihiatrijo

¹ Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor

² Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

³ Klinični oddelek za pediatrijo, Enota za otroško in mladostniško psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁴ Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška c. 33, 2270 Ormož

⁵ Psihiatrična bolnišnica Vojnik, Celjska c. 37, 3212 Vojnik

⁶ Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

⁷ Psihiatrična bolnišnica Begunje, Begunje 55, 4275 Begunje na Gorenjskem

Uvod

V preteklosti je bilo diagnostiki in zdravljenju bipolarni motnje razpoloženja namenjene le malo pozornosti, kar pa se v zadnjih letih popravlja. Namen teh smernic oz. priporočil je pomagati zdravniku pri odločitvah in s tem izboljšati obravnavo bolnikov.

Kot osnova pri izdelavi so bile uporabljene zlasti smernice Britanskega združenja za psihofarmakologijo in Ameriškega psihiatričnega združenja (1, 2). Kategorije dokazov, ki jih imenujemo tudi stopnje zanesljivosti trditve ali stopnje priporočljivosti (po ameriških smernicah) in jih uporabljamo v besedilu, so označene z rimskimi številkami (2):

- I: priporočljivo s pomembno klinično zanesljivostjo,
- II: priporočljivo z zmerno klinično zanesljivostjo,
- III: lahko je priporočljivo na osnovi individualnih okoliščin.

V besedilu uporabljeni izraz stabilizator razpoloženja pomeni: zdravilo je stabilizator razpoloženja, če je učinkovito v zdravljenju akutnih maničnih ali depresivnih simptomov in v preprečevanju maničnih ali depresivnih simptomov bipolarni motnje. V smernicah se zaradi boljše preglednosti izraz stabilizator razpoloženja uporablja v ožjem smislu. Nanaša se na litij in antiepileptike (lamotrigin, valproat in karbamazepin), ne pa na nekatere atipične antipsihotike, ki tudi delujejo v smislu stabiliziranja razpoloženja.

Diagnostika bipolarni motnje razpoloženja

Bipolarna motnja je sorazmerno pogosta duševna motnja, za katero zboli približno 1,2% populacije. Če vzamemo bipolarno motnjo v širšem smislu, torej kot motnjo t. i. bipolarnega spektra, pa je obolevnost še precej višja, tja do 5%. Navadno se diagnoza bipolarni motnje zaradi različnih ovir postavi zelo pozno, v nekaterih primerih celo po več kot 10 letih.

V diagnostiki bipolarni motnje je potrebno upoštevati tri vidike:

1. trenutno stanje (simptomi in znaki),
2. vse pretekle epizode,
3. pridružene motnje, tako telesne kot duševne.

Pri aktualni epizodi posebej in neodvisno od tega, kateri simptomi prevladujejo, ocenimo simptome in znake:

- manije,
- depresije,
- tesnobe (npr. panični napadi),
- impulzivnosti (npr. skakanje v besedo, jezavost).

Poleg ocene trenutnega stanja je za postavitev pravilne diagnoze potrebno poznavanje dosedanjega poteka motnje. Ni namreč vseeno, koliko epizod je bolnik imel, v kakšnih presledkih, pa tudi, katere epizode so prevladovali. Prav tako je pomembno, katera zdravila je prejemal in kakšen je bil odziv nanje.

* Slovenske smernice za zdravljenje bipolarni motnje razpoloženja temeljijo na razpoložljivih dokazih in so zasnovane kot priporočila pri kliničnih odločitvah zdravnika. Sprejel jih je Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Blanka Kores-Plesničar, dr. med., SB Maribor, Oddelek za psihiatrijo, Ob železnici 30, 2000 Maribor,
e-mail: blanka.kores@sb-mb.si

Hkrati z bipolarno motnjo se pogosto ali celo praviloma pojavljajo druge (pridružene) duševne motnje. Pomembno se je usmeriti v prepoznavo vsaj najpogostejših, ki so: motnja kontrole impulzov, mejna osebnostna motnja, bulimija, zloraba prepovedanih drog in alkohola, dismorfofobija, obsesivno kompulzivna motnja, panična motnja in agorafobija, socialna fobija in generalizirana anksiozna motnja.

Zdravljenje depresivne epizode

Za depresijo v sklopu bipolarne motnje (bipolarne depresija) je zanesljivih podatkov o odzivu na zdravljenje bistveno manj kot za unipolarno depresijo. Kaže pa, da sta ti dve obliki depresije medsebojno primerljivi glede na resnost bolezni in odziv na zdravljenje (II) (3–6). Zato se vsaj v evropskem prostoru uporabljajo rezultati raziskav o zdravljenju unipolarne depresije tudi za izbiro zdravljenja bipolarne depresije. Pomembna razlika pa je v stopnji nevarnosti, da se depresija obrne v manijo (obrat faze); ta nevarnost je pri bipolarni depresiji zaradi naravnega poteka bolezni izrazitejša kot pri unipolarni. Zdravljenje bipolarne depresije z antidepresivom v monoterapiji pomembno zviša tveganje za obrat faze (II) in za spremembo poteka bolezni v smislu hitre menjave faz (7, 8). To velja zlasti za antidepresive tricikličnega tipa (TCA), pri antidepresivih iz razreda zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) pa je to tveganje primerljivo s tistim pri placebo (II) (9). Druga pomembna razlika je v dejstvu, da bo bolnik z bipolarno motnjo po umiku depresivne faze potreboval drugačno vzdrževalno zdravljenje kot bolnik z unipolarno depresijo, namreč takšno, ki preprečuje tudi manične faze. To kaže upoštevati že pri izbiri zdravila za zdravljenje epizode bipolarne depresije.

Bipolarna depresija pri bolniku, ki ne prejema vzdrževalnega zdravljenja

(glejte tudi poglavje Vzdrževalno zdravljenje bipolarne motnje)

Zdravljenje pričnemo s kombinacijo antidepresiva (npr. SSRI, ne TCA) in stabilizatorja razpoloženja: lamotrigin (II), litij (II), valproat (III), karbamazepin (III) – zadnji je manj primeren zaradi potencialno neugodnih farmakokinetičnih vplivov na sočasno predpisana zdravila – ali atipičnega antipsihotika (II). Če v dosedanjem poteku bolezni prevladujejo depresivne epizode, izberemo lamotrigin, če prevladujejo manične, pa druge stabilizatorje razpoloženja ali atipični antipsihotik (II) (10). Monoterapija z antidepresivi ni priporočljiva (II). Ker ob obratu v manijo antidepresive običajno ukinemo, je priporočljivo izbrati antidepresiv s krajšo razpolovno dobo. Ob manj intenzivni depresivni simptomatiki in odsotni samomorilni ogroženosti je možno pričeti zdravljenje tudi s stabilizatorjem razpoloženja ali atipičnim antipsihotikom v monoterapiji (II). V primeru izrazitega samomorilnega tveganja, močno izraženih blodenj, hude depresije v nosečnosti ali življenje ogrožajoče telesne izčrpanosti je potrebno razmisliti o uporabi elektrokonvulzivnega zdravljenja (EKZ) (I).

Doslej je veljalo, da je treba po umiku bipolarne depresije ukiniti antidepresiv prej kot po umiku unipolarne. Na podlagi novejših podatkov kaže, da posameznim bolnikom koristi nadaljevanje zdravljenja z antidepresivi vsaj še eno leto po umiku bipolarne depresije (III) (11).

Bipolarna depresija pri bolniku, ki prejema vzdrževalno zdravljenje

(glejte tudi poglavje Vzdrževalno zdravljenje bipolarne motnje)

Najprej preverimo ustreznost odmerkov zdravil, prizadevamo si doseči ravnovesje med učinkovitostjo in prenosljivostjo. Določimo ravni stabilizatorjev razpoloženja v serumu in/ali poskušamo ugotoviti stopnjo bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju (II). Ugotovljamo morebitno prisotnost zunanjih stresorjev (II). Preverimo, ali vzdrževalno zdravljenje v načelu varuje bolnika pred relapsom manije (I).

Kadar zgornji ukrepi niso učinkoviti, zlasti ob prisotnosti pomembne depresivne simptomatike, dodamo antidepresiv (II), po možnosti ne TCA. Če bolnik antidepresiv že prejema, razmislimo o okrepitevi njegovega učinka ali zamenjavi (I). Alternativna možnost, ki jo zagovarjajo zlasti ameriški strokovnjaki, je dodati drugi stabilizator razpoloženja (npr. litiju dodamo lamotrigin) (II) (2).

Rezistentna depresija

Zaradi skromnih podatkov o zdravljenju rezistentne bipolarne depresije se smiselno uporabljajo podatki, ki veljajo za rezistentne unipolarne depresije. Posebej kaže omeniti, da je tu možna uporaba TCA, ki utegnejo zlasti pri zelo intenzivnih in/ali psihotičnih depresijah delovati učinkoviteje od novejših antidepresivov (12). Priporočljivi so naslednji terapevtski ukrepi (ob stabilizatorju razpoloženja): zamenjava antidepresiva (II), okrepitev učinka antidepresiva z litijem ali valproatom (II), dodatek ščitničnih hormonov (II), dodatek atipičnega antipsihotika (II), deprivacija spanja (II), kombinacija dveh antidepresivov (III), EKZ (II).

Bipolarna depresija v sklopu bipolarne motnje s hitro menjavo faz – hitrokrožne oblike

(glejte poglavje Zdravljenje hitrokrožnih oblik)

Zdravljenje manične epizode

Večina bolnikov z manijo potrebuje vsaj kratkotrajno zdravljenje v bolnišnici (I). Trenutno nobena psihoterapija ne zagotavlja alternativne oblike zdravljenju z zdravili (2).

Zelo hude manične epizode

Smernice Ameriškega psihiatričnega združenja (APA) priporočajo začetek zdravljenja z litijem in antipsihotikom ali valproatom in antipsihotikom (I) (1). Angleške smernice priporočajo začeti zdravljenje z antipsi-

hotikom ali valproatom; sledi kombinacija litija in antipsihotika ali valproata in antipsihotika, če se simptomi neustrezno nadzorujejo (2). Atipični antipsihotiki imajo prednost pred klasičnimi zaradi boljšega profila neželenih učinkov v kratkotrajnem zdravljenju. Največ podatkov podpira uporabo olanzapina in kvetiapina (I), učinkoviti so tudi risperidon (II), ziprazidon (II) in aripiprazol (II).

Zelo agitirani bolniki običajno potrebujejo za kontrolo vedenja kratkotrajno parenteralno zdravljenje. Lahko uporabimo antipsihotike (tudi klasične) in benzodiazepine (II) v najnižjih učinkovitih odmerkih (1, 2, 13). Odmerkov antipsihotikov ne povišujemo, da bi dosegali sedativni učinek. Benzodiazepini so indicirani tudi kot dodatno zdravljenje, kadar je potrebno doseči umiritev bolnika in/ali izboljšanje spanja. V visokih sedativnih odmerkih so sorazmerno varni in nimajo pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Njihova uporaba zmanjša potrebo po zelo visokih odmerkih antipsihotikov.

Manj huda manična epizoda

Učinkovita je lahko monoterapija z litijem, valproatom ali antipsihotikom, npr. olanzapinom (I) (1, 2, 14). Za zdravljenje hipomanije v sklopu bipolarni motnje I je ustrezno izbrati zdravilo z dokazano učinkovitostjo v vzdrževalnem zdravljenju bipolarni motnje II (15). Zaenkrat je litij edino tako zdravilo, zato ga je priporočljivo uporabiti pri bolnikih v trenutni epizodi hipomanije, ki ne jemljejo zdravil za zdravljenje motenj razpoloženja (15).

Simptomi, ki se nezadostno nadzorujejo z zdravili prve izbire v ustreznih odmerkih in/ali zelo huda manija

Če je trenutna manična epizoda posledica nezadostne kontrole simptomov z zdravili prve izbire, je potrebno uporabiti najvišje, še dobro prenosljive odmerke zdravil, ki jih je bolnik že doslej prejemal, oz. optimizirati odmerke ob kontroli plazemske ravni (I).

Kadar je zdravljenje z zdravilom prve izbire že optimizirano in ni ustreznega odgovora, je priporočljivo dodati še drugo zdravilo prve izbire (I). Če bolnik prejema samo litij ali valproat, je potrebno dodati antipsihotik (II). Če antipsihotik že prejema, je tega potrebno zamenjati z drugim (III). Možno je dodati karbamazepin (II). Pri zelo rezistentnih oblikah manije je potrebno razmisliti o uporabi klozapina (II). Pri kombinaciji zdravil je potrebna previdnost, saj so neželeni učinki aditivni, med zdravili pa so možne tudi farmakokinetične interakcije.

EKZ je smiselno uporabiti pri zelo hudo maničnih bolnikih, v primeru rezistentne manije in pri nosečnicah s hudo manijo; upoštevati je treba tudi željo bolnika po EKZ (1, 2).

Po možnosti upoštevamo želje bolnika glede izbire zdravila. Potrebno je preveriti bolnikovo celotno sodelovanje v zdravljenju, predvsem jemanje zdravil. Če bolnik zdravilo določene vrste odklanja ali ga neredno jemlje (npr. litij), njegova uporaba v dolgotrajnem zdravljenju ni smiselna.

Bolniki, ki imajo manično epizodo v času vzdrževalnega zdravljenja

(glejte tudi poglavje Vzdrževalno zdravljenje bipolarni motnje)

V vzdrževalnem zdravljenju običajno uporabljamo litij, valproat (I) ali karbamazepin (II) (2). Če se je trenutna epizoda pojavila, ker vzdrževalno zdravljenje simptomov ne nadzoruje ustrezno, uporabimo najvišje, še prenosljive odmerke zdravil (kontrola plazemske ravni) (2). Zdravljenje v glavnem sledi načelom za zdravljenje prve epizode. Potrebno je preveriti, ali je vzrok neučinkovitosti morda slabo sodelovanje bolnika pri zdravljenju.

Hitrokrožne oblike

(glejte poglavje Zdravljenje hitrokrožnih oblik)

Manična epizoda s katatonimi značilnostmi

Učinkovitost antipsihotikov v zdravljenju katatonije je šibka. Lorazepam je bil učinkovit v prospektivnih študijah (1, 2). Ker je EKZ verjetno najbolj učinkovito zdravljenje katatonije ne glede na etiologijo, je potrebno o njegovi uporabi razmisliti, če benzodiazepini ne dajejo zadovoljivih rezultatov (16).

Ukinitev kratkotrajnega (akutnega) zdravljenja

Zdravila, ki jih uporabljamo v akutnem zdravljenju, lahko ukine (po najmanj 2-tedenskem nižanju odmerka), če smo dosegli poln umik simptomov, kar je običajno po 3 mesecih zdravljenja (I) (2). Vsa zdravila, ki jih bolnik prejema za simptomatske učinke (predvsem benzodiazepine), kaže ukiniti, ko se simptomi pomembno ublažijo. Zdravila, ki so učinkovita v kratkotrajnem zdravljenju manije, običajno uporabljamo tudi v vzdrževalnem zdravljenju (1, 2).

Bolnikom, ki imajo stalno prisotne podpražne simptome ali preboje afektivnih epizod, zdravila ne ukine; ti potrebujejo še drugo vzdrževalno zdravilo (II), npr. atipični antipsihotik (III) ali antidepresiv (če se kot preboji pojavljajo depresije) (III) (2). Ni zadostnih podatkov, ki bi dajali prednost eni kombinaciji pred drugo.

Obdobje nosečnosti in dojenja

Večina stabilizatorjev razpoloženja je teratogena. Velik teratogeni potencial ima litij, predvsem v prvem trimesečju nosečnosti (17). Podobno velja za karbamazepin in valproat. EKZ ima pri nosečnicah relativno malo neželenih učinkov in predstavlja manjše tveganje kot nezdravljene manične epizode ali zdravljenje s teratogenimi zdravili (17). Manjše tveganje predstavlja zdravljenje z lamotriginom in z antipsihotiki.

Pri ženskah, ki pred nosečnostjo ali v prvem trimesečju prekinajo zdravljenje z zdravili, kaže to ponovno uvesti, če se pojavijo zgodnji znaki relapsa, če ima bolnica v anamnezi samopoškodovalno vedenje, moten uvid, dolgotrajne akutne epizode ali če bo njeno telo s težavo preneslo novo epizodo.

V zdravljenju nosečnic so priporočljiva čim bolj preizkušena zdravila, kot so klasični visoko potentni antipsihotiki (ne v depojski obliki). Ti imajo še vedno svo-

jo vlogo v zdravljenju manije (npr. haloperidol) in je o njih največ podatkov glede varnosti za plod (18). O atipičnih antipsihotikih je takih podatkov malo (17). Tveganje za plod je ob uporabi klasičnih antipsihotikov manjše kot pri stabilizatorjih razpoloženja (19). Če bolnica že prejema litij ali antikonvulzive, je bolje preiti na klasične antipsihotike za celotno obdobje nosečnosti ali pa vsaj za čas prvega trimesečja (19). To je še posebej smiselno pri bolnicah, ki so bile v preteklosti učinkovito zdravljene s kombinacijo antipsihotika in stabilizatorja razpoloženja. Če je potrebno uporabiti benzodiazepine, ima prednost lorazepam (19).

V materino mleko se izločajo litij (plazemska koncentracija pri otroku lahko doseže tudi polovico tiste pri materi), valproat, karbamazepin, lamotrigin, benzodiazepini. Ameriška pediatrična akademija je uvrstila valproat in karbamazepin na seznam zdravil, kompatibilnih z dojenjem (20). Pri uporabi klasičnih antipsihotikov v času dojenja v večini primerov niso opazovali neželenih učinkov, tudi ne pri klonazepamu in lorazepamu (17). Vendarle pa se v materinem mleku te substance nahajajo v merljivih količinah in lahko vplivajo na delovanje otrokovega osrednjega živčnega sistema.

Zdravljenje mešanih epizod in hitrokrožnih oblik bipolarni motnje

Mešane epizode

Mešana epizoda vsebuje elemente depresivnega in maničnega sindroma in je tako biološko kot klinično kombinacija obeh (21). Zdravljenje mešanih stanj je pogosto težavno, napoveduje slab odgovor na monoterapijo z litijem in večjo potrebo po kombiniranem zdravljenju kot pri ostalih epizodah (22, 23). Zdravljenje naj bo usmerjeno v moteno uravnavanje razpoloženja, ne pa v posamezne simptome. Uspešno zdravljenje maničnega dela mešane epizode bi moralo privedi tudi do upada depresivnih simptomov (21).

V primerjavi s čistimi maničnimi in depresivnimi epizodami je podatkov glede zdravljenja mešanih epizod manj, manjša pa je tudi njihova veljavnost. Avstralske smernice navajajo največ dokazov za učinkovitost valproata in olanzapina, manj pa za karbamazepin in litij (24). Smernice APA imajo ista priporočila za manične in mešane epizode, priporočajo pa litij (I) ali valproat (I) v kombinaciji z antipsihotikom (I) (prednost imajo atipični: olanzapin [II], risperidon [II], kvetiapin [II], ziprazidon [II] in aripiprazol [II]) (1, 25, 26). Valproat ima kot zdravilo prve izbire prednost pred litijem (I). Priporočajo ukinitvev antidepresiva. Karbamazepin in okskarbazepin sta stabilizatorja druge izbire (III). V primeru rezistence uporabimo kombinacijo dveh stabilizatorjev in atipičnega antipsihotika (II). Kot posebno možnost navajajo tudi EKZ (II).

Hitrokrožne oblike

Hitrokrožno obliko bipolarni motnje so v preteklosti opredeljevali kot napovednik slabega odgovora na zdravljenje, danes pa velja za napovednik manj ugodnega poteka in večje izraženosti bolezni (27).

Avstralske smernice navajajo, da randomizirane klinične raziskave ne dajejo dovolj trdnih dokazov o učinkovitosti katerega koli stabilizatorja razpoloženja v monoterapiji hitrokrožnih oblik (24). Posebej navajajo valproat in lamotrigin, priporočajo pa uporabo valproata, lamotrigina, karbamazepina in litija v sicer običajnih odmerkih in serumskih koncentracijah. Smernice APA priporočajo prepoznavanje in zdravljenje stanj (I) in zdravil (II), ki prispevajo k hitremu kroženju. Zdravili prve izbire za akutno zdravljenje sta litij (I) ali valproat (I), alternativa je lamotrigin (I). Pogosto pa so potrebne kombinacije več zdravil (II) (2). V preprečevanju hitrokrožnih oblik sta zdravili prve izbire litij in valproat (I), alternative pa so lamotrigin, karbamazepin in okskarbazepin (II) ter EKZ (II).

Čeprav ima del bolnikov s hitrokrožno obliko kljub zdravljenju še vedno depresivne simptome, je prvi priporočeni ukrep ukinitvev antidepresiva ter optimizacija že uvedene stabilizatorja razpoloženja (ustrezni odmerki in serumski nivoji) (28). V primeru neučinkovitosti najprej kombiniramo dva stabilizatorja razpoloženja. Če učinka še vedno ni, dodamo še antipsihotik (olanzapin, kvetiapin, klozapin) ali tiroksin (29–34).

Vzdrževalno zdravljenje bipolarni motnje

Cilji vzdrževalnega zdravljenja so preprečevanje ponovitve epizod oz. upočasnitev frekvence ponavljanja, zmanjšanje podpraznih (neznačilnih) simptomov, zmanjšanje samomorilne ogroženosti, ojačitev stabilnosti razpoloženja in izboljšanje splošne učinkovitosti bolnika. Potek bolezni je ugodnejši, če preprečimo zgodnje ponovitve (I) (2). Če bolnik dobro sodeluje pri zdravljenju, je verjetnost ponovitve motnje bistveno manjša (I) (1, 2). Vzdrževalno zdravljenje naj bi sledilo dvema maničnima epizodama oziroma manični in depresivni epizodi ali pa eni manični, če je bila ta huda in/ali je prisotna pomembna družinska anamneza bipolarnih motenj ali hudih depresivnih motenj (16).

Idealen stabilizator razpoloženja naj bi preprečeval ponovitve depresivnih in maničnih epizod. Dejansko pa so stabilizatorji učinkovitejši pri preprečevanju enega od obeh polov motnje (I) (2). Učinek je boljši pri rednem in stalnem zdravljenju kot pri zdravljenju s prekinitvami (I) (1, 2).

Merila za nadaljevalno in vzdrževalno zdravljenje

Po prvi manični epizodi je potrebno nadaljevati zdravljenje s stabilizatorjem razpoloženja (nadaljevalno zdravljenje) od 6 mesecev do enega leta (I) (1, 2, 35). Večina avtorjev priporoča uvedbo vzdrževalnega zdravljenja po drugi manični ali depresivni epizodi bipolarni motnje I ali II. Nekateri avtorji priporočajo vzdrževalno zdravljenje, če je med prvo in drugo epizodo preteklo manj kakor 5 let, ostali pa upoštevajo zgolj število ponovitev (1, 2, 24, 35). Kadar so prisotni samomorilna ogroženost, psihotični simptomi, družinska obremenjenost z bipolarno motnjo ali nesposobnost izpolnjevanja osnovnih življenjskih zahtev,

je bolje uvesti vzdrževalno zdravljenje že po prvi epizodi (I) (2, 35, 36). Zdravljenje naj traja vsaj 5–10 let. V praksi številni bolniki potrebujejo vzdrževalno zdravljenje vse življenje. Izjema so mladi bolniki, zdravljeni v zgodnji fazi motnje, kjer zdravljenje po prvi epizodi morda lahko traja krajši čas (37).

Izbira stabilizatorja razpoloženja

Stabilizator, ki je bistveno pripomogel k umiritvi akutne faze bolezni, je najprimernejši tudi v obdobju vzdrževalnega zdravljenja. Empirični podatki podpirajo dolgotrajno uporabo predvsem litija ali valproata (I); alternative so lamotrigin (II), karbamazepin (II), olanzapin (I) in kvetiapin (I).

Litij naj bo začetna monoterapija (I). Preprečuje tako manične kot depresivne epizode, nekoliko učinkovitejši je pri prvih (I) (1, 2, 38, 39). Znižuje tveganje za samomorilno vedenje (I) (1, 35). Če je litij premalo učinkovit ali povzroča prehude neželene učinke, so priporočljive zamenjave: valproat, ki preprečuje manične in depresivne epizode (I); olanzapin oziroma kvetiapin, ki preprečujeta bolj manične kot depresivne epizode (I); karbamazepin, ki je manj učinkovit od litija (II) in je kot monoterapija priporočljiv v primerih neučinkovitosti litija in evforičnih manij; lamotrigin, ki bolje preprečuje depresivne kot manične epizode (II) (1, 2, 35, 38). Priporočljivo je povišati odmerek stabilizatorja ob predvidevanju ali pojavu akutnega stresnega stanja, tesnobe ali zgodnjih znakov ponovitve bolezni, npr. nespečnosti (III), ali/in dodati anksiolitična ali antipsihotična zdravila, ki si jih dobro izobrazjen in uvideven bolnik lahko odmeri tudi sam po zdravnikovih navodilih (III) (1, 2).

Čeprav je vodilo monoterapija, pa uspešno vzdrževalno zdravljenje pogosto zahteva kombinacijo zdravil (III). Trenutno je praktičnih navodil malo. Posamezne bolnike s ponavljajočimi se hudimi depresivnimi epizodami vzdrževalno zdravimo z antidepresivi in stabilizatorji razpoloženja. Upoštevati je potrebno možnost pojava ponovne manične epizode ali hitrokrožne oblike bipolarni motnje, zato naj pri večini bolnikov zdravljenje z antidepresivi ne bi trajalo dalj od 2–3 mesecev (II) (24, 38).

Ob pojavu prodromalnih znakov ali ponovitvi bolezni je prvi ukrep zvišanje oziroma prilagoditev odmerka glede na koncentracijo stabilizatorja v serumu. Nadaljnji ukrep je dodajanje ustreznih stabilizatorjev ali antipsihotikov ali antidepresivov. Zadnji so priporočljivi le, kadar s spremembo odmerka ali menjavo/dodajanjem stabilizatorja ni moč doseči umika depresivne faze, in pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitve hudih depresivnih epizod (38). Posameznim bolnikom koristi nadaljevanje zdravljenja z antidepresivi vsaj še eno leto po umiku bipolarni depresije (III), čeprav je doslej veljalo, da je treba antidepresiv ukiniti prej kot pri unipolarni depresiji (11). V teh primerih uporabljamo SSRI, ki v primerjavi s TCA redkeje sprožijo manično epizodo.

Antipsihotična zdravila pogosto uporabljamo kot stabilizatorje razpoloženja, če je potrebno zdraviti tudi psihozo (I) ali jo preprečevati (III), ter pri hitrokrožni obliki (III) v monoterapiji ali v kombinacijah (1, 2, 24,

35, 38). Pri bolnikih, ki so v akutnem zdravljenju potrebovali antipsihotike, je treba njihovo uporabo v nadaljevalnem in vzdrževalnem zdravljenju ponovno pretehtati. Posebno tipični antipsihotiki pomenijo dodatno nevarnost razvoja depresivnih epizod in tardivnih diskinezij. Atipični antipsihotiki so bolj varna izbira (2, 35, 38). Zanesljivih podatkov je malo, razen za olanzapin in kvetiapin (I) (1, 38). Kaže, da sta v preprečevanju ponovitev učinkovita tudi risperidon in aripiprazol (38).

Za preprečevanje hitrokrožnih oblik sta najprimernejša litij (I) in valproat (II), kot zamenjava pa lamotrigin (III) ali karbamazepin (III). V osnovi nadaljujemo s stabilizatorjem, s katerim je bil dosežen umik bolezni. Če je bila pri zdravljenju akutne faze potrebna kombinacija stabilizatorjev, je s to priporočljivo nadaljevati (24). Dobrega učinka pogosto ni moč doseči brez uporabe kombinacije zdravil. Bolniki, ki imajo stalno prisotne podprazne simptome ali kratka in blaga nihanja razpoloženja kljub uvedenemu stabilizatorju, potrebujejo še dodatno zdravilo (II). V primeru simptomov manije je smiselno uvesti še dodaten stabilizator razpoloženja (litij, valproat) (II) ali atipični antipsihotik (III). V primeru prisotnosti simptomov depresije dodamo lamotrigin, antidepresiv pa le izjemoma (III) (1, 24). Ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali določeno kombinacijo zdravil (II). Vzdrževalno EKZ priporočajo, kadar je bil njegov učinek že v akutni fazi dober (III) (1, 2).

Ukinitev vzdrževalnega zdravljenja

Po prekinitvi vzdrževalnega zdravljenja se tveganje za ponovitev bolezni poveča, tudi če je remisija doletela več let; tveganje je povečano nekaj let (I). Vedno je potrebno oceniti potencialno škodo in nevarnosti. Dober klinični nadzor nad boleznijo ni razlog za ukinitve vzdrževalnega zdravljenja. Če se za ukinitve že odločimo, mora ta potekati postopoma, ne več kot 25% odmerka zdravila na teden. Simptomatika mora biti odsotna vsaj 6 mesecev (1). Pri hitrem prenehanju zdravljenja z litijem obstaja velika nevarnost, da se pojavi manična epizoda, zato litij ni primeren za slabo sodelujoče bolnike (I). Tudi po morebitni ukinitvi zdravljenja z zdravili naj bolnik ostane v stiku s psihiatrom (1, 2, 24, 35, 38).

Zdravljenje bipolarni motnje razpoloženja pri otrocih in mladostnikih

Podobno kot pri odraslih obstajajo tudi stopnje zanesljivosti trditev ali stopnje priporočljivosti za zdravljenje bipolarni motnje v razvojnem obdobju, ki izhajajo iz različno zanesljivih študij (39). Zaradi poenotenja smernic uporabljamo tudi v tem poglavju tristo-pensko označevanje.

Diagnostika bipolarni motnje razpoloženja pri otrocih in mladostnikih

Čeprav raziskave podpirajo klinični vtis, da se bipolarna motnja z začetkom v otroštvu in zgodnji adole-

scenci razlikuje od bipolarni motnje s kasnejšim začetkom (40–43), v Deseti mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) in Četrtem diagnostičnem statističnem priročniku (DSM-IV) ni nobenih razlik v diagnostičnih načelih med bipolarno motnjo z začetkom v odrasli, adolescentni ali otroški dobi. Tudi Ameriško združenje za otroško in mladostniško psihiatrijo (AZOMP), ki je izdelalo smernice za zdravljenje bipolarni motnje v otroštvu in adolescenci, se drži omenjenih klasifikacij, saj bi z delitvijo bipolarni motnje glede na začetek v različnih starostih še bolj zameglili že tako težko diagnostiko (38).

Za bipolarno motnjo z začetkom v otroštvu in adolescenci je značilno mešano ali disforično razpoložensko stanje s pogostimi kratkimi epizodami močne čustvene labilnosti ali razdražljivosti in ne klasična stanja manije, kot jih najdemo pri odraslih, kar bistveno otežuje diagnostiko (41). Ta mešana razpoloženska stanja vključujejo kratka obdobja evforije in dolga obdobja razdražljivosti. Ti otroci in mladostniki so stalno nemirni, težko prilagodljivi in opozicionalni. Večina ima občasne napade eksplozivnega besa, ki lahko trajajo nekaj ur. Takrat so bolniki lahko tudi agresivni. Depresija se pri njih kaže pogosto s telesno simptomatiko.

Zdravljenje akutne manične ali mešane epizode brez psihoze

Monoterapija

Zdravljenje akutne, manične ali mešane epizode brez psihoze se mora vedno začeti kot monoterapija (39). Zdravila prve izbire po smernicah AZOMP so: stabilizatorji razpoloženja (litij [I in II], valproat [II in III], karbamazepin [II]) in atipični antipsihotiki (olanzapin [II in III], kvetiapin [II in III] in risperidon [II in III]) (39). Med njimi najbolj priporočajo litij ali valproat. Da se lahko oceni uspešnost zdravljenja, mora bolnik jemati vsaj 4–6 tednov priporočeni terapevtski odmerek; pri litiju priporočajo 8-tedensko zdravljenje, preden se lahko oceni uspešnost.

Monoterapija in okrepitev z dodatnim zdravilom

Bolniku, ki doseže le delno izboljšanje po začetni monoterapiji, se lahko doda še drugo zdravilo (III). Če je prejemal kot monoterapijo litij, se mu doda valproat ali karbamazepin ali olanzapin ali kvetiapin ali risperidon. Če je prejemal kot monoterapijo valproat, se mu doda litij ali karbamazepin ali olanzapin ali kvetiapin ali risperidon. Če gre za manijo brez znakov psihoze, večina avtorjev priporoča kombinacijo litija in valproata, preden se dodajo atipični antipsihotiki. Če so bili kot monoterapija uporabljeni atipični antipsihotiki, potem se dodajo stabilizatorji razpoloženja.

Alternativna monoterapija

Če monoterapija z zdravilom prve izbire ni prinesla izboljšanja, se priporoča monoterapija z zdravilom, ki ni bilo uporabljeno (stabilizator razpoloženja ali atipični antipsihotik).

Alternativna monoterapija in okrepitev z dodatnim zdravilom

Če je prišlo do le delnega izboljšanja, se lahko doda zdravilo, ki še ni bilo uporabljeno. Npr. če je bil litij izbran kot zdravljenje prve izbire in ni bil uspešen, kot zdravilo druge izbire pa se je uporabil valproat, ki je dal le delno izboljšanje, se lahko valproatu doda atipični antipsihotik.

Alternativna monoterapija in kombinacija dveh stabilizatorjev

Če sta bili neuspešni dve monoterapiji, se lahko izbere kot monoterapija še neuporabljeno zdravilo (III) ali pa se izbere kombinacija dveh zdravil (III). Priporočene kombinacije so: litij in valproat; litij in atipični antipsihotik; valproat in atipični antipsihotik; karbamazepin in atipični antipsihotik.

Kot zdravljenje 4. izbire se priporoča kombinacija dveh stabilizatorjev razpoloženja, kot zdravljenje 5. izbire se priporoča monoterapija z oksarbazepinom, ziprazidonom ali aripiprazolom (III) in kot terapija 6. izbire klopazepin (III) za otroke in mladostnike ali EKZ (III) le za mladostnike.

Zdravljenje akutne manične ali mešane epizode s psihozo

Zdravljenje prve izbire je kombinacija stabilizatorja razpoloženja in atipičnega antipsihotika (III). Če kombinacija ni učinkovita, se priporoča dodati še tretje zdravilo (III), npr. litij in valproat in atipični antipsihotik ali litij in karbamazepin in atipični antipsihotik. Kot zdravljenje druge izbire se priporoča kombinacija stabilizatorja in atipičnega antipsihotika, ki še nista bila uporabljena v prvi izbiri. Če pride do le delnega odgovora, se priporoča dodati še tretje zdravilo (III), npr. kombinaciji litija in atipičnega antipsihotika se doda še valproat. Kot zdravljenje 3. izbire se priporoča zamenjava antipsihotika ob istem stabilizatorju razpoloženja kot pri zdravljenju druge izbire (III), npr. če sta bila uporabljena litij in risperidon, se zamenja le risperidon. Kot zdravljenje 4. izbire se priporoča kombinacija dveh stabilizatorjev razpoloženja (litij in valproat ali karbamazepin) in atipičnega antipsihotika (III). Kot zdravljenje 5. izbire se priporoča alternativna monoterapija (npr. oksarbazepin) in atipični antipsihotik (III). Zdravljenje šeste izbire je klopazepin ali EKZ.

Nemške smernice za zdravljenje akutne manične epizode so enostavnejše (44). Litij je zdravljenje prve izbire tako v akutni manični kot v vzdrževalni fazi. Terapevtski učinek se lahko pričakuje po 8 do 14 dnevih, zato je pogosto potrebna kombinacija z antipsihotiki in benzodiazepini. Če litij ni učinkovit, priporočajo karbamazepin kot dodatek ali kot monoterapijo v akutni fazi manije in kot vzdrževalno zdravljenje. Namesto karbamazepina se lahko uporabi tudi valproat, tako v akutni manični, mešani ali hitrokrožni obliki kot v vzdrževalni fazi zdravljenja.

Zdravljenje akutne depresivne epizode

Po podatkih, ki so na voljo iz raziskav pri odraslih, se za zdravljenje depresivne epizode v razvojnem ob-

dobju priporoča litij (II). Uporaba SSRI in bupropiona se priporoča šele po stabilizaciji razpoloženja z litijem. Kot pri odraslih se priporoča zdravljenje z antidepresivi še 8 tednov po remisiji. Kot zdravljenje druge izbire se priporočata lamotrigin (III) ali valproat (III) (39).

Vzdrževalno zdravljenje

Vzdrževalno zdravljenje naj se uvede po drugi epizodi, še posebej, če gre za družinsko obremenitev z bipolarno motnjo, in naj traja vsaj 18 mesecev (44). Nemške smernice priporočajo litij kot zdravljenje izbire pri vzdrževalnem zdravljenju, medtem ko ameriške smernice še niso zavzele dokončnega stališča, omenjajo pa litij, lamotrigin in olanzapin (39, 44). Raziskave nakazujejo možnost, da vzdrževalno zdravljenje z enim zdravilom v razvojnem obdobju ne bo zadostovalo (1).

Zdravljenje komorbidnih motenj

Bipolarni motnji v razvojnem obdobju so pogosto pridružene še nekatere druge duševne motnje (hiperkinetični sindrom, vedenjske motnje, zloraba psihoaktivnih snovi). Priporočljivo je, da se pred zdravljenjem komorbidnih motenj najprej stabilizira razpoloženje. Priporoča se previdnost pri uporabi psihostimulansov pri komorbidnem hiperkinetičnem sindromu, saj lahko sprožijo premik v manično, mešano ali hitro krožno obliko (39).

Drugi ukrepi

Bolnika, starše, sorojence in šolsko okolje enakovredno vključimo v terapevtski proces in jim ponudimo suport, saj bolezen in tudi neželeni učinki zdravil po navadi neugodno vplivajo na odnose v družini, otrokov šolski uspeh ter vključevanje v skupino vrstnikov. Edukacija vseh je za uspešno zdravljenje izjemnega pomena. Pojasnila o značilnostih bolezni in o zdravljenju naj bodo iskrena, vendar prilagojena starosti in sposobnosti razumevanja vpletenih.

Ni dokazov, da bi bila pri tej populaciji kaka psihoterapevtska metoda učinkovitejša od drugih. Priporočajo pa prirejeno vedenjsko kognitivno terapijo, ki naj bo skupaj z edukacijo usmerjena v optimizacijo sodelovanja pri zdravljenju, v svetovanje pri šolanju, preprečevanje zlorabe psihoaktivnih snovi, prepoznavanje in preprečevanje obdobja hiperseksualnosti, ukrepe za zmanjševanje nevarnosti samomora in za boljšanje odnosov s starši, sorojenci in vrstniki (45–47).

Zdravljenje bipolarni motnje razpoloženja pri starostnikih

To poglavje ne vsebuje oznak stopnje zanesljivosti ali priporočljivosti zaradi pomanjkanja dokazov iz velikih kontroliranih kliničnih študij. Večina dostopnih podatkov izvira iz nekontroliranih raziskav in opisov posameznih primerov.

Med vsemi bolniki z bipolarno motnjo je kar 10% starostnikov. Med 5% in 19% starostnikov z motnjami

razpoloženja ima bipolarno motnjo (48). Bolezen se lahko prvič pojavi v starejšem obdobju; taka bipolarna motnja je redkeje povezana z družinsko obremenjenostjo, pogosteje so ji pridružena somatska in nevrološka obolenja. V splošnem se v okviru bipolarni motnje s poznim začetkom najpogosteje pojavlja manija, pri bolnikih pa lahko opazamo mešana stanja, disforijo, agitirana stanja in motnje spoznavnih sposobnosti (psevdomemenco). Demenca lahko včasih vključuje tudi maniji podobno klinično sliko s pospešenostjo v govoru in veličinskimi idejami.

Smrtnost je visoka pri bolnikih s hudimi depresivnimi epizodami in hitrimi nihaji manije ter je sekundarna specifičnim zdravstvenim stanjem, kot je možganskožilni dogodek.

Pri zdravljenju starostnikov moramo upoštevati nekatere njihove značilnosti: zmanjšano zmogljivost presnavljanja zdravil, pogostejše spremljajoče bolezni, ki še dodatno povečujejo možnost neželenega so- učinkovanja zdravil, in večjo občutljivost na neželeni učinke.

Izbira stabilizatorja razpoloženja

Uporaba litija pri starejših je združena s pogostejšimi neželenimi učinki, zato je potrebna dodatna previdnost. Litij je učinkovitejši od drugih stabilizatorjev razpoloženja. Priporoča se v zdravljenju manije starostnikov, ki nimajo spremljajočih nevroloških znakov (49). Manija, ki je posledica organskih vzrokov (sekundarna manija), se slabo odziva na zdravljenje z litijem. Valproat je najbolj učinkovit pri starejših osebah z bolj izraženimi simptomi manije in s hkratnimi nevrološki okvarami, disforijo in zgodovino predhodnega neuspešnega zdravljenja z litijem. Litij in valproat sta enako učinkovita pri mešani obliki bipolarni motnje. Karbamazepin se lahko uporablja v zdravljenju pozno nastopajoče bipolarni motnje, vendar so neželeni učinki v primerjavi z valproatom bolj izraženi. Uporablja se v zdravljenju akutne manije, če je zdravljenje z litijem neuspešno ali ga bolniki slabo prenašajo. Podobno kot valproat je karbamazepin uspešen v zdravljenju sekundarne manije (50). Lamotrigin je učinkovit v akutnem zdravljenju bipolarni depresije in ima tudi ustrezen profilaktičen učinek (51).

Uporaba klasičnih antipsihotičnih zdravil zaradi neželenih pojavov (zlasti motenj gibanja) ni priporočljiva. Izjemoma lahko pri akutno maničnih bolnikih z vedenjskimi motnjami, ki ne morejo zaužiti zdravil, uporabimo nizke odmerke klasičnih antipsihotikov v parenteralni obliki. Atipični antipsihotiki so pri starejši populaciji na splošno učinkoviti in dobro prenosljivi. Kaže, da imajo olanzapin, klozapin, risperidon in kvetiapin ugoden učinek v zdravljenju bipolarnih motenj starostnikov, vendar ti rezultati izhajajo iz retrospektivnih ali odprtih raziskav (52–55). V splošnem so odmerki zdravil pri starejših nižji in predstavljajo 1/2 do 2/3 dnevnega odmerka, namenjenega mlajšim osebam (52).

Pri zdravljenju blage bipolarni depresije je priporočljiva uporaba stabilizatorjev razpoloženja, v primeru hujših depresij pa dodamo antidepresive, npr. selek-

tivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali noradrenalina in zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (56). Izogibati se moramo antidepresivov, ki povzročajo zaspanost, hipotenzijo, srčne neželene učinke ali imajo antiholinergični učinek. Velika previdnost je potrebna pri uporabi TCA.

Druge biološke oblike zdravljenja

Uporaba EKZ ima svojo vlogo v zdravljenju starostnikov s hudo in na zdravljenje odporno depresijo ali manijo ter v primerih, ko so zaradi spremljajočih vedenjskih sprememb starostniki telesno ogroženi (slabo hranjenje, ki vodi v dehidracijo in elektrolitsko neravnnotežje) (57). Pri bipolarni depresiji, odporni na zdravljenje z zdravili, se svetuje tudi zdravljenje s svetlobo ter transkraniialna magnetna stimulacija (58).

Edukacija in drugi psihoterapevtski/psihosocialni pristopi

S pomočjo edukacije in psihoterapevtskih/psihosocialnih pristopov lahko pomembno izboljšamo sodelovanje bolnika pri zdravljenju, znižamo stopnjo samomorilnosti, izboljšamo učinkovitost psihoterapije depresije in postavljanja meja pri maniji in hipomaniji.

Edukacija je kot oblika intervencije uporabna pri kateri koli duševni motnji. Vsebuje informiranje s strani strokovnjaka o bolezni, s katero se soočajo tako bolnik sam kot družina oziroma osebe, ki za bolnika skrbijo. Obsega posredovanje informacij o naravi njihovih težav, kako jih zdraviti in kako prepoznati znake ponovitve, da se lahko pričnejo ustrezno in pravočasno zdraviti, še preden se težave poglobijo ali ponovijo. Edukacija deluje prek izboljšanja znanja bolnikov in svojcev in s tem olajša razumevanje pomena in koristi zdravljenja z zdravili (59, 60). Družinska edukacija zmanjša stisko, zmedo in anksioznost v družini, kar vse lahko pomaga bolniku k ozdravitvi.

Za bipolarno motnjo prilagojena vedenjsko-kognitivna terapija pripomore ob sočasnem zdravljenju z zdravili k hitrejšemu umiku depresivnih simptomov in zmanjša število ponovitev pri bolnikih s pogostimi ponovitvami (I-II) (1, 2, 35, 38). Terapija temelji na izobraževanju, motivaciji za pravilno uživanje zdravil, lastnem nadzoru dejavnosti, tehnikah reševanja problemov ter prepoznavanju in ukrepanju ob pojavu zgodnjih znakov motenj (I) (1, 2, 38).

Od individualnih psihoterapevtskih metod sta pomembni še interpersonalna terapija in terapija socialnega ritma (Social Rhythm Therapy); slednja vsebuje program samonadzora. Bolnikom pomaga pri ustvarjanju in vzdrževanju življenjskega sloga (ritem spanja in budnosti, čas prehranjevanja ipd.) (I) (24, 65).

Družinska terapija se izvaja zlasti v družinah z visokim indeksom izraženih čustev (I-II) (1, 24). Družinsko usmerjena psihološko-izobraževalna terapija, ki poteka daljši čas, je učinkovitejša kot kratkoročni psihološko izobraževalni ukrepi (I) (60). Zelo koristne so tudi različne oblike skupinske terapije.

Starejši bolniki z bipolarno motnjo pogosteje potrebujejo podporo socialnih in zdravstvenih služb, psi-

hoterapevtske službe uporabljajo redkeje (59–61). Pri praktičnem delu kaže upoštevati velike razlike v kognitivnih sposobnostih starostnikov.

Literatura

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1–50.
2. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149–73.
3. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313–22.
4. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 414–7.
5. Vieta E, Martinez-Aran A, Colom F, Benabarre A, Reinares M, Gasto C. Treatment of bipolar disorder: paroxetine vs. venlafaxine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3 Suppl 1: 336–7.
6. Moeller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 2001; 67: 141–6.
7. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403–11.
8. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001; 67: 241–55.
9. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1996; 164: 549–50.
10. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–24.
11. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE, Jr., Frye MAA, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252–62.
12. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996; 39: 1–6.
13. Alderfer BS, Allen MH. Treatment of agitation in bipolar disorder across the life cycle. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 4: 3–9.
14. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zorato CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 62–9.
15. Yatham LN. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 1: 13–7.
16. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. Report on the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 288–99.
17. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–20.
18. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J, et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592–606.
19. McElroy S, Keck P, Stanton S, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 142–6.
20. Gartner L. Breast feeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035–9.

21. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, Zajecka J, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59: 39–56.
22. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
23. Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1548–51.
24. Mitchell PB, Malhi GS, Redwood BL, Ball J. RANZCP Clinical practice guidelines: Summary of guideline for the treatment of bipolar disorder. *Australasian Psychiatry* 2003; 11: 39–53.
25. Moeller HJ, Nasrallah HA. Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 6: 9–17.
26. Vieta E. The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 96–100.
27. Calabrese J, Shelton M, Rapport E. A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium vs. divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling. Presented at the 5th Australasian Psychiatry 2003; Pittsburgh, PA.
28. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130–8.
29. Sanger PM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* 2003; 73: 155–61.
30. Calabrese JR, Woysville MJ. A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl 3: 11–8.
31. Taylor DM, Duncan D. Treatment options for rapid-cycling bipolar affective disorder. *Psychiatr Bull* 1996; 20: 601–3.
32. Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ. Clozapin prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 396–7.
33. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martinez-Aran A, Corbella B, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4: 335–40.
34. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435–40.
35. Kasper S, Tauscher J. Bipolare Störungen. *Clin Cum Psy* 2003; 11: 1–15.
36. Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, von Korrin L. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59 Suppl 1: 57–67.
37. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thompsen PH. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish psychiatric association and the child and adolescent psychiatric association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 Suppl 419: 1–22.
38. Calabrese R, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, et al. International consensus group on bipolar I depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1–9.
39. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 213–35.
40. Geller B, Sun K, Zimerman B. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents. *J Affect Disord* 1995; 34: 259–68.
41. Wozniak J, Biederman J, Keily K. Mania-Like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 867–76.
42. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 453–60.
43. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Mennin D, O'Donnell D, et al. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1046–55.
44. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. AWMFonline. Dosegljivo na: www.uni-dusseldorf.de
45. Findling RL, Kowatch RA, Post RM. Pediatric bipolar disorder. A handbook for clinicians. London: Martin Dunitz, 2003.
46. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. Bipolar disorder; WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry Volume 5. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002.
47. Harrington R. Affective disorders. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L. Child and adolescent psychiatry: modern approaches. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 2002. p. 463–85.
48. Cassano GB, McElroy SL, Brady K, Nolen WA, Placidi GF. Current issues in the identification and management of bipolar spectrum disorders in special populations. *J Affect Disord* 2000; 59: 69–79.
49. Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 181–6.
50. Evans DL, Byerly MY, Greer RA. Secondary mania: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 31–7.
51. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
52. Sajatovic M. Clozapine for elderly patients. *Psychiatr Ann* 1999; 30: 170–4.
53. Madhusoodanan S, Brenner R, Cohen CI. Risperidone for elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatr Ann* 1999; 30: 175–80.
54. Street JS, Tollefson GD, Tohen M, Sanger TM, Clark S, Gannon KS, Wei H, et al. Olanzapine for psychotic conditions in the elderly. *Psychiatr Ann* 1999; 30: 191–6.
55. Yeung PP, Tariot PN, Schneider LS, Salzman C, Rak IW. Quetiapine for elderly patients with psychotic disorders. *Psychiatr Ann* 1999; 30: 197–201.
56. Gareti P, Falconi U, De Fazio P, De Sarro G. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 353–96.
57. McDonald WM, Phillips VL, Figiel GS, Marsteller FA, Simpson CD, Bailey MC. Cost-effective maintenance treatment of resistant geriatric depression. *Psychiatr Ann* 1998; 28: 47–52.
58. Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 865–73.
59. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of bipolar disorder. Dosegljivo na: <http://www.psychguides.com/bpgl.html>
60. Psychoeducation material in bipolar disorder. Dosegljivo na: http://www.swin.edu.au/victims/resources/psychinfo/bipolar_info.html
61. Joseph F. Goldberg, Jinger Hoop bipolar depression: Long-term challenges for the clinician. Dosegljivo na: http://www.medscape.com/viewprogram/3350_index