

Tadeja Frangeš¹, Mojca Zvezdana Dernovšek²

Bipolarna motnja razpoloženja

Bipolar Disorder

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bipolarna motnja razpoloženja, depresija, manija, ciklotimija, stabilizatorji razpoloženja, antidepresivi, antipsihotiki

Bipolarna motnja razpoloženja je pogosta afektivna motnja, za katero so značilna skrajna nihanja razpoloženja. Po mednarodni diagnostični klasifikaciji DSM-IV jo glede na razmerje in pogostost posameznih epizod razdelimo v štiri kategorije: bipolarna motnja razpoloženja I, bipolarna motnja razpoloženja II, ciklotimija ter tiste bipolarne motnje razpoloženja, ki jih ne moremo razvrstiti v nobeno izmed prej navedenih kategorij. Je multifaktorsko pogojena bolezen, pri nastanku katere lahko pride do prekrivanja genetskih, nevrobioloških in okoljskih dejavnikov. Zaradi kompleksnosti klinične slike bolezen predstavlja velik diagnostični izziv. Zdravljenje je eno izmed zahtevnejših na področju psihiatrije, saj zajema farmakoterapijo, psihoterapijo, psihoedukacijo in socioterapijo. Psihofarmaki za zdravljenje pa spadajo v skupine stabilizatorjev razpoloženja, antipsihotikov, antidepresivov in anksiolitikov. Upoštevač anksioznost ter samomorilnost pri depresivni ali mešani epizodi in številne možne zaplete pri manični ali hipomanični fazi, se mora bipolarno motnjo razpoloženja ustrezno zdraviti s pravilno kombinacijo psihofarmakov. Glede na resnost bolezni je pomembno, da s pravilnim pristopom ter ustreznimi metodami zdravljenja vplivamo tako na hitrejšo okrevanje bolnikov kot tudi na trajanje stabilne remisije.

79

ABSTRACT

KEY WORDS: bipolar disorder, depression, mania, cyclothymia, mood stabilizers, antidepressants, antipsychotics

Bipolar disorder is very prevalent in general population. According to Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth revision – DSM-IV, four types of bipolar disorder are distinguished: bipolar disorder I, bipolar disorder II, cyclothymia, and other types (not specified otherwise). Etiology of disorder is multifactorial with overlap between genetic, environmental and neurobiological factors. Due to complexity of clinical features it represents diagnostical and therapeutical challenge to clinicians. Treatment of bipolar disorder demands multidisciplinary approach and consists of pharmacotherapy, psychotherapy, psychoeducation and sociotherapy. Pharmacotherapy includes mood stabilizers, antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics. Due to frequent comorbidity with anxiety disorders, possible suicidality and other complications that is intrinsic to disease the choice and combination of medications is crucial. This is especially important in order to achieve long term and stable remissions in patients with bipolar disorder.

¹ Tadeja Frangeš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tadejafranges@gmail.com

² Prof. dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr. med., Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Njegoševa ulica 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Motnje razpoloženja oziroma afektivne motnje obsegajo veliko skupino duševnih motenj (sindromov), kjer v klinični sliki prevladuje spremenjeno razpoloženje in s tem povezane vegetativne ter psihomotorične motnje. Osnovni simptom oziroma znak pri vseh motnjah razpoloženja je sprememba v smislu depresivnega čustvovanja in/ali anhedonije (nezmožnost občutiti ugodje) ali čustvene privzdignjenosti, vse do izraženega hipomaničnega ali maničnega sindroma. Glede poteka ločimo trajne motnje razpoloženja in ciklične motnje razpoloženja, torej motnje, pri katerih opazimo menjavanje faz z izraženimi znaki in simptomi ter obdobji popolnega okrevanja – remisije (1, 2).

Bipolarna motnja razpoloženja (BMR), predhodno imenovana manično-depresivna psihoza, je pogosta motnja razpoloženja (1 % celotne svetovne populacije). Zanj so značilna skrajna nihanja razpoloženja, od depresije do manije, možne pa so tudi mešane epizode, kjer se prepletajo manični in depresivni simptomi. Diagnozo BMR postavimo bolnikom, ki so doslej imeli vsaj dve ali več epizod neobičajno visokih stopenj energije (manije) in depresije. V to kategorijo spadajo tudi tisti poteki bolezni, kjer je imel bolnik doslej samo manične ali hipomanične epizode. Tak potek bolezni je redek, saj se prej ali slej v teku bolezni pojavi tudi depresivna epizoda. Glede na razmerje in pogostost posameznih epizod ločujemo več tipov BMR. Klinično najpomembnejša podtipa sta BMR I in BMR II (1, 3). Za BMR I je značilna ena ali več maničnih ali mešanih epizod, ki jih ponavadi spremljajo hude depresivne epizode, medtem ko je za BMR II značilna ena ali več hudih depresivnih epizod z vsaj eno hipomanično epizodo (3). Hitro menjavanje faze manije in depresije imenujemo hitro krožna oblika in je pogostejša pri BMR II. Povezana je s slabšo prognozo. Prav tako pogosta klinična oblika je ciklotimija, pri kateri gre za pogosta kratka obdobja depresije/manije, brez vmesnih prekinitev ali z redkimi obdobji brez simptomatike – evtiimičnimi obdobji.

Zdravljenje BMR zajema farmakoterapijo, psihoterapijo, psihoedukacijo in socioterapijo. Psihofarmaki za zdravljenje BMR

spadajo v skupine stabilizatorjev razpoloženja (ST), antipsihotikov (AP), antidepresivov (AD) ter anksiolitikov. Upoštevali anksioznost ter samomorilnost pri depresivni in mešani epizodi ter številne možne zaplete pri manični ali hipomanični fazi, se mora zdravnik pravilno odločiti za pravišnje razmerje ustreznih psihofarmakov (4, 5).

EPIDEMIOLOGIJA

Čeprav so bile v preteklosti klinične in epidemiološke raziskave BMR relativno zanemarjeno področje, jim danes posvečamo vedno več pozornosti. Starejši podatki kažejo, da BMR I prizadene približno 1 % celotne populacije (1, 2). Ker je BMR II v klinični praksi težje diagnosticirati, trenutni podatki po vsej verjetnosti podcenjujejo pravo pogostost. Najnovejše raziskave kažejo, da je pogostost BMR II res večja. Tako bi naj bila razširjenost BMR I in II skupaj vsaj do 5 % celotne populacije (3). Kljub temu je dovolj razpoložljivih podatkov iz Združenih držav Amerike in nekaterih evropskih držav za sklepanje, da bi lahko bila BMR II najpogostejša duševna motnja, zaradi katere bolniki iščejo pomoč. Življenjska pogostost BMR I naj bi bila od 1,3 % pa vse do 2,4 %, za BMR II pa med 0,3 in 3,0 %. Celokupna pogostost vseh slik bipolarnih motenj razpoloženja je med 2,6 in 7,8 %.

Razlika v obolevnosti med spoloma vseh podtipov BMR je majhna, a klinično pomembna. Klinična slika BMR II je značilnejša za ženski spol. V redkih primerih unipolarne manije (brez večjih ali manjših depresij) pa so bolj zastopani moški. Običajno se BMR pojavi med 20. in 40. letom, v več kot polovici primerov bolezen nastopi v pozni adolescenci. Moški imajo v povprečju prvo epizodo 4–5 let bolj zgodaj kot ženske. Ženske tipično večkrat najprej zbolijo za depresivno epizodo, medtem ko je za moške značilnejša prva epizoda manije. Pojavnost je višja pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo, prav tako se BMR pogosteje pojavlja pri ženskah, ki so zbolele za poporodno depresijo. Dokazano je, da zgodnji negativni življenjski dogodki povečajo možnost obolenja v poznejši življenjski dobi, še posebej pri osebah s pozitivno družinsko anamnezo. Pri večini študij najdemo le šibko, a dosledno povezavo med BMR in nižjim

socioekonomskim statusom. Pri 20–25 % bolnikov s ponavljajočo se razpoložensko motnjo je značilen sezonski potek bolezni. Za sezonski vzorec je znano, da se depresivna simptomatika pojavlja v jesenskem in pomladanskem času, privzdignjenost pa predvsem poleti. Vzorec pojavljanja posameznih epizod se lahko zaradi dolgotrajnega zdravljenja s psihofarmaki spreminja. Objektivni stresni dejavniki, kot so brezposelnost, razveza in drugi negativni dogodki v življenju, imajo lahko vpliv na pojavnost različnih epizod v BMR. Poročajo tudi o vplivu prehranjevalnih navad na potek bolezni. Pomanjkanje omega-3-maščobnih kislin (npr. nizek vnos morske hrane) je dejavnik tveganja za BMR, saj imajo folati in omega-3-maščobne kisline pomembno vlogo pri centralni sintezi serotonina (1–3).

Prav tako BMR ni tako zelo redka pri otrocih. Večkrat je diagnosticirana pri dečkih kot eksplozivno vedenje ali kot hitro krožna BMR. Če zgodaj v otroštvu nastopi depresija, je velika možnost, da se bo bolezni razvila v bipolarno simptomatiko. Dejavniki tveganja pri zgodnji obliki BMR so zgodnja starost pri prvih simptomih, diagnosticirana razdražljivost, labilno razpoloženje in eksplozivna jeza (mešane epizode), vprašljiv odgovor na zdravljenje z AD, visoka stopnja ponovitve po depresiji in pozitivna družinska anamneza razpoloženskih motenj (6, 7). Ocenjuje se, da BMR v svetovnem merilu prizadeva približno 27 milijonov ljudi. Tako ima velik vpliv na kakovost življenja, saj je pri ljudeh med 15. in 44. letom na šestem mestu med vzroki izgube let zdravega življenja na račun oviranosti (8).

ETIOPATOGENEZA

BMR je multifaktorsko pogojena bolezen, pri nastanku lahko pride do prekrivanja genetskih, nevrobioloških in okoljskih dejavnikov. Že dolga leta se raziskuje vloga genetike pri dedovanju razpoloženskih motenj tako na ravni družine kot tudi v študijah dvojčkov (1).

Genetika

V zadnjem času je glavni poudarek genetskih raziskav na identifikaciji specifičnih genov s pomočjo molekularnogenetskih metod. Z določitvijo stopnje bolezni pri različnih sorodnikih lahko genetsko epidemiološke štu-

dije zagotavljajo veliko informacij o družinski in genetski naravi motnje. Številne takšne študije so bile izvedene v 20. stoletju in zagotavljajo veliko informacij o genetskem prenosu BMR. Pomembno je vedeti, da so bile mnoge od teh študij izvedene pred ločevanjem unipolarne in bipolarne simptomatike, prav tako pred uvedbo današnjih diagnostičnih kriterijev. Pojavljanje BMR med sorodniki se giblje med 3 in 8 %. V primerjavi s stopnjo tveganja v splošni populaciji (1 %) gre pri BMR za velik vpliv genov. Vendar te študije ne morejo razlikovati, kateri dejavniki so pri družinskem dedovanju večji, genetski ali okoljski. Okoljski dejavniki v družini so lahko vedenjske narave, lahko so tudi skupna izpostavljenost nalezljivim boleznim, toksinom, in druge spremembe na nivoju možganov (vaskularne, travmatske). Študije dvojčkov zagotavljajo najbolj natančen pristop, ki ločuje vpliv genetskih dejavnikov od dejavnikov okolja. Primerjali so monozigotne in istospolne dvojzgotne dvojčke, med katerimi je bil eden od dvojčkov bolan. Ugotavljali so odstotek parov, pri katerem sta oba dvojčka bolehalo za motnjo razpoloženja (1, 9). To se imenuje stopnja skladnosti. Študije so pokazale, da je stopnja skladnosti za motnje razpoloženja pri monozigotnih dvojčkih v primerjavi z dvozigotnimi povečana od 2- do 4-krat. To je prepričljiv dokaz vplivov genetskih dejavnikov. Treba je omeniti, da stopnja skladnosti za monozigotne dvojčke ni 100 %, kar je jasen dokaz, da igrajo pomembno vlogo pri razvoju razpoloženskih motenj tudi okoljski dejavniki (10).

Relativno tveganje, da bo nekdo zbolel za BMRI, je enako visoko, če se v družinski anamnezi pojavljata BMRI ali BMR II. Tveganje, da oseba zboli za BMR II, pa je večje, če je v družinski anamnezi prisotna BMR II, in manjše, če je v družini prisotna BMRI. Z BMR povezujejo posamezne kromosomske regije. Študije so bile izvedene na številnih družinskih vzorcih, ki se razlikujejo po številu družin, velikosti družin, genetskih strategijah (npr. brat, oče, mati) in geografskih ter etničnih pripadnostih. Dokazali so, da so z BMR povezani nekateri odseki na skoraj vseh avtosomnih kromosomih ter X-kromosomu. Ena od prvih kliničnih uporab genetike v psihiatriji izvira iz novo nastajajočih področij farmakogenetike. Odgovori psihofarmakov pri motnjah razpo-

loženja pogosto temeljijo na individualnih razlikah, pri čemer zelo pomembno vlogo igrajo prav genetske razlike (1, 9, 11).

Nevrobiološki dejavniki

Že od antike je znan vpliv bioloških dejavnikov na razpoloženje. Z eksperimentalnimi metodami, ki so iz leta v leto naprednejše, lahko analiziramo tako gensko izražanje kot tudi možgansko presnovno aktivnost (1). Vsi znaki, simptomi in subjektivne izkušnje, povezane z depresivno simptomatiko, nakazujejo disfunkcijo osnovnih procesov osrednjega živčevja (OŽ). Ugotovili so, da je možno meriti tako nivo noradrenalina (NA) v različnih telesnih tekočinah kot tudi nivo presnovka serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT) v cerebrospinalni tekočini. Serotonin je biogeni amin, ki ima v človeškem organizmu vlogo tkivnega hormona in živčnega prenašalca. Sintetizira se iz aminokisline L-triptofan v OŽ, vranici, pljučih in enterokromafinih celicah črevesne sluznice. Telesa celic skoraj vseh noradrenergičnih nevronov v OŽ se nahajajo v *locus coeruleus* (možgansko deblo), aksoni pa projicirajo v hipotalamus, bazalne ganglije, limbični sistem in možgansko skorjo. Ta razpršena porazdelitev spodbuja vlogo NA pri vpeljavi in vzdrževanju limbičnega sistema ter kortikalne vzbujenosti, prav tako vzdržuje modulacijo drugih nevronskega sistema. Noradrenergične projekcije na amigdalo in hipokampus so vpletene v čustveni spomin in vedenjsko občutljivost na stres. NA-nevroni tvorijo sinapse s sprednjimi kortikalnimi strukturami, kot je *nucleus accumbens*. Te strukture so pomembne za motivirano vedenje in nagrajevanje. Kronični stres sčasoma povzroči zmanjšanje aktivnosti prej omenjenih sinaps, kar lahko vodi v anhedonijo, anergijo (neaktivnost), zmanjšan libido, lahko tudi v depresijo. *Locus coeruleus* ima prav tako povezave z nevroni v hipotalamusu, ki so odgovorni za aktivacijo simpatičnega živčnega sistema in izločanje kortikotropin sproščevalnega hormona (angl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH), kar posledično vpliva na delovanje celotne nadledvičnice. Gre za aktivacijo hipotalamo-hipofizne-adrenalne osi (HPA-os) ali drugače imenovane stresne osi (1, 12).

Telesa celic serotoninskih nevronov ležijo v dorzalnem križnem jedru v možganskem

deblu ter potekajo vse do možganske skorje, hipotalamusa, talamusa, bazalnih ganglijev, septuma, in hipokampusa. 5-HT-poti imajo tako inhibitorne kot tudi ekscitatorne funkcije v možganih. Veliko dokazov kaže, da je 5-HT pomemben regulator spanja, apetita, telesne temperature, presnove, libida in bolečine. Serotoninski nevroni projicirajo v suprahiazmatično jedro hipotalamusa in tako pomagajo pri urejanju cirkadianega ritma in ostalih telesnih funkcij (npr. ritem spanja, telesno temperaturo in funkcijo HPA-osi). 5-HT omogoča tudi sprostitve, potešitev in doživljanje ugodja, kar imenujemo konzumatorno vedenje. K omenjenim učinkom prispevata tudi dopaminski (DA) in NA-sistem.

V OŽ obstajajo štiri diskretne dopaminergične poti. Tuberoinfundibularni sistem je pomemben za tonično inhibicijo sproščanja prolaktina iz hipofize. Nigrostriatni sistem izvira iz teles celic črne substance ter projicira v bazalne ganglije, ki urejajo neprostovoljno motorično aktivnost. Telesa celic mezolimbicne poti se nahajajo v ventralnem tegmentumu in difuzno projicirajo v *nucleus accumbens*, amigdalo, hipokampus, medialno dorzalno jedro talamusa in cingulatni girus. Ta pot modulira čustveno izražanje, učenje, utrjevanje, zmožnost čustvenega doživljanja in doživljanje ugodja. Četrta DA-pot s poreklom iz ventralnega tegmentuma je mezokortikalna pot, ki se projicira v orbitofrontalni in prefrontalni del skorje. Mezokortikalna pot pomaga uravnavati motivacijo, koncentracijo, začetek ciljnega usmerjanja in zapletene izvršilne kognitivne naloge. Zmanjšana mezokortikalna in mezolimbicna DA-dejavnost ima več kot očitni vpliv na kognitivne in motorične funkcije ter motnje čustvovanja, povezane z depresijo. Po skoraj tridesetih letih raziskav je mogoče sklepati, da imajo depresivni bolniki eno ali več nepravilnosti v delovanju monoaminskega sistema (1).

Acetilholin (ACh) je živčni prenašalec v nevronih, ki so razporejeni po možganski skorji. Holinergični nevroni imajo vzajemne in medsebojne odnose z vsemi tremi monaminskimi sistemi. Nenormalne ravni holina, ki je predhodnik ACh, so bile ugotovljene pri obdukciji v možganih nekaterih depresivnih bolnikov. Agonisti in antagonisti holinergičnih receptorjev imajo različne klinične učin-

ke na depresijo in manijo. Agonisti lahko povzročijo letargijo (globokemu spanju podobno stanje), anergijo in psihomotorično zaostalost pri zdravih osebah, lahko pa poslabšajo simptome depresije in jih zmanjšajo pri maniji. Ti učinki običajno niso dovolj močni za klinično prakso, prav tako so problematični številni neželeni učinki. AD lahko preko svojih učinkov na serotonergične in noradrenergične nevrone zmanjšajo holinergično funkcijo. Tega vpliva AD pa ne smemo zamenjati z njihovim neposrednimi antiholinergičnimi učinki. Vezava živčnega prenašalca s postsinaptičnim receptorjem sproži kaskado znotrajceličnih procesov, ki jih posredujejo sekundarni obveščevalci. Nekatere študije poročajo o povezavi med depresijo in o nepravilnosti v delovanju trombocitne adenilatne ciklaze, hidrolizi fosfoinozotidov, znotrajceličnem metabolizmu kalcija, funkciji gvanin nukleotid vezavne beljakovine (G-protein). Poleg tega lahko AD sprožijo vrsto znotrajceličnih reakcij, ki inhibirajo sintezo CRH in zmanjšajo količino monoaminskih receptorjev. Čedalje več je tudi dokazov, da zdravila za stabilizacijo razpoloženja delujejo na G-proteine in sekundarne obveščevalce. Povišana aktivnost HPA-osi je značilna za kronični stres in jo povezujejo z depresijo. Hiperkortizolemija vpliva na kognitivne funkcije, posredno zaradi vpliva na serotonergične, noradrenergične in holinergične nevronske povezave v OŽ (1, 12).

Približno pri 5–10 % bolnikov z depresijo so opazili tudi nepravilno delovanje ščitnice, za kar je značilna povišana bazalna vrednost sproščujočega ščitničnega hormona (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). Študije ugotavljajo tudi, da so za depresivno simptomatiko značilne podaljšane faze REM-spanja (angl. *rapid eye movement*, REM), nekvaliteten ali prekinjen spanec, hiperkortizolemija, okvarjena celična imunost, zmanjšan krvni pretok ter presnova glukoze v sprednjih delih možganov in povečana presnova glukoze v amigdali (13).

Zaradi zmanjšane odzivnosti OŽ se tako pojavijo tudi zmanjšani odzivi pri klasičnem zdravljenju. Najpomembneje je, da lahko razumevanje osnov patofiziologije privede do novih načinov zdravljenja. Farmakogenetika oziroma študije, kako geni vplivajo na zdravljenje, zelo napredujejo in obljublajo nova

orodja za pomoč zdravnikom pri pravilni izbiri zdravil (1, 11).

KLINIČNE SLIKE

BMR po mednarodni diagnostični klasifikaciji DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) razdelimo v štiri kategorije. Slednje so BMR I, BMR II, ciklotimija ter BMR, ki jih ne moremo razvrstiti v nobeno izmed prej navedenih skupin (1, 2). V Sloveniji se v klinični praksi klasificiranja bolezni uporablja Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10. revizija (MKB-10), ki ima zelo podobne kriterije kot DSM-IV (2).

Bipolarna motnja razpoloženja I

Običajno se prva epizoda pojavi v najstniških letih. Pri prvi epizodi lahko gre za depresivno, manično ali mešano simptomatiko. Pri nekaterih bolnikih gre v prvi epizodi za blago depresijo, ki lahko traja od nekaj tednov do nekaj mesecev in se nato preklapi v manično fazo. Pri drugih se lahko najprej pojavi huda psihotična epizoda manije, z resnimi shizofrenimi značilnostmi. Pri BMR I se lahko prva manija pojavi šele po nekaj depresivnih epizodah. Razmerje med spoloma je ena proti ena, moški v življenju doživijo več maničnih epizod, ženske več depresivnih. Manija se lahko prvič pojavi tudi po 65. letu starosti, čeprav se v anamnezi ponavadi najde pred tem blaga, pozabljena ali neobdelana depresivna epizoda (1, 3).

Akutna manična faza

Manija se ponavadi stopnjuje v času enega do dveh tednov, lahko nastopi tudi nenadno (2). Merila za akutno manično fazo so po klasifikaciji DSM-IV različna obdobja s prelomnimi dogodki, ki vodijo v premorbidno obdobje. Trajati mora najmanj en teden z značilnim povišanim ali razdražljivim razpoloženjem, prisotni pa morajo biti vsaj trije značilni manični simptomi. Bolniki z razdražljivo manično sliko so lahko zelo agresivni. Če je priključena simptomatika psihoze z veličinskimi blodnjami, je lahko agresivno vedenje toliko večje. Uživanje alkohola pri vsaj 50 % bolnikov z BMR I

(pogosto v manični fazi) poveča dezinhibicijo bolnika in lahko privede do nevarnega vedenja. Takšni bolniki lahko fizično napadejo ter v »zločinu iz strasti« tudi poškodujejo bližnje. V akutni manični fazi se lahko pojavijo tako psihotične izkušnje kot tudi formalne motnje mišljenja (1, 3, 14).

Sekundarna manija

Sekundarna manija je po večini posledica organskih bolezni. Obstaja sum, da se poporodna manija brez depresije ne razlikuje od BMR I, saj se v poporodnem obdobju lahko pojavijo tako manične kot tudi depresivne ali mešane epizode. Manija brez predhodne druge bipolarnе simptomatike se lahko pojavi pri določenih somatskih boleznih, kot so tirotozikoza, sistemski eritematozni lupus (zdravljen s steroidi), revmatična horea, multipla skleroza, Huntingtonova bolezen, cerebrovaskularne motnje, tumorji tretjega prekata, poškodba (kompleksna ali delna), sifilis in aids. Družinska anamneza v teh primerih ni nujno pozitivna, prav tako so pri poporodni maniji relativno nizke genetske predpostavke in s tem manjše tveganje za ponovitev bolezni. Manj natančno so opredeljene t. i. reaktivne manije. Domnevajo, da so sprožili dejavniki lahko različne osebne izgube, reakcija naj bi bila psihodinamično posledica zanikanje izgube. Nekateri sekundarno manijo razlagajo kot posledico obrata depresivne faze v hipomanično ali manično epizodo po zlorabi drog, zdravljenju z AD ali pomanjkanju spanca. Te kategorije v klasifikaciji MKB-10 ni (1, 4).

Kronična manija

Pet odstotkov bolnikov z BMR I boleha za obliko kronične manije. Ti primeri predstavljajo poslabšanje ponavljajoče se epizode manije. Neskladnost s farmakološkim zdravljenjem je pri kronični maniji skoraj pravilo. Bolniki so popolnoma nekritični do zdravljenja ter nimajo popolnoma nobenega uvida. Pogosta je epizodna ali kronična zloraba alkohola. Prav tako niso redke veličinske blodnje, kar velikokrat povzroča težave pri diagnostiki kronične manije, saj se jo lahko zamenja s paranooidno shizofrenijo. Te kategorije v klasifikaciji MKB-10 ni (1, 3).

Bipolarna motnja razpoloženja II

BMR II je opredeljena z vsaj eno akutno manično epizodo in opredeljeno hudo depresivno fazo. Zelo značilna je klinična slika z značilnimi hudimi ponavljajočimi se depresijami in hipomaničnimi fazami (trajajočimi vsaj štiri dni). Trenutni podatki kažejo, da je na svetu BMR II veliko bolj razširjena kot BMR I (1, 15). V povprečju kar 50 % bolnikov s hudo depresivno motnjo boleha za BMR II. Zelo pogosta oblika bolezni BMR II je, da se pojavi hipomanija le za nekaj dni (v redkih primerih tudi za nekaj tednov), ponavadi gre za obdobje, ki je krajše od štirih dni. Prav tako je v nekaterih diagnostičnih kriterijih prag za hipomanijo le dva dni. Druga pogosta oblika BMR II je huda depresivna motnja, pri kateri hipomaniji sledi huda depresivna epizoda ali obratno. Takšni bolniki imajo velikokrat nestabilne medosebne odnose, značilne so bolj razdražljive ter sovražne hipomanične epizode, zato razpoloženje pogosto zamenjamo z mejno osebnostno motnjo. Za hudo depresivno epizodo je značilno disforično razpoloženje ali zmanjšano zanimanje za običajne dejavnosti. Bolniki z BMR II imajo visoko tveganje za samomor. Za hude depresivne epizode je značilna komorbidna simptomatika (1, 16).

Hipomanija

Hipomanija se nanaša na različna obdobja blagega dviga razpoloženja in pozitivnega razmišljanja. Gre za večjo energetsko naravnost in povišano storilnost posameznika. Večji spekter hipomaničnih manifestacij označuje vedrino bolnikov, povišan libido, večjo samozavest in optimizem, hitrejši miselni tok, zmanjšano potrebo po spanju, povečan govor in zmanjšane socialne zavore. Za zdravnika je pomembno, da izključi psihoaktivne snovi kot vzrok privzdignjenega razpoloženja. Hipomanijo, ki je del BMR II, redko zasledimo vzporedno s psihotično simptomatiko, prav tako je relativno dobro ohranjen bolnikov uvid. V ciklotimičnih motnjah se hipomanija izmenjuje z manjšimi depresijami (1, 14, 17).

Mešana klinična slika

Mešana slika je takrat, kadar gre za istočasno pojavljanje simptomov tako depresivne kot manične faze. Pri bolnikih se pojavlja tipična

klinična slika, ki se kaže kot bolezenska potrlost in pospešena govorica, depresivno-anksiozna manija, neproduktivna manija, inhibirana manija ali celo manični stupor (1, 18, 19).

Sezonski vzorec

Za sezonski vzorec pojavljanja bolezni je značilno, da se depresije ciklično pojavljajo v pomladnih ter jesenskih mesecih. Sezonske depresije so v veliki meri povezane z BMR II. Raziskave kažejo, da lahko zdravljenje s klasičnimi AD pri sezonskem vzorcu pojavljanja bolezni povzroči spremembe v smer hitro krožne klinične slike. Sezonski vzorec je v klasifikaciji DSM-IV, ne pa v MKB-10 (1).

Hitro krožna klinična slika bipolarne motnje razpoloženja

Hitro krožna BMR je opredeljena kot pojav vsaj štirih epizod depresije, hipomanije (manije) na leto. Pogosto so ti bolniki velikokrat in za dlje časa v bolnišnici, saj lahko njihovo razpoloženje zelo hitro niha od eksplozivnega razburjenja do psihomotorične agitacije (4). Veliko bolnikov s hitro krožnimi obrati bolezni spada v skupino BMR II. Dejavniki, ki podpirajo to tezo, so ženski spol, menopavza, hipotiroidizem, nepravilno delovanje temenskega režnja, zloraba alkohola, pomirjeval, kofeina ali drugih stimulansov, dolgotrajno agresivno zdravljenje z AD. Večinoma gre za bolnice, ki imajo BMR II in so v srednjih letih (20, 21). Te klinične slike v klasifikaciji MKB-10 ni mogoče najti (1, 4).

Ciklotimija

Ciklotimija je motnja razpoloženja, za katero so značilne pogoste kratke depresije in hipomanije, ki potekajo neprekinjeno ali z redkimi vmesnimi evtimičnimi obdobji. Pri nekaterih bolnikih se razpoloženje spreminja na ravni cirkadianega ritma (hipomanija pred spanjem, depresija zjutraj) (1, 14, 22).

Bipolarne motnje razpoloženja, ki jih ne moremo razvrstiti

V to skupino bolezni spada zelo hitro krožna oblika BMR. Razpoloženje se menja tako hitro, da se depresivne, manične ali hipomanične epizode menjajo v nekaj dneh ali celo

v urah, vendar v večjih amplitudah kot pri ciklotimiji. Druga podskupina so ponavljajoče se kratko trajajoče hipomanije, kjer so hipomanične faze ponavadi krajše od štirih dni. Disforija združuje vegetativne znake s pretiranimi odzivi na romantične geste in jezo, depresijo, samomorilne misli v primeru romantičnega razočaranja, moteno doživljanje pričakovanega užitka itd. Nazadnje v to skupino spadata še BMR III in BMR IV (nista formalno v klasifikaciji DSM-IV niti v MKB-10). Pri BMR III je družinska anamneza pogosto pozitivna, temperament pa pogosto v depresivnem tonu. BMR IV je podtip, pri katerem se pojavi hipertimična simptomatika, vključuje pa kar 10–20 % vseh bolnikov, ki bolehalo za hudo depresivno motnjo (1, 14, 22).

V Sloveniji razpoloženske motnje pogosteje razvrščamo po MKB-10 (F30–F39), zato je pomembno, da poznamo natančnejšo opredelitev le-teh (tabela 1) (1, 2).

Pomembno je vedeti, da v sklop MKB-10 spada distimija (ni je v klasifikaciji DSM-IV), ki je prav tako kronična razpoloženska motnja. Distimija se navadno začne že v otroškem, adolescentnem času (zgodnje odraslo obdobje), z nejasnim začetkom bolezni. Po kliničnih opazovanjih se distimije pogosto nadaljujejo kot ponavljajoča se depresivna motnja. Značilno je kronično depresivno razpoloženje, vendar epizode poslabšanja niso tako globoke, da bi dovoljevale diagnozo lažje, zmerne ali težke ponavljajoče se depresivne motnje. Distimično razpoloženje traja večino dneva in skoraj vsak dan vsaj dve leti, v tem času bolnik ni brez depresivne simptomatike več kot dva meseca (1, 2).

KOMORBIDNOSTI

Pojem komorbidost pomeni hkratno prisotnost več kot ene duševne ali telesne motnje v danem trenutku, enem letu ali vseživljenjsko (1). Študije potrjujejo številno sopolajvanje motenj razpoloženja in anksioznih motenj, še posebej pomembna je komorbidnost med anksioznostjo in BMR. Nekateri študije poročajo o celo 21 % možnosti za komorbidnost BMR z anksioznimi motnjami. Večina anksioznih motenj, ki so komorbidne z BMR, spada med panične motnje z agorafobijo ali brez, socialne fobije in obsesivno-kompulzivne mot-

nje (23, 24). Panična motnja z agorafobijo ali brez pomeni, da bolniki doživljajo ponavljajoče se napade intenzivnega strahu, ki se pojavijo iznenada, nenapovedano, brez zunanjega razloga in brez realne ogroženosti s fobijo pred

velikim odprtim prostorom ali brez te fobije. Socialna fobija je pretiran in vztrajen strah pred situacijami, ki zahtevajo nastopanje pred publiko ali socialno udejstvovanje. Bolnikom z obsesivno-kompulzivno motnjo se

Tabela 1. Razvrstitev razpoloženjskih motenj po Mednarodni klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov (10. revizija).

(F30.) Manična epizoda

- (F30.0) Hipomanija
 - (F30.1) Manija brez psihotičnih simptomov
 - (F30.2) Manija s psihotičnimi simptomi
 - (F30.8) Druge manične epizode
 - (F30.9) Manična epizoda, neopredeljena
-

(F31.) Bipolarna afektivna motnja

- (F31.0) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je hipomanična
 - (F31.1) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je manična brez psihotičnih simptomov
 - (F31.2) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je manična s psihotičnimi simptomi
 - (F31.3) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je blaga ali zmerna depresija
 - (F31.4) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je huda depresija brez psihotičnih simptomov
 - (F31.5) Bipolarna afektivna motnja, trenutna epizoda je huda depresija s psihotičnimi simptomi
 - (F31.6) Bipolarna afektivna motnja, trenutna mešana epizoda
 - (F31.7) Bipolarna afektivna motnja, trenutno v remisiji
 - (F31.8) Druge bipolarne afektivne motnje
 - (F31.9) Bipolarna afektivna motnja, neopredeljena
-

(F32.) Depresivna epizoda

- (F32.0) Blaga depresivna epizoda
 - (F32.1) Zmerna depresivna epizoda
 - (F32.2) Huda depresivna epizoda brez psihotičnih simptomov
 - (F32.3) Huda depresivna epizoda s psihotičnimi simptomi
 - (F32.8) Druge depresivne epizode
 - (F32.9) Depresivna epizoda, neopredeljena
-

(F33.) Ponavljajoča se depresivna motnja

- (F33.0) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je blaga
 - (F33.1) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je zmerna
 - (F33.2) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je huda brez psihotičnih simptomov
 - (F33.3) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je huda s psihotičnimi simptomi
 - (F33.4) Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutno v remisiji
 - (F33.8) Druge ponavljajoče se depresivne motnje
 - (F33.9) Ponavljajoča se depresivna motnja, neopredeljena
-

(F34.) Trajne razpoloženjske (afektivne) motnje

- (F34.0) Ciklotimija
 - (F34.1) Distimija
 - (F34.8) Druge trajne razpoloženjske motnje
 - (F34.9) Trajna razpoloženjska motnja, neopredeljena
-

(F38.) Druge razpoloženjske (afektivne) motnje

- (F38.0) Druge izolirane razpoloženjske (afektivne) motnje
 - (F38.1) Druge ponavljajoče se razpoloženjske (afektivne) motnje
 - (F38.8) Druge opredeljene razpoloženjske (afektivne) motnje
-

(F39.) Neopredeljena razpoloženjska (afektivna) motnja

vsiljujejo vztrajne in ponavljajoče se misli, ki jih sami nimajo pod kontrolo (obsesije). S kompulzivnimi dejanji, ki se jih počutijo prisiljeni in dolžni izvesti, si zato poskušajo olajšati tesnobo, ki jim jo povzročajo obsesije (25, 26). Ne smemo spregledati, če se v sklopu komorbidnosti pojavi tudi generalizirana anksiozna motnja. Gre za motnjo, ki jo označujejo vsesplošna in trajna zaskrbljenost, tesnoba in napetost. Drugi simptomi so lahko nemir, mišična napetost, potenje, vrtoglavica, težave pri koncentraciji, hitra utrudljivost in motnje spanja. Pomembno je, da komorbidnost anksioznih motenj in BMR ustrezno prepoznamo ter prilagodimo zdravljenje, s tem pa preprečimo nadaljnje zaplete, med katere spada tudi samomorilno vedenje (1, 23). Zaradi sopojavnosti omenjenih dveh bolezni pride pogosto do napačne diagnostike v smer motnje osebnosti (mejna, narcisoidna, histrioidna osebnostna motnja).

Največjo problematiko ustreznega diagnosticiranja predstavlja ravno širok spekter komorbidnosti, saj zakrijejo osnovno klinično sliko, ki jo je posledično zelo težko prepoznati. Bolniki namreč prej poiščejo zdravniško pomoč zaradi komorbidnih težav kot pa v sklopu BMR. Pri le-teh je bistveno zdravljenje, ki mora biti prilagojeno ter posebej nadzorovano, saj komorbidnost bistveno poslabša prognozo (24).

Zelo pomembno je vedeti, da so omenjeni bolniki zelo zahtevni za farmakološko obravnavo ter dolgotrajno zdravljenje (27). Novi dokazi podpirajo veliko razširjenost alkohola in zlorabo drog pri vseh podtipih motenj razpoloženja. Alkohol je povezan s tako imenovanim samozdravljenjem pri nestabilnem razpoloženju (npr. za lajšanje nespečnosti in anksioznosti). Veliko bolnikov ga uživa za stimulacijo pozitivnega razpoloženja v začetnih fazah depresije. Uporaba alkohola in drugih psihoaktivnih substanc pa je močno povezana s pozitivno družinsko anamnezo odvisnosti (1, 28).

DIAGNOSTIKA

V diagnostiki BMR (glede na klasifikacijo DSM-IV) moramo upoštevati tri vidike bolezni – simptome in znake trenutnega stanja (akutno epizodo), pretekle epizode bolezni ter

pridružene telesne in duševne motnje. Pri aktualni epizodi neodvisno ocenimo simptome in znake manije, depresije, anksioznosti ter impulzivnosti. Pomembno je poznavanje potekov preteklih epizod motnje. Pomembno je tudi, v kakšnih presledkih so epizode potekale, kakšna je bila farmakoterapija in kakšen posameznikov odziv nanjo. Pomembno je usmeriti prepoznavo v najpogostejše pridružene duševne motnje, kot so generalizirana anksiozna motnja, socialna fobija, panična motnja, agorafobija, mejna osebnostna motnja in zloraba alkohola ter ostalih psihoaktivnih substanc. Treba je poznati natančne kriterije, po katerih posamezno fazo ali samo BMR diagnosticiramo. Pomembno je, da podatke o klinični sliki posameznika zdravnik pridobiva tudi iz heteroanamnestičnih opažanj okolice (družina, prijatelji, sodelavci itd.) (4, 28, 29).

Za veliko depresivno epizodo se šteje epizoda, pri kateri je prisotnih najmanj pet od spodaj naštetih simptomov, ki morajo biti prisotni vsaj 14 dni in pomenijo spremembo v vsakodnevnem življenjskem tempu, nujno mora biti prisoten vsaj eden od prvih dveh naštetih simptomov (1, 2):

- depresivno razpoloženje skoraj vsak dan in večino dneva,
- znatno zmanjšani interesi ali zadovoljstvo pri skoraj vseh aktivnostih,
- značilna izguba telesne teže in izguba teka ali v nasprotnem primeru pridobitev telesne teže in povečan tek; skoraj vsak dan,
- nespečnost ali pretirana želja po spanju skoraj vsak dan,
- psihomotorična agitacija ali zavrtost,
- utrujenost ali izguba energije skoraj vsak dan,
- občutki manjvrednosti ali hude krivde skoraj vsak dan,
- lahko celo blodnjavost,
- zmanjšana sposobnost mišljenja ali koncentracije in neodločnost skoraj vsak dan in/ali
- ponavljajoče se misli na smrt, ponavljajoče se samomorilne ideje brez načrtov, specifični načrt za izvršitev samomora ali že samomorilni poskus.

Manično fazo diagnosticiramo po izrazitem obdobju trajnega in nenormalno povišanega,

ekspanzivnega ali razdražljivega vedenja. Pri-
sotni morajo biti vsaj trije od spodaj naštetih
simptomov, v primeru razdražljivosti štirje (1):

- čezmerno povečana samozavest oziroma samopoveličevanje,
- zmanjšana potreba po spanju,
- zgovornost, ki presega običajno ali neustavljiva zgovornost,
- beg idej,
- odkrenljivost,
- povečana usmerjena aktivnost ali psihomotorična agitacija in/ali
- bolnik se zapleta v zanj prijetne aktivnosti, ki pa imajo lahko neprijetne ali celo boleče posledice, npr. nezadržno zapravljanje, nerazumno investiranje, veseljačenje, promiskuitetno spolno vedenje.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje BMR je zelo kompleksne narave. Pojavnost BMR je večja, kot kažejo podatki obravnavanih bolnikov oziroma so bolniki lahko diagnosticirani šele po desetih letih po začetku bolezni (30). Ocenjujejo, da le 40–60% bolnikov z BMR prejema terapijo. Vprašanje pa je, ali je le-ta optimalna (31). Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije se je v letu 2009 v specialističnih službah v Sloveniji zaradi BMR zdravilo 1.611 bolnikov (32). Najpomembnejši cilj vzdrževalnega zdravljenja BMR je predvsem preprečevanje ponovitev epizod oziroma upočasnitev frekvence ponavljanja. Želimo zmanjšati rezidualne simptome, zgodaj ukrepati ob simptomih ponovitve, zmanjšati samomorilno ogroženost in predvsem ojačati stabilnost razpoloženja. Sodelovanje bolnika je bistveno za ugodnejši potek bolezni. Učinek je veliko boljši, ko je zdravljenje redno in stalno, v primerjavi s prekinitvami (4). Pomembno je poznati tudi smer-
nice Angleškega združenja za psihofarmakologijo iz leta 2009 (33).

Zdravljenje depresivne epizode

Antidepresivi (AD) izboljšujejo depresivno razpoloženje, uravnavajo psihomotoriko ter znižujejo strah, tesnobo in nemir. Spremeni se nagon-
ska voljna funkcija, zmanjšujejo se depresivne miselne vsebine, prav tako se popravljajo tudi vegetativne motnje (apetit, nespečnost). Mehanizem delovanja AD je raz-

ličen. Inhibitorji monoaminskega privzema se delijo na neselektivne inhibitorje privzema noradrenalina in/ali serotonina. V to skupino so vključeni triciklični antidepresivi (TCA) in drugi novejši AD. Najbolj uporabljena predstavnik TCA sta amitriptilin in imipramin. Naslednja večja skupina so selektivni inhibitorji privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), med katere spadajo fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin, sertralín, citalopram in escitalopram. Med selektivne inhibitorje privzema noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) spadajo venlafaksin, duloksetin, atomoksetin, medtem ko med inhibitorje privzema noradrenalina (angl. *norepinephrine reuptake inhibitors*, NRI) v splošnem smislu spada reboksetin. Naslednjo skupino oblikujejo inhibitorji monoaminoksidaze (angl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI), ki jih delimo na ireverzibilne nekompetitivne inhibitorje (fenelzin) in reverzibilne selektivne inhibitorje monoaminoksidaze (moklobemid). MAOI se sicer v Sloveniji ne uporabljajo (11). Zaradi neželenih učinkov se jih skorajda ne uporablja več. Zadnjo skupino tvorijo različni AD, ki imajo slabše pojasnjen mehanizem delovanja (34, 35). V večini vplivajo na privzem biogenih aminov ali na aktivnost njihovih receptorjev, mednje spadajo mianserin, trazadon, mirtazapin itd. (11).

Za zdravljenje depresije v sklopu BMR (bipolarna depresija) je podatkov o odzivih manj kot za unipolarno depresijo. Dokazano je, da sta ti dve obliki depresije medsebojno primerljivi glede na izraženost bolezni. Velika in pomembna razlika je, da pri BMR preti nevarnost tako imenovanega obrata faze, ko se depresivna epizoda obrne v manično (1, 4). To tveganje je pri depresiji v sklopu BMR zaradi naravnega poteka bolezni izrazito. Dokazano je, da monoterapija z AD pri bipolarni depresiji pomembno zviša tveganja za spremembo bolezni v smislu obrata faze ali hitre menjave posameznih faz (36). Slednje velja posebej za TCA, pri SSRI pa je omenjeno tveganje primerljivo tistemu pri placebu (37). Bolniki z BMR po obvladanju depresivne epizode potrebujejo drugačno vzdrževalno terapijo kot bolniki z unipolarno depresivno simptomatiko (4).

Pri bolniku, ki ne prejema vzdrževalne terapije, pričnemo zdravljenje s kombinaci-

jo AD, npr. SSRI in stabilizatorjev razpoloženja (ST), kot so litij, lamotrigin, valproat ali karbamazepin. Slednji je manj primeren zaradi potencialno neugodnih farmakokinetičnih učinkov na druga sočasno predpisana zdravila (37). Če v samem poteku bolezni posameznega bolnika prevladujejo depresivne epizode, izberemo lamotrigin, če prevladujejo manične, pa druge ST ali zdravilo, ki spada v skupino atipičnih antipsihotikov (AP), kot so kvetiapin, olanzapin, risperidon in drugi (11, 33, 38). Ob obratu faze AD ukinemo (4). Ob manj burnem poteku depresivne epizode in odsotni samomorilni ogroženosti pričnemo zdravljenje tudi s ST ali atipičnim AP v monoterapiji. Ko so prisotni izrazito samomorilno tveganje, močno izražene blodnje, hude depresije v nosečnosti ali življenje ogrožajoča izčrpanost, je možna terapija z elektrokonvulzivnim zdravljenjem. Raziskave kažejo, da je smiselno vsaj še eno leto nadaljevati zdravljenje z AD tudi po umiku depresivne simptomatike (1, 4). Preverjamo ustreznost odmerkov zdravil in si tako prizadevamo doseči ravnovesje med učinkovitostjo in prenosljivostjo. Določimo primerno raven ST v serumu bolnika ali poskusimo ugotoviti stopnjo bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju. Posebej preverimo, ali je vzdrževalno zdravljenje ustrezno tudi za preprečevanje manične faze. Če se depresivna simptomatika še vedno ne popravi, dodamo AD k že obstoječim ST (4, 38, 39). V primeru, da bolnik AD že prejema, razmislimo o zamenjavi le-tega ali njegovi okrepitvi. Nekateri avtorji predlagajo tudi, da dodamo prvotnemu ST še drugega (npr. litiju dodamo lamotrigin) (40).

Pri rezistentni depresivni simptomatiki v sklopu BMR se ravnamo po smernicah za zdravljenje rezistentne unipolarne depresije (41). Možna je uporaba AD iz skupine TCA, ki so pri globokih depresijah in depresijah s psihiotičnimi znaki učinkovitejši od novejših AD. Torej zamenjamo AD, okrepimo njegov učinek z litijem ali valproatom, dodamo atipični AP in lahko uporabimo kombinacijo celo dveh AD (4).

Zdravljenje manične epizode

Za začetek zdravljenja zelo hude manične epizode Ameriško psihiatrično združenje priporoča kombinacijo litija in AP ali valproata in

AP. Angleške smernice se nagibajo k temu, da začnemo zdravljenje z AP ali valproatom, sledila pa naj bi kombinacija litija in AP ali valproata in AP (40). Ker imajo atipični AP boljši profil stranskih učinkov v kratkotrajnem zdravljenju, imajo prednost pred klasičnimi. Največ raziskav je na strani uporabe olanzapina, kvetiapina, risperidona, ziprazidona in aripiprazola. Pri zelo agitiranih bolnikih lahko uporabimo tudi benzodiazepine v najnižjih učinkovitih odmerkih. Slednji so indicirani tudi kot dodatno zdravljenje, če želimo doseči izboljšanje spanja ali umiritev bolnika. Njihova uporaba tudi zmanjša potrebo po višjemu odmerku AP (4, 39, 42).

Pri manj hudih maničnih fazah je učinkovita monoterapija z litijem, valproatom ali AP. Zaenkrat je litij edino zdravilo, ki ga je smiselno uporabiti pri bolnikih, ki so v trenutni fazi hipomanije. V vzdrževalnem zdravljenju tako uporabljamo litij, valproat ali karbamazepin. V primeru ponavljanja epizode, ker vzdrževalno zdravljenje simptomov ne nadzoruje ustrezno, uporabimo najvišje, še prenosljive odmerke zdravil. Pri manični fazi s katatonimi značilnostmi v smislu motenj hotenih gibov je učinkovitost v zdravljenju z AP šibka, z izjemo lorazepamov v nekaterih študijah. Elektrokonvulzivno zdravljenje je najučinkovitejše pri zdravljenju katatonije, če benzodiazepini ne dajo nobenih rezultatov (43). Zdravila, ki jih uporabljamo za akutno, kratkotrajno zdravljenje, lahko ukinemo po najmanj dvotedenskem nižanju odmerka, če smo dosegli popoln umik simptomov, kar je v večini primerov v treh mesecih.

Zdravila, ki učinkujejo v kratkotrajnem zdravljenju manije, običajno uporabimo tudi v vzdrževalnem zdravljenju. Bolnikom, ki imajo prisotne rezidualne simptome ali preboje afektivnih faz, pa zdravila ne ukinemo, saj pogosto potrebujejo še drugo vzdrževalno zdravilo (AP ali AD v primeru preboja depresije) (4).

Zdravljenje mešane epizode

Zdravljenje takšnih epizod je zelo težavno, daje slab odgovor na monoterapijo z litijem in večjo potrebo po kombinaciji zdravil. Avstralske smernice navajajo uporabo valproata in olanzapina. Smernice Ameriškega psihiatričnega združenja pa priporočajo litij ali valproat

v kombinaciji z AP (olanzapin, risperidon, kvetiapin, ziprazidon in aripiprazol) (4, 11, 24, 31). Priporočajo ukinitve AD. V primeru rezistence priporočajo uporabo kombinacije dveh ST in atipičnega AP (1, 4).

Zdravljenje hitro krožne oblike bipolarnе motnje razpoloženja

Za hitro krožno obliko velja manj ugoden potek in hujša izraženost bolezni. Smernice priporočajo uporabo valproata, lamotrigina, karbamazepina in litija v običajnih odmerkih. Zdravili prve izbire za akutno zdravljenje sta litij ali valproat, alternative pa lamotrigin, karbamazepin in okskarbazepin ter elektrokonvulzivno zdravljenje. Pogosto so potrebne kombinacije. Večina bolnikov s hitro krožno obliko ima kljub zdravljenju še vedno depresivne simptome, kljub temu pa je priporočeno ukiniti AD ter optimizirati že predpisani ST. Če učinka še vedno ni, dodamo AP (1, 21).

Psihoedukacija in psihoterapevtski pristopi

Z edukacijo bolnika in psihoterapevtskimi pristopi lahko pomembno zmanjšamo stopnjo samomorilnosti, izboljšamo učinkovitost psihoterapije pri depresiji in postavljamo meje pri maniji ter hipomaniji. Edukacija pomeni predvsem informiranje bolnika in svojcev o bolezni, ki pripomore k zmanjšanju stiske, zmede ter anksioznosti v družini. K hitrejšemu umiku depresivnih simptomov zelo pri-

pomore prilagojena vedenjsko-kognitivna terapija ob sočasni farmakoterapiji. Od ostalih psihoterapevtskih metod sta zelo pomembni še interpersonalna terapija in terapija socialnega ritma. Vsekakor pa so v dolgotrajnejši terapiji družinske usmerjene psihološko-izobraževalne ter skupinsko podporne terapije uspešnejše od kratkoročnih ukrepov (4, 44, 45).

ZAKLJUČKI

BMR je ena izmed pomembnejših ter pogostejših bolezni, ki se vsakodnevno pojavljajo tako v ambulantni družinskega zdravnika kot tudi specialista psihiatrije. Žal je motnja danes prevečkrat neustrezno diagnosticirana, spregledana in posledično napačno zdravljena. Poznavanje patofiziologije motenj razpoloženja, različnih kliničnih slik, komorbidnosti, novih metod zdravljenja ter dobro sledenje novostim na področju sodobnih psihofarmakov omogoča zdravnikom optimalno izbiro metode zdravljenja, s tem pa hitro ter uspešno doseganje stabilne remisije. Zavedati se moramo, da je potek BMR zelo nepredvidljiv, pogosto zamaskiran v simptomatiko komorbidnih motenj, kar otežuje ustrezno diagnostiko. Terapija pri večini bolnikov zahteva vrsto prilagoditev, vse dokler se ne najde idealne kombinacije za posameznika. Prav hitro prepoznavanje in ustrezno zdravljenje motnje sta tista dejavnika, ki pomembno vplivata na kakovost bolnikovega življenja.

LITERATURA

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Tomori M, Ziherl S. Psihiatrija. Ljubljana: Littera picta; 1999.
3. Baek JH, Park DY, Choi J, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorder in clinical features, comorbidity, and family history. J Affect Disord. 2011; 131 (1): 59–67.
4. Kores-Plesničar B, Dernovšek MZ, Grolegger U, et al. Smernice za zdravljenje bipolarnе motnje razpoloženja. Zdrav Vestn. 2006; 75: 225–33.
5. Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, et al. Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelief. Ann Gen Psychiatry. 2011; 10 (1): 8–17.
6. Hamrin V, Pachler M. Pediatric bipolar disorder: evidence-based psychopharmacological treatment. J Child Adolesc Psychiatr Nurs. 2007; 20 (1): 40–58.
7. Sanchez L, Hagino O, Weller E, et al. Bipolarity in children. Psychiatr Clin North Am. 1999; 22 (3): 629–44.

8. Beth-Pierce R, Whitterson M. Poučite se o bipolarni motnji: zgodbe o diagnosticiranju, zdravljenju in okrevanju s celotnega sveta: mednarodno izobraževalno gradivo Svetovne zveze za duševno zdravje. Ljubljana: Izobraževalno raziskovalni inštitut Ljubljana; 2010.
9. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 53 (11): 970–7.
10. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder. *Neuroscience Research*. 2001; 40 (2): 105–13.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Rang and Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
12. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's principles of neurology. 9th ed. New York: McGraw & Hill; 2009.
13. Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007; 103: 29–42.
14. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 517–34.
15. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord*. 1997; 43 (2): 163–6.
16. Rihmer Z, Pestaliti P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 667–73.
17. Benazzi F, Akiskal H. The duration of hypomania in bipolar-II disorder in private practice: methodology and validation. *J Affect Disord*. 2006; 96: 189–96.
18. Freeman MP, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed states. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 535–46.
19. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 547–64.
20. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (7): 1273–80.
21. Kilzieh N, Akiskal HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 585–607.
22. Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord*. 2003; 73: 39–47.
23. Toni C, Perugi J, Frare F. The clinical-familial correlates and naturalistic outcome of panic-disorder-agoraphobia with and without lifetime bipolar II comorbidity. *Ann Gen Psychiatry*. 2008; 7: 23–32.
24. Perugi G, Toni C, Akiskal HS. Anxious-bipolar comorbidity: diagnostic and treatment challenges. *Psychiatry Clin North Am*. 1999; 22 (3): 565–83.
25. Fornaro M, Gabrielli P, Albano C, et al. Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey. *Ann Gen Psychiatry*. 2009; 8: 1–13.
26. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*. 2002; 86: 1–23.
27. McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Ann Gen Psychiatry*. 2004; 3: 1–7.
28. Sonne SC, Brady KT. Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 609–27.
29. Bruchmüller K, Meyer TD. Diagnostically irrelevant information can affect the likelihood of a diagnosis of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009; 116: 148–51.
30. McCombs JS, Ahn J, Tencer T. The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services, California Medicaid (Medi-Cal) program: a 6-year retrospective analysis. *J Affect Disord*. 2007; 97 (1–3): 171–9.
31. Kohn R, Saxena S, Levav I, et al. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ*. 2004; 82 (11): 858–66.
32. Zubstat. IVZ RS Duševne in vedenjske motnje (izbrane diagnoze) kot vzrok za obisk v specialistično ambulantni dejavnosti, po spolu in starostnih skupinah. Slovenija; 2009.
33. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009; 23 (4): 346–88.
34. Roffman JL. Antidepressants in the treatment of bipolar disorder: decoding contradictory evidence and opinion. *Harv Rev Psychiatry*. 2008; 16: 205–9.
35. Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1991.
36. Quante A, Zeugmann S, Regen F, et al. Psychopharmacological treatment status in outpatient with bipolar disorder: a clinical survey in Germany. *Psychiatry Investig*. 2010; 7 (3): 155–62.
37. Goldberg JF. Antidepressant in bipolar disorder, 7 myths and realities. *Curr Psychiatry*. 2010; 9 (5): 41–8.
38. Zarate CA, Quiros JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord*. 2003; 5: 217–25.

39. Salvatore G, Drevets WC, Henter LD, et al. Early intervention in bipolar disorder, part II: therapeutics. *Early Interv Psychiatry*. 2008; 2 (3): 136–46.
40. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry*. 2010; 167 (7): 792–800.
41. Kennedy GJ. Bipolar disorder in late life: depression. *Prim Psychiatry*. 2008; 15 (3): 30–4.
42. Bellantuono C, Beracco A, Rossi A, et al. The management of bipolar mania: a national survey of baseline data from EMBLEM study in Italy. *BMC Psychiatry*. 2007; 7: 33.
43. Campos RN, Costa LF, Bio DS, et al. LICAVAL: Combination therapy in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Trials J*. 2010; 11: 72–7.
44. Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*. 2010; 48: 1–10.
45. Callanham AM, Bauer MS. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22 (3): 675–88.

Prispelo 19. 1. 2012