

BIPOLARNE AFEKTIVNE MOTNJE DANES

BIPOLAR AFFECTIVE DISORDERS TODAY

AVTOR / AUTHOR:

prim. Dragan Terzić, dr. med., spec. psih.

*Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48,
1260 Ljubljana-Polje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: dragan.terzic@psih-klinika.si

1 UVOD

Bipolarna afektivna motnja (BAM) sodi med razpoloženske motnje ali bolezni, ki so v zadnjem desetletju ponovno pridobile na pomenu po raziskavah, ki so pokazale, da so precej pogostejše, kot se je ugotavljalo pred tem. V preteklosti je bila v primerjavi s shizofrenimi in drugimi psihozami precej v ozadju. Ugotovljeno je, da ima veliko število bolnikov, vodenih pod diagnozo unipolarna depresija, pravzaprav BAM. Pogosto se diagnosticira pri osebah odvisnih od različnih psihoaktivnih substanc (PAS) in pri osebah, ki trpijo zaradi anksioznih motenj. Zaradi izboljšanih diagnostičnih kriterijev se danes hitreje in učinkoviteje prepozna in s tem učinkoviteje zdravi, kar velja zlasti za osebe odvisne od PAS (1). Prav tako se BAM pogostejše, kot v preteklosti, diagnosticira pri otrocih, mladostnikih in osebah, pri katerih je pred tem diagnosticirana unipolarna depresivna

POVZETEK

V pričujočem članku je prikazan pomen bipolarne afektivne motnje glede na njeno pogostost, vzroke in precej hude posledice, ki se kažejo v skrajšani življenjski dobi in socialnem zdrsu v primeru, če se ne zdravi ali je njeno zdravljenje neučinkovito. Bipolarna afektivna motnja je pogosto spregledana, prepozno diagnosticirana in se pri njej praviloma razvijejo sočasne ali komorbidne motnje, ki so psihične in/ali telesne. Prikazano je tudi zdravljenje te motnje, ki sloni na uporabi stabilizatorjev razpoloženja in drugih psihofarmakoloških zdravil in uporabi nekaterih psihoterapevtskih oblik zdravljenja. V zadnjih dvajsetih letih se je pojavila vrsta novih zdravil, s katerimi je zdravljenje teh motenj bistveno bolj učinkovito kot v preteklosti.

KLJUČNE BESEDE:

bipolarne afektivne motnje tipa I in II, komorbidnost bipolarne afektivne motnje, vzroki bipolarne afektivne motnje, stabilizatorji razpoloženja

ABSTRACT

This article shows the importance of bipolar affective disorder with regard to their frequency, causes and rather serious consequences that manifest in a shorter lifetime and social slide in case of non-treatment or ineffective treatment. Bipolar affective disorder is often neglected, diagnosed too late and generally develop into comorbid disorders, either mental and/or physical. The article also shows the treatment of disorder that relies on the use of mood stabilisers and other psychopharmacological drugs and the use of some psychotherapeutic techniques. In the last twenty years many new drugs have appeared which have made the treatment of that disorder significantly more efficient than in the past.

KEY WORDS:

bipolar affective disorders type I and II, comorbidity of bipolar affective disorder, causes of bipolar affective disorder, mood stabilizers

motnja. Kljub temu je veliko število oseb, ki boluje za BAM, nediagnosticiranih in nezdravljenih (2). Gre za kronično ponavljajočo se in če se ne zdravi, progresivno bolezen s hudimi posledicami na zdravstvenem, profesionalnem in socialnem področju. BAM predstavlja skupino več psihiatričnih motenj, pri katerih je v ospredju patološko razpoloženje, ki ga spremlja vegetativna in psihomotorična simptomatika. Po razvoju številnih novih zdravil v zadnjih dvajsetih letih je zdravljenje te motnje postalo precej bolj učinkovito. V pomembni meri lahko skrajša življenjsko dobo bolnika. Razpoloženske motnje, med katere sodi BAM, so vzrok 70 %-80 % vseh samomorov. Vsaj 25 % do 50 % bolnikov z BAM vsaj enkrat v življenju poskuša narediti samomor (3). Stopnja mortalitete pri BAM je dva do trikrat višja kot v splošni populaciji in 10 %-20 % teh bolnikov konča življenje s samomorom.

2 EPIDEMIOLOGIJA

BAM je enako pogosta pri obeh spolih, razen v primeru hitromenjavajoče se in mešane oblike, ki sta nekoliko pogostejši pri ženskem spolu. Največkrat se navaja, da je prevalenca BAM 0,5 % do 1 %, toda novejša raziskava kažejo, da je precej pogostejša. Tako novejši podatki navajajo, da je enoletna prevalenca BAM tipa I 0,9 % do 1,3 %, BAM tipa II 1,6 % in ciklotimije 0,5 % do 1,4 % (5, 6). V primeru BAM tipa I gre za menjavanje epizod velike depresije in manije, tipa II menjavanje epizod velike depresije in hipomanije in pri ciklotimiji za menjavanje epizod blage depresije in hipomanije kar bo pozneje v tekstu podrobneje razloženo. BAM se lahko pojavi v kateremkoli življenjskem obdobju. Povprečna starost v času izbruha BAM I je 18 let in BAM II 22 let (7). Razmerje med spoloma je pri BAM I 1:1, medtem, ko so BAM II in nekatere druge oblike bolezni (hitromenjavajoče se oblike, mešane oblike) nekoliko pogostejše pri ženskem spolu. Depresivne epizode bolezni so pri ženskem spolu pogostejše kot manične epizode. Pri moškem spolu je pogostejši začetek bolezni (približno 4 do 5 let). Prva manična epizoda bolezni je zelo redka pri starejših osebah, čeprav so opisani primeri nje-nega izbruha pri osebah starejših od 80 let. Bolniki z BAM II zbolijo v povprečju nekaj let pozneje. Pogostejše so neza-posleni, razvezani, imajo v povprečju nižje dohodke in po-stopoma drsijo po socialni lestvici navzdol. Pri tipu II bolezni je to manj izrazito kot pri tipu I in je izobrazbena struktura

teh oseb na višji ravni. BAM je enakomerno razporejena med rasami, medtem ko je nekoliko nižja prevalenca depresije in višja manije v področjih, ki so bližje ekvatorju in obratno v področjih, ki so bolj oddaljene od ekvatorja. Okoli 51 % otrok staršev z BAM ima psihiatrične motnje, kot so velika depresija, distimija, ADHD, alkoholizem in druge bolezni odvisnosti. Do prvega izbruha bolezni najpogostejše pride med 15 in 25 letom starosti. Depresivna epizoda traja v povprečju dalj časa kot manična epizoda (8).

3 ETIOLOGIJA BIPOLARNIH AFEKTIVNIH MOTENJ

BAM je v osnovi dedna bolezen, v katero so vpleteni številni geni z majhnim do zmernim učinkom. Malo je dokazov o pomembnejšem vplivu zunanjih dejavnikov. Med bolniki z BAM je veliko sorodnikov z unipolarno depresijo in psihozami, kar kaže na poligensko dedovanje. Otroci staršev z BAM imajo od 4 % do 15 % možnosti, da bodo zboleli za to boleznijo, za razliko od otrok, pri katerih v sorodstvu ni te bolezni in je pri njih verjetnost, da bodo zboleli od 0 % do 2 % (9). Pri enojajčnih dvojčkih je verjetnost izbruha bolezni pri drugem dvojčku od 58,3 % do 69,7 % (10, 11). Pri dvojajčnih dvojčkih je ta verjetnost od 17,3 % do 34,9 %. Če ima eden od staršev to bolezen, je verjetnost, da bo zbolel otrok od 5 % do 8 %, oziroma skoraj sedemkrat večja kot v splošni populaciji. Raziskave pri adoptiranih otrocih so pokazale podobne rezultate in so na ta način podprle bistveno vlogo genetskih faktorjev v izbruhu bolezni. Pri razvoju BAM so vključeni številni geni, ki so locirani na X kromosomu. Z BAM je povezanih precej genov, kot so 18q, 21q, 4p, 4q, 6q, 12q in 17q. Ugotovljene so povezave s prenašanjem motnje po materini strani. Pri družinah z bipolarno motnjo s psihotičnimi simptomi so ugotovljene spremembe na 13. in 22. kromosomu (13q, 22q) (13). Prav tako je ugotovljen pomen NRG1 gena, PRODH gena, GRK3 gena itn. V razvoju BAM imajo določeno, čeprav ne bistveno vlogo zunanji dejavniki, ki so povezani z dednimi faktorji. Ti pospešijo izbruh bolezni ali okrepijo bolezensko simptomatiko. Vključujejo stresni način življenja in stresne dogodke, zlorabo ali odvisnost od različnih psihoaktivnih substanc, neurejeni ritem ciklusa spanje - budnost, zlasti nočno delo, patološko družinsko ozračje s poudarjenim izražanjem čustev, agresivnostjo, čezmerno kritičnostjo, preobčutljivostjo itn. (12). Otroci staršev z BAM so pogosto podvrženi hudim stresnim dogodkom, kateri so povzročeni

z življenjem s starši z nihajočim razpoloženjem, zlorabo alkohola in drugih PAS, finančnimi in spolnimi ekscesi, hospitalizacijami v psihiatričnih bolnišnicah itn. Stresni dogodki igrajo pomembno vlogo, kot sprožilci izbruha bipolarnih epizod pri osebah z genetsko predispozicijo. Te osebe živijo s starši, ki so nezmožni kontrole razpoloženja in čustev. Bipolarni bolniki imajo genetsko predispozicijo za moten cikel ritma spanje – budnost, kar je lahko sprožilni faktor za izbruh simptomov depresije ali manije. Pomanjkanje spanja pri nekaterih osebah povzroča privzdignjeno razpoloženje, kar še dodatno zmanjšuje potrebo po spanju. Od strukturnih možganskih sprememb so pri BAM praviloma najdeni povečan volumen lateralnih ventriklov, povečan volumen tretjega ventrikla in povečano razmerje volumna ventrikli: možganovina. V zgodnji epizodi bipolarne bolezni so z magnetno rezonanco (MR) ugotovljene spremembe v področju prefrontalnega korteksa, striatuma in amigdale. S ponovitvami epizod bolezni se pojavijo spremembe tudi v drugih možganskih predelih, kot so cerebelarni vermis in striatotalamične povezave, kar je prav tako ugotovljeno s pomočjo MR (14). Ugotovljeno je

povečano število nevronov v locus coeruleusu bipolarnih bolnikov v primerjavi z unipolarnimi depresivnimi bolniki. Osebe z bipolarno motnjo imajo zmanjšano število inter-nevronov v anteriornem cingularnem korteksu (15). V obdobju manije je pri bipolarnih bolnikih močno povečana aktivnost dopamina (DA), medtem ko je ta v obdobju depresije znižana. Manija je direktno povezana z DA hiperaktivnostjo in gre za hiperdopaminergično stanje. Pri unipolarni depresiji je praviloma prisotna hipofunkcija serotonina (5-HT), medtem ko je pri bipolarni depresiji znižana aktivnost DA in noradrenalina (NA). Pomembno vlogo igrajo tudi tireoidni hormoni in kortizol. Dolgotrajna hiperkortizolomija sproža razvoj depresije. Pri bipolarnih bolnikih v remisiji so opisovali moteno funkcioniranje hipotalamo – hipofizno – adrenalne in tireoidne osi. Pomembno vlogo igra tudi glutamat, ker številni stabilizatorji razpoloženja znižajo njegovo aktivnost. Ugotovljena je tudi znižana aktivnost inhibitornega nevrottransmitterja GABA. Tako je v manični epizodi bolezni predvsem povišana aktivnost DA, NA in glutamata, medtem ko je znižana aktivnost acetilholina in GABA v depresivni epizodi bolezni pa je znižana aktivnost DA, NA, glutamata in 5-HT.

ALI STE VEDELI?

- Bipolarna afektivna motnja je precej pogostejša, kot se je domnevalo v preteklosti in je prevalenca le-te vsaj dvakrat višja kot prevalenca shizofrenije. Predstavlja veliki zdravstveni problem, ker 15-20% teh bolnikov konča življenje s samomorom. Kljub temu je slabo prepoznana in zato pogosto neučinkovito zdravljena.
- Poznamo več vrst bipolarne afektivne motnje, in sicer bipolarno afektivno motnjo tipa I, bipolarno afektivno motnjo tipa II in ciklotimijo. Praviloma se bipolarna afektivna motnja tipa I in II po izbruhu bolezni zdravita v bolnišnici zaradi nevarnosti, ki jo predstavlja za bolnika, medtem ko se ciklotimija obravnava ambulantno.
- Bipolarna afektivna motnja je praviloma povezana s sočasnimi psihičnimi in telesnimi motnjami ali boleznimi, ki so pomembne, ker vplivajo na zdravljenje in prognozo te bolezni. Praktično vsi bolniki z BAM v teku življenja zbolijo za eno od sočasnih ali komorbidnih psihiatričnih motenj.
- Danes uporabljamo veliko število zdravil za zdravljenje bipolarne afektivne motnje. Imenujemo jih stabilizatorji razpoloženja in se ti najpogosteje uporabljajo v kombinaciji. Le manjše število bolnikov je v klinični praksi na monoterapiji s stabilizatorji razpoloženja.

4 KOMPLIKACIJE BIPOLARNIH AFEKTIVNIH MOTENJ

Posledice nezdravljene ali neustrezno zdravljene BAM so praviloma hude. Okoli 25% do 50% bolnikov z BAM poskuša vsaj enkrat v življenju narediti samomor (3) in 15% do 20% bolnikov konča življenje s samomorom. Do 45. leta starosti je samomor tretji najpogostejši vzrok smrti v razvitih državah in na letni ravni v svetovnem merilu konča življenje s samomorom več kot milijon oseb. Ženske tri- do štirikrat pogosteje poskušajo narediti samomor medtem, ko moški štirikrat pogosteje storijo samomor. Naslednji veliki problem pri bipolarnih bolnikih so sočasne ali komorbidne bolezni (16). Okoli 90% bipolarnih bolnikov ima eno ali več psihiatričnih sočasnih motenj ali bolezni. V ožjem pomenu besede govorimo o komorbidnosti s psihiatričnimi motnjami in v širšem pomenu besede s telesnimi boleznimi. Od psihiatričnih komorbidnih motenj so najpogostejše anksiozne motnje (generalizirana anksiozna motnja, socialna anksiozna motnja, panične motnje), obsesivno kompulzivne motnje, sindrom odvisnosti od alkohola in drugih PAS (16), osebnostne motnje, motnje hranjenja in ADHD. Od telesnih sočasnih bolezni so najpogostejše prisotne srčnožilne bolezni, kot so povišani krvni pritisk, motnje srčnega ritma,

sladkorna bolezen tipa II, druge endokrine bolezni, respiratorne bolezni, migrene in drugi kronični bolečinski sindromi itn. Sočasne anksiozne motnje so pogostejše pri bolnikih z BAM I in so prisotna pri več kot polovici bolnikov s to boleznijo (17). Povezane so z zgodnejšim začetkom, večjim številom komplikacij in težjim potekom bolezni. Prav tako povečajo verjetnost samomora, zlorabo substanc in izbruha psihotične simptomatike. Približno 50 % do 60 % bolnikov z BAM I in 48 % z BAM II je odvisnikov od PAS. Odvisnost od alkohola je prisotna pri 45 % do 59 % bipolarnih bolnikov (18). Bolniki, pri katerih je problem zloraba PAS, imajo višjo stopnjo hitromenjavajočih se in mešanih oblik bolezni in se pri njih pogosteje pojavlja agresivnost in impulzivnost. Ti bolniki nagibajo k nesodelovanju v zdravljenju (19) in je pri njih učinkovitejše zdravljenje z valproatom, topiramatom, karbamazepinom ali lamotriginom. ADHD je prav tako relativno pogosta sočasna motnja in se izraža z odkrenljivostjo, impulzivnostjo, razdražljivostjo, čezmerno aktivnostjo, pospešenim govorjenjem in čustveno labilnostjo. Približno 20 % bolnikov z BAM ima sočasno ADHD. Posebni problem predstavljajo sočasne osebne motnje, ki v pomembni meri vplivajo na prognozo bolezni, predvsem zaradi nesodelovanja v zdravljenju in neuvidevnosti. Približno 33 % bolnikov ima eno od osebnostnih motenj – borderline, narcisistično, disocialno ali histrionično. Pri teh bolnikov so od stabilizatorjev razpoloženja učinkovitejši protiepileptična zdravila in atipični antipsihotiki (AAP), medtem ko je litij manj učinkovit.

5 KLINIČNA SLIKA BIPOLARNIH AFEKTIVNIH MOTENJ

Poznamo več vrst BAM, ki se razlikujejo po izrazitosti simptomov bolezni in časovnem poteku. Povprečna starost pri prvem izbruhu BAM je osemnajst let in nevarnost ponovnih izbruhov epizod bolezni ostaja praktično enaka skozi vse življenje. V grobem BAM delimo na BAM I, BAM II in ciklotimijo posebej pa je potrebno omeniti hitromenjavajoče se in mešane oblike bolezni, ki predstavljata precejšnji diagnostični in terapevtski problem (20).

Za BAM I obliko bolezni je značilno, da mora po prvem izbruhu manične epizode ta trajati vsaj teden dni, medtem, ko mora depresivna epizoda bolezni trajati vsaj štirinajst dni. Razen časovnega kriterija za postavitve diagnoze upoštevamo simptomatske kriterije. Za postavitev diagnoze

manične epizode bolezni, v teku katere si lahko bolnik povzroči nepopravljivo škodo, kot so telesne poškodbe, ki so rezultat nekontrolirane fizične agresivnosti, ukvarjanje s problematičnimi finančnimi posli z razmetavanjem denarja, spolne indiskretnosti itn., morajo biti prisotni privzdignjeno, ekspanzivno in/ali iritabilno razpoloženje. V primeru, če je prisotno privzdignjeno in ekspanzivno razpoloženje, morajo biti prisotni vsaj trije od spodaj navedenih simptomov, v primeru iritabilnega razpoloženja pa vsaj štirje:

- grandioznost in samopovečevanje
- zmanjšana potreba po spanju
- logoroičnost
- beg idej ali občutek, da misli prehitevajo ena drugo
- odkrenljivost, ko se pozornost usmerja na nepomembne zunanje dogodke
- povečana aktivnost v smislu doseganja ciljev v socialnem okolju, družbi, službi, na spolnem področju in psihomotorična razvrstost
- intenzivno ukvarjanje z aktivnostmi v smislu zadovoljitve potreb, ki predstavljajo veliko nevarnost za boleče posledice – nesmiselne poslovne odločitve in investicije, seksualna indiskretnost itn. (20).

Za postavitev diagnoze depresivne epizode bolezni mora biti izpolnjen časovni kriterij, kot je že navedeno, medtem ko glede simptomatskih kriterijev mora biti prisotna anhedonija in/ali depresivno razpoloženje in vsaj štirje od naslednjih simptomov:

- motnje apetita z izgubo telesne teže ali pridobitvijo telesne teže,
- nespečnost ali čezmerna zaspanost,
- psihomotorična agitacija ali retardacija,
- utrujenost ali izguba energije,
- občutki manjvrednosti ali izrazite, neopredeljene krivde,
- motnje koncentracije,
- težave v razmišljanju in neodločnost,
- ponavljajoče se misli o smrti (20).

Pri BAM I se izmenjujeta manična in depresivna epizoda bolezni v različnih intervalih in epizodah, medtem ko se pri BAM II izmenjujejo epizode depresij in hipomanij. V hipomanični epizodi, ki mora trajati vsaj štiri dni, ni prisotno pomembnejše funkcionalno poslabšanje in je s stališča bolnika ta faza bolezni celo zaželjena. Hipomanična epizoda je lahko samo uvod za razvoj prave manije in prehod v BAM I. Za BAM II je značilen kronični potek z pogostimi ponovitvami epizod, veliko nevarnostjo samomora (21), precejšnjo verjetnostjo prehoda v hitromenjavajočo se obliko bolezni in družinsko zgodovino bipolarnosti.

Ciklotimija ali blaga oblika BAM predstavlja obliko afektivne motnje, pri kateri se menjavajo hipomanične epizode in epizode blagih depresij, ki vplivajo na vsakodnevno funkcioniranje. Mora trajati dve leti in več, da bi lahko postavili diagnozo. Vsaj 50 % bolnikov s ciklotimijo sčasoma preide v BAM I ali BAM II obliko bolezni. Zato jo je potrebno obravnavati z vso resnostjo. Bolniki z bipolarno motnjo preživijo po postavitvi diagnoze 33 % svojega življenja v depresiji in 11 % v maniji. Posebna oblika BAM je mešana oblika, pri kateri so sočasno prisotni simptomi manične in depresivne epizode. Predstavlja precejšnji diagnostični problem tudi za izkušene psihiatre. Takšen bolnik navaja npr., da je sočasno žalosten, obupan, tesnoben, ob tem pa poln energije, načrtov in optimizma. Mešana oblika je prav tako precej zahtevna za zdravljenje. Naslednji problem predstavljajo hitromenjavoče se ali hitrokrožne BAM. V tem primeru gre za ponovitev štirih ali več epizod manije, hipomanije, mešane oblike ali depresije v enem letu. Vključuje bolnike, pri katerih so prisotna obdobja remisij med epizodami bolezni, in tiste, ki prehajajo iz ene epizode v drugo brez remisij. Hitromenjavoče se oblike so pogostejše pri ženskem spolu, BAM II, hipotireoidizmu in slabše reagirajo na zdravljenje z litijem. Še posebej so terapevtsko problematične ultrahitromenjavoče se oblike BAM, kjer se epizode bolezni izmenjujejo znotraj nekaj dni ali celo ur. Pri več kot polovici bolnikov traja nekaj let preden se postavi točna diagnoza. Pri 50 % traja pet let in več, pri 35 % celo deset let in več od izbruha bolezni do postavitve diagnoze. Pri 70 % bolnikov se povprečno konzultirajo štirje zdravniki preden se postavi točna diagnoza, kljub natančno postavljenim diagnostičnim kriterijem (3).

6 ZDRAVLJENJE BIPOLARNIH AFEKTIVNIH MOTENJ

Zdravljenje s psihofarmakološkimi zdravili je pri BAM obvezno in ni drugih učinkovitih oblik zdravljenja. Uporabljajo se tudi različne psihoterapevtske tehnike, ki izboljšajo učinek zdravil. Bolniki in njihovi svojci morajo biti o poteku zdravljenja primerno seznanjeni. Opozoriti jih je potrebno na redno jemanje zdravil in abstinenco od drog, alkohola in drugih psihoaktivnih substanc, ker te znižujejo prag za izbruh novih epizod bolezni in zmanjšujejo učinkovitost zdravil. Prav tako morajo imeti urejeni ritem vsakodnevnih aktivnosti in ciklusa spanje- budnost. Naučiti se morajo samoopazovati in prepoznati začetne znake poslabšanja bo-

lezni. Na ta način lahko takoj poiščejo strokovno pomoč in preprečijo izbruh bolezni v polni obliki. V zdravljenju se uporablja vedenjsko kognitivna terapija, ki predstavlja pragmatični pristop k problemom, ki lahko vplivajo na potek bolezni. Ni pa nobenih alternativ za zdravila, ki so edino učinkovita v zdravljenju BAM. Pogosto je potrebna bolnišnična obravnava in se v zdravljenje morajo vključiti družinski člani.

Zdravila, ki jih uporabljamo v zdravljenju BAM, lahko v grobem razdelimo v šest skupin:

1. litij
 2. protiepileptična zdravila - valproat, karbamazepin, lamotrigin, v kroničnih ali nenehno ponavljajočih se oblikah bolezni se uporabljajo tudi okskarbazepin, pregabalin, gabapentin, topiramet, levetiracetam
 3. AAP - uporabljajo se vsi AAP, kot so kvetiapin, aripiprazol, olanzapin, ziprazidon, risperidon, lurasidon, asenapin, klozapin itn.
- V ostale tri skupine sodijo zdravila, ki se uporabljajo, kot stabilizatorji razpoloženja v širšem pomenu besede in to predvsem kot augmentacija zdravil iz prvih treh skupin:
4. benzodiazepini, lorazepam, klonazepam, diazepam,
 5. blokatorji kalcijevih kanalov - verapamil, nimodipin, izradipin, nifedipin, (22)
 6. ostali: ščitnični hormoni, folna kislina, beta blokatorji itn.

Pogosto se uporabljajo različne kombinacije teh zdravil, ki so učinkovitejše kot monoterapija. Učinkovita je npr. kombinacija litija in valproata. Velikokrat se kombinirajo AAP in protiepileptična zdravila ali litij. Na začetku zdravljenja se mora ugotoviti, ali je potrebno bolnišnično zdravljenje, ki je nujno v primeru hujših maničnih ali depresivnih epizod bolezni, zaradi zaščite bolnika pred posledicami, ki jih povzroča bolezen in zaradi zagotovitve rednega jemanja zdravil. Ta se pogosto na začetku zdravljenja uporabljajo v parenteralni obliki, s katero se bolezenska simptomatika ublaži in se s tem doseže sodelovanje bolnika v procesu zdravljenja. Na učinkovitost zdravljenja vpliva tudi število predhodnih epizod bolezni. Zdravljenje je učinkovitejše, če dovolj zgodaj začnemo z uporabo zdravil in pri bolnikih, ki so imeli predhodno manjše število epizod bolezni. Pri bolnikih z manjšim številom prebolelih epizod (manj kot pet) se za 40 % do 60 % zmanjša verjetnost ponovitev maničnih ali depresivnih epizod (23). Če gre za težko obliko manične epizode bolezni, ko bolnika ni mogoče umiriti in ta ogroža druge osebe v svojem okolju ali se zapleta v zani ogrožujoče aktivnosti (npr. nesmiselno razmetavanje z denarjem itn.) in odklanja zdravila uporabimo na začetku pa-

renteralno terapijo z benzodiazepinom lorazepamom ali AAP oz. klasičnimi antipsihotiki (aripirazol, haloperidol, olanzapin, ziprazidon) (24). V akutni manični epizodi bolezni je priporočljiva uporaba AAP, valproata in benzodiazepinov (lorazepam, klonazepam) peroralno ali kombinacijo valproata in litija. Lahko se uporabi karbamazepin, ki pa ni terapija prvega izbora. Izbira zdravil zavisi od simptomov, kot so agitacija, nespečnost, psihotični simptomi itn. Za hujšo obliko manične epizode bolezni praviloma uporabljamo kombinirano terapijo kot so litij ali valproat in atipični antipsihotik - kvetiapin, olanzapin, risperidon, aripirazol, morda ziprazidon. Če je potrebno, se doda še eden od benzodiazepinov, kot sta lorazepam ali klonazepam. Odmerki zdravil se po potrebi višajo do maksimalno dovoljenega odmerka (25). Pri zmerni do hujši epizodi bolezni zdravljenje začnemo z litijem, valproatom, aripirazolom, olanzapinom, kvetiapihom, uporabljajo pa se lahko karbamazepin, risperidon ali ziprazidon. Glede na učinkovitost ali neučinkovitost uporabljenih zdravil se odločamo tudi za uporabo klasičnih antipsihotikov, kot je haloperidol. Če ne dosežemo ustreznega učinka uporabimo lahko klopazapin, okskarbazepin ali kombinacijo zdravil. Ni pa priporočljiva uporaba topiramata, lamotrigina in gabapentina pri obravnavi bolnikov z mešano ali manično epizodo bolezni (25). V primeru mešane oblike BAM je učinkovita kombinacija olanzapina in litija ali valproata. V depresivni epizodi bolezni se priporoča uporaba kvetiapina, lamotrigina, olanzapina ali litija (25), absolutno pa se ne priporoča uporaba antidepresivov brez stabilizatorjev razpoloženja, ker ti lahko sprožijo prekop bolezni v manično fazo (26). Če ni pravega učinka z monoterapijo se uporablja kombinacija litija in lamotrigina z antidepresivom, najpogostejše iz skupine SSRI ali bupropion. Ves čas moramo opazovati bolnikovo psihično stanje zaradi možnosti prekopa v manično fazo bolezni. Antidepresivi se po umiku depresivnih simptomov postopoma ukinjajo v obdobju štirih tednov. V primeru mešane oblike BAM ali zelo hude manične epizode, ko niso doseženi ustrezni klinični učinki lahko uporabimo klopazapin. V končni fazi se lahko uporabi kombinacija ne samo dveh, temveč tudi treh stabilizatorjev razpoloženja in celo elektrokonvulzivno terapijo (EKT) (24, 25). V manični fazi bolezni so učinkovitejši AAP kot litij, ker ne delujejo samo antimanično, temveč tudi sedativno in s tem umirjajo bolnika in odpravljajo psihotično simptomatiko, če ja ta prisotna. Ker je manija v grobem hiperdopaminergično stanje (24), je uporaba AAP povsem logični izbor in so učinkoviti vsi AAP. Zato se ti uporabljajo za manično epizodo bolezni kot terapija prvega izbora. V primeru stalno ponavljajočih se epizod bolezni najpogostejše uporabljamo kombinacije različnih AAP in litij ali val-

proat. Karbamazepin ni idealen izbor, ker inducira jetrne encime in reducira nivo drugih zdravil. Dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje je bistvenega pomena v obravnavi bipolarnih bolnikov. Litij je učinkovitejši za preprečitev maničnih, kot depresivnih epizod bolezni in v enoletnem obdobju zmanjša nevarnost ponovitve manije za 40 %, depresije pa za 23 %. V primeru prevladujočih depresivnih epizod bolezni pogosto kombiniramo lamotrigin in nekatere AAP (24). Valproat je primerjalno podobno učinkovit, kot litij in učinkovitejši od litija za depresivne epizode bolezni, medtem ko je karbamazepin manj učinkovit (24). Olanzapin in drugi AAP so enako učinkoviti v preprečitvi BAM kot litij in so praviloma učinkovitejši v preprečitvi ponovitev maničnih, kot depresivnih epizod. V primeru ponavljajočih se maničnih epizod s psihotično simptomatiko se uporabljajo AAP. Pri bolnikih s prevladujočimi ponovitvami depresivnih epizod bolezni se priporoča uporaba stabilizatorjev razpoloženja brez dodatne antidepresivne terapije, čeprav v klinični praksi prevladuje stališče, da je potrebno uporabiti antidepresive. Še vedno se ne ve ali je že po prvi epizodi za preprečitev ponovitve bolezni potrebno uporabiti monoterapijo s stabilizatorji razpoloženja ali kombinirano terapijo. V primerih, ko se epizode BAM ponavljajo, se praviloma uporablja kombinirana terapija. Če je potrebno, se odmerki zdravil nižajo in ukinjajo postopoma, zlasti, ko gre za litij, ker obstaja velika nevarnost ponovnega izbruha manije. Za litij je dokazano, da zmanjša nevarnost samomora (27).

7 ZAKLJUČEK

Vzrok BAM je biološki in gre za dedno bolezen, pri kateri zunanji dejavniki (stresorji) predstavljajo lahko le sprožilec za izbruh prve epizode bolezni. Kljub velikemu številu novih podatkov točni mehanizmi dedovanja še vedno niso znani. Danes imamo na razpolago veliko število učinkovitih zdravil, s katerimi se odpravlja simptomatika bolezni, stabilizira se razpoloženje, preprečuje se ponovitev novih epizod bolezni in s tem zelo hude posledice, ki jih ta povzroča. Zdravljenje je praviloma doživljenjsko in se predpisana zdravila morajo redno jemati. Med največjimi problemi v zdravljenju so nesodelovanje bolnikov in zloraba različnih PAS, kar v pomembni meri zmanjša učinkovitost zdravljenja.

8 LITERATURA:

1. Klerman GL, Lavazi PW, Rice J et al. Birth-cohort trends in rates of major depressive disorders among relatives of patients with affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 689.
2. Keller MB, Klerman GL, Lavazi PW et al. Treatment received by depressed patients. *JAMA* 1982; 248: 1848.
3. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 61 (suppl 9): 47-51.
4. Muller-Oerlinghausen B, Berkhofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002; 359 (9302): 241-47.
5. Ten Have M, Wollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands: Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68: 203.
6. Faravelli C, Rosi S, Scarpato MA et al. Threshold and subthreshold bipolar disorders in Sesto Fiorentina Study. *J Affect Disord* 2006; 94: 111.
7. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al. Lifetime and 12-months prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 159 (suppl 4): 1-50.
8. Zis AP, Grof P, Webster M et al. The cyclicity of affective disorders and its modification by drugs. *Psychopharmacol* 1980; 16: 47-49.
9. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009; 164 (1): 331-43.
10. Bertelsen A. A Danish twin study of manic-depressive disorders. In: Schow M, Stromgren E eds. *Origin prevention and treatment of affective disorder*. London: Academic Press 1979: 227.
11. Kendler KS, Pedersen N, Johnson L et al. A pilot Swedish twin study of affective illness including hospital and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 699.
12. Sklar P, Smoller JW, Fau J et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 558.
13. Goldstein BI, Shamsedeen W, Axelson DA et al. Clinical demographic and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49 (4): 388-96.
14. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10 (1): 105-16.
15. Vincent SL, Todtendkopf MS, Benes FM. A comparison of the density of pyramidal and nonpyramidal neurons in the anterior cingulate cortex of schizophrenics and manic depressives. *Soc Neurosci Abstr* 1997; 23: 2199.
16. Ickick R, Desage A, Gard S et al. Comorbid addiction in bipolar affective disorders. *Neuropsych* 2012; 2 (6): 543-70.
17. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222-2229.
18. Regler DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
19. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4 year prospective follow up of 75 patients utilising survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1106-1011.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders (DSM-5TM)*. Washington DC: American Psychiatric Association 2013: 65-76.
21. Garino JL, Goldberg JF, Ramirez PM et al. Bipolar disorder with cluster B personality disorders: impact on suicidality. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 339-345.
22. Post RM. Mood disorders: treatment of bipolar disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 1999: 1403-04.
23. Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2011; 13 (1): 87-98.
24. Goodwin GM. Evidence-based guideline for treating bipolar disorder: recommendation from the British association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17 (2): 149-73.
25. Anon. Management of bipolar disorder working group. VA/DoD Clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults. Washington, DC: Departments of veterans affairs 2010. Available at <http://guideline.gov/content.aspx?id=16314>. Accessed May 15, 2012.
26. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant induced maniform states in acute treatment of bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63 (1-3): 79-83.
27. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290 (11): 1467-78.