

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Bipoláris betegségek

Készítette: A Pszichiátriai Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. A protokollok alkalmazási / érvényességi területe

A bipoláris betegségek ellátása és gondozása pszichiáter szakorvos feladata. Kompenzált állapotú, szövődménymentes, jól kooperáló páciensek esetében a betegvezetést végezheti háziorvos is, rendszeres pszichiátriai szakkonzultációk mellett.

2. A protokollok bevezetésének alapfeltétele

Jelen protokoll bevezetésének alapfeltétele a külső (szakmán kívüli) kontroll, melyet elsősorban a finanszírozó és adminisztratív szervek (Eü. Min., ÁNTSZ, önkormányzatok) és civil kezdeményezések (betegjogi szervezetek, médiumok) képesek hatékonyan gyakorolni. Kívánatos, hogy a pszichiátriai szakmai kollégium rendszeresen értékelje a protokoll betartását, és ajánlásokat fogalmazzon meg az eltérések csökkentésére, akár az elvek és módszertani előíratok, akár a gyakorlat pártjára állva. Jelen ajánlás részletes revíziójára az Egészségügyi Minisztériumnak az érintett szakmai kollégiumokat minden vonatkozó adminisztratív változás bevezetése előtt, de legalább két évente szükséges felszólítania.

3. Definíció

A bipoláris (mániás-depressziós) betegség az unipoláris depresszió, a szorongásos betegségek és a kóros szerhasználat után a pszichiátriában a negyedik leggyakoribb kórkép. Kiemelt népegészségügyi jelentőségét aláhúzza az WHO adat is, miszerint 1990-ben a világon a leggyakrabban keresőképtelenséget okozó első tíz betegség között tartották nyilván (Murray és Lopez, 1996). A bipoláris betegségre a különböző súlyosságú depressziós és mániás epizódok váltakozása jellemző, hosszabb-rövidebb tünetmentes periódusok közbeiktatódásával. A betegséget a mániás állapotok súlyossága alapján két klinikai megjelenési formába soroljuk: 1. a depressziós és mániás állapotok váltakozásával járó *bipoláris I*, 2. a depressziós és hipomániás epizódok formájában megnyilvánuló *bipoláris II* csoportba.

A *mániás epizód* diagnózisa akkor állítható fel, ha a legalább 1 hétig tartó abnormálisan emelkedett vagy ingerlékeny hangulat mellett az alábbi 7 tünetből legalább 3 (ha a hangulat ingerlékeny akkor legalább négy) fennáll: 1. fokozott önértékelés, 2. csökkent alvásigény, 3. fokozott beszédkésztetés, 4. gondolatrohanás, 5. szórt figyelem, 6. szokatlanul felfokozott aktivitás, nyugtalanság, 7. kritikátlan, meggondolatlan cselekedetek (anyagi és szexuális téren egyaránt). A kórisme felállításához szükséges még az is, hogy az állapot elég súlyos legyen ahhoz, hogy észrevehető károsodást okozzon a munkaképességben és szociális tevékenységekben, és hogy a tünetek nem kémiai anyag vagy ismert testi betegség (pl. hipertireózis) következményei. Jellemző tünet még, bár nem kötelező, a betegségtudat hiánya. A mániás epizód során a beteg gyakorlatilag mindig hospitalizációra kerül, az esetek többségében mások kezdeményezésére.

A *hipomániás szindróma* a mániával szemben enyhébb állapot: a diagnosztikai kritériumok a mániától abban különböznek, hogy 1. a minimális időtartam-kritérium négy nap, és 2. az állapot nem okoz lényeges károsodást a munkaképességben és szociális alkalmazkodásban, ill. nem vezet hospitalizációhoz. A mániás és hipomániás epizódon kívül a következő klinikai manifesztáció a *kevert affektív epizód*, amikor a beteg egy időben meríti ki mind a mániás,

mind a major depressziós epizód kritériumait. A mániás és depressziós tünetek ugyanakkor az esetek jelentős hányadában, úgy jelennek meg, hogy a beteg teljes mértékben kimeríti vagy a mánia vagy a major depresszió kritériumait, de emellett az adott epizód során az ellenkező előjelű szindrómából csak néhány - a diagnózis felállításához elégtelen számú - tünet észlelhető. Amennyiben a mániás epizódon belül 2-4 depressziós tünet jelenik meg, kevert (diszfóriás) mániáról, ha a depresszióhoz 2 vagy több hipomániás tünet társul, depressziós kevert állapotról beszélünk (American Psychiatric Association, 2000; Akiskal, 2002; Benazzi és mtsai, 2004; Benazzi, 2005; Akiskal és mtsai, 2005).

A bipoláris betegségen belül jelentkező különböző súlyosságú depressziós epizódok tünettani leírását ill. egyéb klinikai vonatkozásait illetően a depressziós epizód alatt leírtak érvényesek (WHO, 1992; American Psychiatric Association, 2000).

Az igen enyhe (szubklinikus) depressziós és hipomániás állapotok váltakozásával jellemzett *ciklotímia* a bipoláris betegség minor krónikus formájának felel meg, kezelést többnyire csak akkor igényel, ha szociális károsodást vagy kifejezett egyéni szenvedést okoz, jelentősége abban áll, hogy talaján gyakran alakul ki bipoláris I, de főleg bipoláris II betegség (Goodwin és Jamison, 1990; WHO, 1992; American Psychiatric Association, 2000; Akiskal, 2002; Rihmer és Angst, 2004, 2005).

4. Epidemiológia

Nemzetközileg elfogadott diagnosztikai kritériumok alapján történt felmérés szerint a bipoláris betegségek előfordulása Magyarország felnőtt lakosságában a világon a legmagasabbak közé tartozik: a bipoláris I és II betegség együttes élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciái 5.0%, 2.7% és 1.4% (Szádóczy és mtsai, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2002; Rihmer és Angst, 2005). Szemben az unipoláris depresszióval (amely a nőket kétszer gyakrabban érinti), bipoláris betegségben a nemi megoszlás egyforma, bár bizonyos diagnosztikai kategóriákban (bipoláris II, kevert affektív epizód, diszfóriás mánia, kevert depressziós epizód) a betegek kb. 60-65 százaléka nő. A kórkép leggyakrabban a 17-18 életévek táján kezdődik (az esetek több mint felében depressziós epizóddal), de nem számít ritkaságnak az ennél korábbi kezdet sem. A megbetegedési rizikó 40 év felett csökken és idős korban a bipoláris betegség ritkán indul. Az életkor előrehaladtával a mániás epizódok száma csökken, a depressziós epizódoké viszont megnő. A mániás és depressziós epizódok gyakran szezonális jelleggel kezdődnek, ill. térnek vissza: a depressziós epizód gyakoribb tavasszal és ősszel, a mániás fázis leggyakrabban nyáron jelentkezik.

Bipoláris betegséghez az esetek több mint felében társul szorongásos betegség és/vagy alkohol ill. drog-abúzus (dependencia), amely gyakran megnehezíti a felismerést és rontja a terápiás választ, a prognózist. Bipoláris I zavarban a komorbid alkohol/drog betegség, bipoláris II betegségben a szorongásos kórképekkel való komorbiditás gyakoribb. Ugyancsak gyakori a komorbid személyiségzavar (gyakran borderline típusú) és a betegség a vártnál gyakrabban társul hipertóniával, diabéteszsel és migrénnel (Goodwin és Jamison, 1990; Akiskal, 2002; American Psychiatric Association, 2002; Grof, 2003; Füredi és mtsai, 2003; Rihmer és Angst, 2005).

5. Genetikai háttér, rizikótényezők

Az összes pszichiátriai betegség közül a bipoláris betegség rendelkezik a legkifejezettebb genetikai komponenssel. A betegek több mint 60 százalékában pozitív a családi anamnézis (elsőfokú rokonok) bipoláris betegséget illetően, és unipoláris depresszió esetén a bipoláris családi anamnézis nagyon nagy valószínűséggel jelzi előre a későbbi bipoláris transzformációt. A betegség (poligenikus) molekuláris genetikai háttere részben már tisztázott, és elsősorban (bár nem kizárólag) a központi idegrendszer noradrenalin, dopamin

és szerotonin anyagcseréjének forgalmát szabályozó enzimek és transzporterek, ill. az azokat genetikailag kódoló allélek szintjén ragadható meg. A bipoláris betegség rizikótényezői a pozitív családi anamnézis, a kora-gyermekkorai és felnőttkori negatív életesemények, posztpartum periódus (többnyire a bipoláris depressziós epizód tekintetében), valamint a drog-abúzus (amfetamin származékok és egyéb dopamin-agonista szerek). Az egyes (depressziós, hipomániás vagy mániás, kevert stb.) epizódok kiváltásában pszichoszociális stresszorok, súlyos szomatikus betegségek, szer-abúzus és gyakran az alváshiány játszanak meghatározó szerepet (Goodwin és Jamison, 1990; Akiskal, 2002; Füredi és mtsai, 2003; Jones és Craddock, 2004).

6. Lefolyás, komplikációk

A bipoláris betegség, (mind az I, mind a II típust illetően) kezelés nélkül az esetek több mint 90 százalékában visszatérően zajló betegség. Az aktuális epizódok gyakorisága nagy egyedi különbségeket mutat, az esetek kb. 10-15 %-ában *rapid ciklusú* lefolyás alakul ki (évente négy vagy több affektív epizód), ez gyakrabban észlelhető nőbetegeknél és sokszor a hangulatstabilizáló nélkül adott antidepresszívum oki szerepe is igazolható. A nem kezelt bipoláris betegeknek a leggyakrabban észlelhető komplikációk a tartós munkaképtelenség, korai rokkantosság, másodlagos alkohol és drog-betegség, családok széthullása, fokozott szomatikus (főleg kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris) morbiditás és mortalitás, valamint a szuicídium.

A nem kezelt bipoláris betegség legsúlyosabb szövődménye az *öngyilkossági kísérlet* és a *befejezett öngyilkosság*. A bipoláris betegek kb. egyharmadának volt már legalább egy szuicid kísérlete és a bipoláris betegek aránya a befejezett öngyilkosságot elkövetők között több, mint hússzorosan haladja meg a populációban észlelhető prevalenciát. Az összes pszichiátriai kórkép közül a bipoláris betegség, és különösen a bipoláris II típus esetén a legmagasabb a befejezett öngyilkosság rizikója, és sajnálatos módon a bipoláris zavaroknak ez a formája a leginkább aluldiagnosztizált és legkevésbé megfelelően kezelt (Goodwin és Jamison, 1990; Ghaemi és mtsai, 2000; Rihmer és Kiss, 2002; Füredi és mtsai, 2003; Rihmer és Angst, 2005). Ugyanakkor meggyőző adatok vannak arra vonatkozólag, hogy a profilaktikus kezelésben részesülő bipoláris betegek szuicid halálózása szignifikánsan csökken (Goodwin és Jamison, 1990; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer és Kiss, 2002; Baldessarini és mtsai, 2003).

Mániás epizód esetén gyakorlatilag mindig hospitalizáció történik, és mivel mániában a betegségtudat és betegségbelátás szinte mindig hiányzik, a beteg és környezete érdekében a kórházi kezelés a megfelelő jogi és etikai normák betartása mellett, a beteg akarata ellenére is indokolt. Hipomániás beteg, ha kellően kooperál, ambulánsan is kezelhető. Súlyos bipoláris depresszióban, ill. kevert állapotban, szuicid veszéllyel, aktív negativizmussal járó, nem kooperáló esetekben, vagy komorbid (és intenzív kivizsgálást vagy kezelést igénylő) testi betegség fennállakor, valamint bármikor, ha az észlelő orvos úgy ítéli meg, hogy a beteg hatékonyabban és biztonságosabban kezelhető kórházi körülmények között, hospitalizáció indokolt, adott esetben akár a beteg akarata ellenére is. Akut, veszélyeztető állapot esetén pszichiátriai osztályra történő beutalást bármely orvos, vagy egyéb kompetens személy kezdeményezhet; az osztályos felvételtől és az alkalmazandó terápiáról végső soron mindig pszichiáter szakorvosnak kell (a törvényes előírások betartásával) döntenie.

II. Diagnózis

1. Anamnézis és exploráció

A bipoláris betegség diagnózisának megállapításához alapvető fontosságú a részletes (a szomatikus előzményekre is kiterjedő) autoanamnézis, valamint a beteg családtagjaitól esetleg

a munkatársaktól, barátoktól nyert heteroanamnézis. Mivel a bipoláris zavar kórisméjének felállításában a pszichiátriai/pszichológiai tünetek feltérképezése alapvető fontosságú, a kórisme megállapításának fontos eszköze a célzott (szükség esetén megismételt) pszichiátriai vizsgálat (exploráció). Affektív, és különösen bipoláris betegség gyanúja esetén rendkívül fontos, hogy mind az autoanamnézis, mind a heteroanamnézis felvétele során célzottan kérdezzünk rá az esetleges korábbi (akár szubklinikus) depressziós és hipomániás epizódokra, valamint a premorbid személyiségre, mivel hipertím vagy ciklotím személyiség talaján fellépő depresszió bipoláris zavarra utal (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2000; Ghaemi és mtsai, 2000; Akiskal, 2002; Judd és mtsai, 2002, 2003).

2. Rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat

A beteggel való első találkozás során (és megfelelő gyanú esetén később is bármikor) szükséges a beteg rutin általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálatának elvégzése, amelynek eredménye alapján szükség esetén egyéb célzott kiegészítő vizsgálatok valamint célzott szakkonzíliumok elrendelése és lebonyolítása válhat szükségessé. Bizonyos terápiák bevezetése előtt, (pl. lítium vagy ECT) célzott belszervi és laboratóriumi kivizsgálás is szükséges.

3. Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok, célzott szakkonzíliumok

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, valamint a rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat alapján felmerülő gyanú esetén célzott kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok (EEG, CT, labor stb.) ill. célzott szakkonzíliumok elrendelése válhat szükségessé. Ismert, vagy újonnan felfedezett testi betegség esetén a megfelelő társszakmák igénybevétele és a velük való folyamatos együttműködés szükséges. A tudomány mai állása szerint olyan biológiai marker, vagy agyi képalkotó eljárás, amely a bipoláris betegségek diagnózisát egyértelműen (magas szenzitivitással és specificitással) bizonyítaná, nincsen, ill. a rutin klinikai gyakorlatban nem érhető el. Ugyanakkor számos, az orvostudomány más területein régóta használt laboratóriumi vizsgálat adott esetben a differenciál-diagnózis és a terápiás hatékonyság vonatkozásában komoly segítséget nyújthat (pl. szérumszint, pajzsmirigyfunkció vizsgálat stb.). Bizonyos gyógyszeres terápiák beállítása előtt, (pl. lítium, antidepresszívumok, antiepileptikumok,) specifikus laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, vesefunkció, pajzsmirigyfunkció, májfunkció, EKG) a terápia során pedig ezek időszakos kontrollja valamint az adott gyógyszerek szérumszintjeinek meghatározása is szükséges vagy ajánlatos.

4. Célzott pszichológiai vizsgálat

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, esetleg a szomatikus kivizsgálás eredményének ismeretében szükség esetén indokoltá válhat klinikai pszichológus által végzett célzott pszichológiai exploráció és célzott pszichológiai, szükség esetén pszichológiai tesztvizsgálat is. A pszichológiai vizsgálatnak különös jelentősége van bizonyos differenciál-diagnosztikai kérdések esetén (szkizoaffektív betegség vagy pszichotikus depresszió/mánia?, demencia vagy pseudodemencia?), valamint a premorbid személyiség meghatározásában. A szükséges pszichológiai teszt kiválasztása a klinikai szakpszichológus kompetenciája; többnyire az MMPI és a Rorschach-teszt használatos, az organikus kórképektől való eldifferenciálásra a MAWI vagy a Benton tesztek alkalmasak. A különböző (akár önkitöltő, akár a vizsgáló által felvett) becslőskálák (pl. rövidített Beck, Zung, ill. Hamilton depresszió, Montgomery-Asberg skála) nem a diagnózis felállításához kellene, hanem az aktuális állapot súlyosságának dokumentálását szolgálják. Fontos, hogy a pszichológiai vizsgálatot célzottan, jól megfogalmazott kérdéssel feltevés alapján kérjük, és a vizsgálat eredményétől függően, amennyiben szükségessé válik, a beteg további kivizsgálása és specifikus pszichoterápiás

kezelése (ld. alább) a klinikai szakpszichológus bevonásával, a pszichiáter szakorvos irányítása mellett történjen.

5. Diagnosztikai besorolás, klasszifikáció

A rendelkezésre álló információk alapján, a vonatkozó tankönyvi alapismeretek birtokában (beleértve a DSM-IV tünettani leírásait is) a bipoláris betegség különböző formáinak diagnózisa és kódolása a WHO által kiadott BNO-10 kritériumai szerint történik (WHO, 1992). A következő besorolási lehetőségek közül kell választani: Bipoláris affektív betegség, jelenleg hipomániás epizód (F31,0), Bipoláris affektív betegség, jelenleg mániás epizód, pszichotikus tünetek nélkül (F31,1), Bipoláris affektív betegség, jelenleg mániás epizód, pszichotikus tünetekkel (F31,2), Bipoláris affektív betegség, jelenleg enyhe vagy közepes depressziós epizód (F31,3), Bipoláris affektív betegség, jelenleg súlyos depresszió, pszichotikus tünetek nélkül (F31,4) vagy pszichotikus tünetekkel (F31,5), ill. Bipoláris affektív betegség, jelenleg kevert epizód (F31,6). (A diszfóriás mániának ill. a kevert depressziós epizódnak a BNO-10-ben külön kódja nincsen, előbbi a mániás, utóbbi a major depressziós epizód alatt kódolandó). A depressziós és hipomániás időszakok váltakozásával járó bipoláris II betegség az F31,8 alatt, míg a ciklotímia a Tartós affektív zavar (F34,0) alatt kódolandó. Definitív organikus betegséghez (pl. stroke, Parkinson-betegség, epilepszia, hipertónia, rosszindulatú daganatos kórképek stb.) társuló, ill. az említett betegségek kialakulása után fellépő bipoláris zavar elvileg diagnosztizálható és kódolható organikus bipoláris zavarként is (F06.30-F06,33), bár ilyenkor az esetek döntő többségében a szomatikus kórkép által provokált, vagy komorbid depresszióról van szó. A pszichoaktív szerek által indukált bipoláris tünetcsoportok az F10,54-F10,56 kódszámok alatt jelölendők, de fontos annak ismerete is, hogy a kóros szerhasználat gyakrabban következménye, mint (kiváltó) oka a bipoláris betegségnek.

6. Differenciál-diagnosztika

A bipoláris betegség további differenciál-diagnózisa fontos terápiás és prognosztikai konzekvenciákat von maga után. Mániás vagy major depressziós epizód esetén differenciáldiagnosztikai probléma többnyire a pszichotikus súlyosságú mánia és depresszió, ill. az idős korban jelentkező bipoláris depresszió és mánia esetén merül fel. Előbbieket a *szkizofréniától* és a paranoid pszichózistól, pszichoaktív szerek okozta állapotoktól, utóbbiakat a *demenciától* és egyéb organikus kórképektől kell elkülöníteni. A mániás-depressziós kevert epizódok (amikor a beteg egy időben kimeríti mind a mánia mind a major depresszió kritériumait) elkülönítendőek a szkizofréniától és a szkizoaffektív betegségtől. Bipoláris betegség depressziós epizódjának észlelésekor fontos differenciál-diagnosztikai szempont az unipoláris depressziótól való elhatárolás: az anamnézisben szereplő mániás vagy hipomániás epizódok (amelyek sokszor csak részletes auto- és heteroanamnézissel vagy célzott biográfiai analízissel tárhatók fel), valamint az esetlegesen antidepresszívum által indukált rövidebb hosszabb (hipo)mániás időszakok bipoláris betegség depressziós epizódját igazolják. Abban az esetben, ha major depressziós beteg elsőfokú rokonai között bipoláris betegség fordult elő, a depresszió (legalábbis a specifikus terápia vonatkozásában) bipolárisnak tekintendő. Legújabb vizsgálatok szerint (Benazzi, 2003 „A”, 2005; Benazzi és mtsai, 2004; Akiskal és mtsai, 2005) az agitált depresszió az esetek döntő többségében depressziós (=mániás-depressziós) kevert állapotnak felel meg (= major depresszió + 2 vagy több hipomániás tünet). Ennek jelentőségese az antidepresszív farmakoterápia szempontjából alapvető fontosságú: bipoláris betegség depressziós fázisának hangulatstabilizáló nélküli kezelése (hipo)mániás fázisváltást, rapid ciklusú lefolyást és depressziós kevert állapotot (agitált depressziót) eredményezhet, rontva az antidepresszív farmakoterápiára adott választ, és ezáltal a rövid és hosszávú prognózist (Ghaemi és mtsai,

2000, Montgomery és mtsai, 2000, 2004, Füredi és mtsai, 2003, Benazzi, 2003 „A”, 2005, Sharma és mtsai, 2005). A bipoláris betegség enyhébb formáit (pl. ciklotímia) az alkalmazkodási és személyiségzavaroktól (többnyire a borderline típustól) kell leggyakrabban elkülöníteni, bár ezek az állapotok ugyanannál a betegnél egyszerre is előfordulhatnak.

A *borderline személyiségzavar* gyakran észlelhető bipoláris betegeknél, és az agresszív, impulzív manifesztációk, „düh-rohamok” (amelyekre általában a borderline személyiségzavar diagnózisát alapozzák) leggyakrabban bipoláris II betegeknél figyelhetők meg. A probléma klinikai jelentőségét az adja, hogy borderline személyiségzavar és bipoláris betegség egyidejű fennállta esetén az utóbbi diagnózisa és megfelelő terápiája sokszor elmarad, vagy agresszív-impulzív megnyilvánulásokkal jellemzett bipoláris betegnél (tévesen) a borderline személyiségzavar diagnózisát állapítják meg (Akiskal, 2002; Benazzi, 2003 „B”; Perlis és mtsai, 2004).

A gyermekkori bipoláris betegséget a *figyelemhiányos-hiperaktivitás zavartól* (angol nevének rövidítése szerint: attention deficit hyperactivity disorder = ADHD) kell elkülöníteni, mivel ezen két, külön diagnosztikai kategóriával illetett betegség között jelentős a genetikai és biológiai átfedés. Ha a beteg kimeríti a mánia kritériumait is, mindenképpen bipoláris betegséget (is) kell kórismézni az ADHD mellett. A gyermekkorban észlelt mániás betegek döntő többsége egyben kimeríti az ADHD diagnosztikai kritériumait is, míg fordított esetben az „átfedés” csak kb. 20-25 % (American Psychiatric Association, 2000; Kent és Craddock, 2003).

Komorbid *alkohol ill. drog abúzus* (dependencia) esetén lehetőség szerint meghatározandó a bipoláris betegség elsődleges vagy másodlagos jellege, mivel a rövid és hosszú távú terápia és a rehabilitáció szempontjából ennek is jelentősége van. Sokszor az elsődleges vagy másodlagos jelleg nem állapítható meg egyértelműen; ilyenkor valószínűleg koincidenciáról van szó. Amennyiben a beteg kimeríti a bipoláris betegség bármely formájának diagnosztikai kritériumait, szorongásos betegség vagy személyiségzavar egyidejű fennállása nem indokol differenciál-diagnosztikai megfontolásokat, mivel bipoláris betegeknél igen gyakori a (terápiás választ és a lefolyást negatívan befolyásoló) komorbid szorongásos betegség és személyiségzavar: ilyenkor egyszerre több diagnózis is megállapítható (Goodwin és Jamison, 1990; Akiskal, 2002; Rihmer és Angst, 2005).

III. Terápia

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

1. Szupportív pszichoterápia

Nem-specifikus, egyéni szupportív pszichoterápiát a betegség akut szakának kezelésében, valamint a hosszú távú terápia során egyaránt alkalmazni kell, ez egyben a jó orvos-beteg kapcsolat kialakításának feltétele is. Mindenképpen törekedni kell a megfelelő szociális támogatás megszervezésére és kiépítésére; ennek hiánya bipoláris betegeknél fokozott relapszus-kockázattal jár. Amennyiben a beteget patológiás családi légkör veszi körül, amely mind a tünetek kiújulásában, mind a kezeléssel való elégtelen kooperációban fontos szerepet játszhat, családterápia is szükséges lehet (Kurimay és Füredi, 2003; Johnson és mtsai, 2003).

2. Pszichoedukáció

A pszichoedukáció, vagyis a beteg és családtagjainak a betegség lényegéről, a betegség kezelés nélküli lefolyásáról, a terápiás alternatívákról, a terápiák esetleges mellékhatásairól szóló szakszerű, de közérthető felvilágosítása a terápiás stratégia fontos része. Több kontrollált és nem kontrollált vizsgálat szerint bipoláris betegségben az egyéni, ill. a

családtagok részvételével tartott pszichoedukáció növeli a kezeléssel való együttműködést és ez által indirekt módon annak hatékonyságát (Gonzalez-Pinto és mtsai, 2004; Jones, 2004).

3. Egyéni és csoportos kognitív-viselkedés terápia

Több kontrollált és nem kontrollált vizsgálat szerint az egyéni vagy csoportos formában végzett kognitív-viselkedés terápia, amely többek között segít a betegnek felismerni és helyesen értékelni az esetleges relapszus prodromális tüneteit, ill. stimulálja a beteget a megfelelő professzionális segítség igénylésében, hatékony a depressziós, hipomániás és mániás relapszusok számának csökkentésében. A terápia elsősorban akkor eredményes, ha hangulatstabilizáló kezeléssel együtt alkalmazzák (Lam és mtsai, 2003; Gonzalez-Pinto és mtsai, 2004; Jones, 2004).

4. Interperszonális és szociális ritmus terápia

Az interperszonális és szociális ritmus terápia az unipoláris depresszióban régóta sikeresen alkalmazott interperszonális terápiának a bipoláris betegségre továbbfejlesztett, ill. adaptált formája. A strukturált kezelés a szociális szerepekre, emberközi kapcsolatokra, azoknak a betegség által megváltoztatott jellegére, valamint az életvezetéssel kapcsolatos biológiai és szociális ritmusokra koncentrálnak és különös figyelmet szentel a stresszteli élethelyzetekkel való megküzdésnek is. Két kontrollált vizsgálat szerint ez a kezelés a hangulatstabilizáló terápiával együtt alkalmazva valamivel hatékonyabbnak bizonyult a bipoláris betegek relapszusainak megelőzésében, mint a csak hangulatstabilizáló kezelés (Jones, 2004).

5. A bipoláris betegség nem gyógyszeres (egyéb biológiai) terápiája

A bipoláris depresszió kezelésében akár az akut szakban alkalmazott antidepresszív terápia kiegészítéseként, akár (ha gyógyszeres kezelés valamilyen okból kifolyólag kontraindikált vagy nem kivitelezhető) monoterápia formájában hatékony módszerek lehetnek a részleges *alvásmegvonás*, ill. főleg téli depresszió esetén (amely gyakran bipoláris II lefolyást mutat) a *fényterápia*. Fontos, hogy a részleges alvásmegvonást is mindig hangulatstabilizáló gyógyszeres kezeléssel egy időben (vagy annak bevezetése után) alkalmazzuk, ellenkező esetben könnyen hipomániás vagy mániás epizódot provokálhatunk. Pszichotikus major depresszió esetén, valamint olyankor, ha komorbid pánikbetegség is fennáll, az alvásmegvonást lehetőleg ne alkalmazzuk, mert a pszichotikus és szorongásos tünetek fokozódhatnak.

Terápia-rezisztens esetekben, vagy egyéb indikáció alapján a relaxációban végzett *elektrokonvulzív kezelés (ECT)* elsősorban depresszióban (ritkábban mániában) igen hatékony lehet. Az alvásmegvonás, a fényterápia és az ECT általános szempontjai megegyeznek az unipoláris depresszió esetén leírt elvekkkel. Lásd még az ECT protokollt.

A *transzkraniális mágneses stimulációval (TMS)* kapcsolatban bipoláris betegségben még kevés adat áll rendelkezésre, de ezen módszer antidepresszív és antimániás hatékonyságával kapcsolatos eredmények biztatóak. Mai tudásunk szerint a bipoláris betegség kezelésében speciális, idegsebészeti beavatkozásnak nincsen helye (Goodwin és Jamison, 1990; Benedetti és mtsai, 1999; Rihmer és Pestalily, 2001; American Psychiatric Association, 2002; Burt és mtsai, 2002; Grunze és mtsai, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Michael és Erfurth, 2004).

III/2. Gyógyszeres kezelés

1. A bipoláris betegség biológiai terápiája: általános irányelvek

Bipoláris betegség bármely klinikai manifesztációja esetén biológiai kezelés feltétlenül indikált, de a biológiai kezelést minden esetben nem biológiai terápiákkal (pszichoedukáció, nem specifikus szupportív és specifikus pszichoterápiák) kell kombinálni, mivel bizonyított,

hogy a legjobb eredményt a kétféle kezelés együttes alkalmazása adja. Gyakori hiba, hogy az anamnesztikus adatok mellőzése miatt bipoláris betegeknek csak az aktuális affektív epizódokat kezelik, és a hangulatstabilizáló terápia bevezetése elmarad vagy akár 8-10 évet is késik, lényegesen növelve ezáltal a biológiai és pszichoszociális komplikációk kialakulásának esélyét (Goodwin és Jamison, 1990; Ghaemi és mtsai, 2000; Goldberg és Ernst, 2002; Grunze és mtsai, 2002, 2003, 2004; American Psychiatric Association, 2002; Rihmer és Kiss, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Gonzalez-Pinto és mtsai, 2004; Jones, 2004; Sharma és mtsai, 2005).

2. A bipoláris depresszió akut és fenntartó gyógyszeres kezelése

2.1. Antidepresszívumok

Tekintettel arra, hogy a bipoláris betegség depressziós epizódja kezelés nélkül átlagosan 3-4 hónapig, de egyedi esetekben akár 1 évig is eltarthat, a terápiás beavatkozás mindenképpen szükséges. Több mint 10 évig tartó követéses vizsgálat szerint a bipoláris I betegek háromszor, míg a bipoláris II páciensek tizenötöszer annyid ideig töltenek depressziós állapotban, mint (hipo)mániás epizódban. Mivel a hangulatstabilizátorok egyidejű alkalmazása nélkül végzett akut antidepresszív farmakoterápia bipoláris depresszióban gyakran hipomániás/mániás fázisváltást, rapid ciklusú lefolyást, depressziós kevert állapotot indukál, valamint terápia-rezisztens depresszióhoz vezet, az antidepresszívumokat mindig hangulatstabilizátorokkal együtt, nagy körültekintéssel kell alkalmazni. (Goodwin és Jamison, 1990; Ghaemi és mtsai, 2000; Judd és mtsai, 2002, 2003; Benazzi, 2003 „A”, 2005; Akiskal és mtsai, 2005; Sharma és mtsai, 2005). Randomizált, kontrollált vizsgálatok, valamint számos nem kontrollált megfigyelés szerint az eddig ismert antidepresszívumok (triciklus szerek, MAO-béna ill. RIMA készítmények, SSRI és egyéb újabb antidepresszívumok) szignifikánsan hatékonyabbak a placebónál mind bipoláris I, mind bipoláris II depresszióban, és a különböző hatástani csoportokat illetően az SSRI készítmények hatékonyabbnak bizonyultak a triciklusos szereknél. (Goodwin és Jamison, 1990; Grunze és mtsai, 2002, 2003, American Psychiatric Association, 2002; El-Mallakh és Karippot, 2002; Altshuler és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003; Gijsman és mtsai, 2004; Hadjipavlou és mtsai, 2004; Sachs és mtsai, 2004). Hipomániás/mániás fázisváltás hangulatstabilizátor együttes alkalmazása nélkül az esetek kb. harmadában-felében fordul elő, (SSRI készítményeknél két-háromszor ritkábban, mint triciklusos szerek esetén), lítiummal és egyéb hangulatstabilizátorral (lamotrigin, valproát, carbamazepin) való kombináció alkalmazásakor ennek esélye sokkal (kb. háromszor) kisebb (Henry és mtsai, 2001; Bottlender és mtsai, 2001; Gijsman és mtsai, 2004). Az antidepresszív farmakoterápia általános szempontjait illetően (a várhatóan hatékony szer kiválasztása, dozírozás, a klinikai kép alapján szükséges gyógyszerkombinációk, augmentálás, gyógyszerváltás, terápia-rezisztencia kérdése, mellékhatások és interakciók stb.) az unipoláris depressziók kezelésével kapcsolatos elvek itt is érvényesek, annak ismételt hangsúlyozásával, hogy az antidepresszívum bevezetésével párhuzamosan (vagy azt megelőzően) mindig hangulatstabilizátort is kell alkalmazni. Bipoláris I, bipoláris II és ciklotímiához társuló depresszióban antidepresszív monoterápia nem javasolt (Goodwin és Jamison, 1990; Ghaemi és mtsai, 2000; Bottlender és mtsai, 2001; Henry és mtsai, 2001; Benazzi, 2003 „A”; Faedda és mtsai, 2004; Sharma és mtsai, 2005). Ha a beteg az akut antidepresszív kezelés hatására remisszióba került, a bevált kombinációt a hangulatstabilizáló gyógyszer(ek) megtartásával (az antidepresszívum nagyon lassú, fokozatos csökkentésével) még több hétig vagy hónapig kell alkalmazni, fokozottan figyelve az esetleges (enyhe) hipomániás tünetekre. Ezek jelentkezése esetén az antidepresszívum azonnali elhagyása és a hangulatstabilizátor (átmeneti) megemlése, manifest hipomania/mánia esetén clonazepam vagy akár kis dózisú (atípusos) antipszichotikum átmeneti hozzáadása szükséges. Ugyanakkor, ha az antidepresszívum adását túl korán

szüntetjük meg, a beteg (ugyanabba) a depressziós epizódba visszaeshet, mivel a hangulatstabilizáló gyógyszer rövidtávon relatíve kevésbé hatékony és elsősorban az újabb epizódokat előzi meg (Goodwin és Jamison, 1990; Altshuler és mtsai, 2003).

A bipoláris depresszió antidepresszív farmakoterápiájának fenntartó fázisa általában rövidebb ideig tart, mint unipoláris depresszióban, és amikor a beteg az antidepresszívum teljes elhagyása után, a csak hangulatstabilizáló kezelés mellett is tünetmentes állapotban van, a depressziós epizód már lezajlott. Ezt követően a csak hangulatstabilizálókkal végzett terápia (profilaktikus kezelés) további célja, hogy a következő depressziós, ill. hipomániás/mániás epizódokat megelőzzük. Az antidepresszívumoknak önmagukban, monoterápiaként való alkalmazásuk során bipoláris betegségben hangulatstabilizáló hatásuk biztosan nincsen, és hosszútávon is gyakran provokálnak (hipo)mániás epizódokat vagy rapid ciklusú lefolyást, elsősorban nőknél (Goodwin és Jamison, 1990; Ghaemi és mtsai, 2000; Bottlender és mtsai, 2001; American Psychiatric Association, 2002; El-Mallakh és Karipput, 2002; Yildiz és Sachs, 2003; Gijsman és mtsai, 2004; Grunze és mtsai, 2002, 2004; Goodwin és mtsai, 2003; Hadjipavlou és mtsai, 2004; Sharma és mtsai, 2005).

2.2. Hangulatstabilizálók

A bipoláris depresszió kezelésében hangulatstabilizátort mindig alkalmazni kell, akár monoterápiaként (kevésbé súlyos bipoláris depresszióban) akár antidepresszívummal való kombinációban. A bipoláris betegség mániás epizódjának kezelésében és a profilaktikus terápiában a *lítium* „arany standard”-nak tekinthető, de kimutatták, hogy a lítiumnak antidepresszív hatása is van. Randomizált, kontrollált vizsgálatok szerint a lítium, és a *lamotrigin* (monoterápiaként is) a placebónál szignifikánsan hatékonyabb bipoláris depresszióban, és ha a beteg jól reagált antidepresszívumként az említett szerekre, az a jó profilaktikus hatás indikátora is lehet. A lítium kezelés (akár adjuváns formában is) kifejezetten ajánlott nagy szuicid rizikójú betegek esetében, mivel egy nagy anyagra kiterjedő vizsgálat szerint szignifikánsan csökkentette a szuicid kísérletek számát még a nonreszpondereknél is. További megerősítésre váró vizsgálatok szerint a *valproát* monoterápia hatékonynak bizonyult a bipoláris II betegek depressziós epizódjának kezelésében. A *carbamazepin*, de elsősorban a *gabapentin* és a *topiramát* akut antidepresszív hatása még kérdéses, és az előbbinek (a valproát-készítményekkel együtt) különösen a mániás fázisok kezelésében és a profilaktikus terápiában van jelentősége (Goodwin és Jamison, 1990; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Winsberg és mtsai, 2001; American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2002; Baldessarini és mtsai, 2003; Keck és McElroy, 2003; Yatham, 2004).

2.3. Antipszichotikumok

A klasszikus (nagy-potenciálú) antipszichotikumok (pl. haloperidol) biztosan nem rendelkeznek antidepresszív hatással, jelentőségük a bipoláris depresszió pszichotikus formáinak adjuváns terápiájában lehet. Ugyanakkor kontrollált, de még megerősítésre szoruló vizsgálatok szerint az olanzapin és quetiapin antidepresszív hatásának bizonyult a major depressziók akut és fenntartó kezelésében, de még ezen adatok alapján sem nevezhetők ezen készítmények antidepresszívumoknak (Ketter és mtsai, 2004; Berk és Dodd, 2005). Egy nemrég megjelent, több mint 800 bipoláris I depressziós betegről szóló, randomizált, kontrollált vizsgálatban az olanzapin szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál; az olanzapin-fluoxetin kombináció pedig még az olanzapin hatékonyságát is meghaladta (American Psychiatric Association, 2002; Tohen és mtsai, 2003). Mivel szemben a hagyományos (típusos) antipszichotikumokkal, több atípusos antipszichotikum (ziprazidon, risperidon, quetiapin, olanzapin) gyakran provokál hipomániát vagy mániát szkizofrén, szkizoaffektív és major depressziós betegeknél, ezen, valamint az egyéb hasonló

készítmények (amisulprid, aripiprazol, clozapin) a bipoláris depresszióban való esetleges antidepresszív hatékonysága további vizsgálatokat igényel (Rachid és mtsai, 2004; Berk és Dodd, 2005).

3. A bipoláris betegség mániás és hipomániás epizódjának akut és fenntartó gyógyszeres kezelése

3.1. Hangulatstabilizálók

Mániás és hipomániás epizód során a *hangulatstabilizáló* kezelés mindenképpen indokolt, részben a későbbi profilaktikus kezelés bevezetéseként, de elsősorban azért, mert az összes hangulatstabilizáló készítménynek (legkifejezettebben a lítiumnak és a valproát-készítményeknek) egyben antimániás hatásuk is van. Lítiumtól klasszikus, un. eufóriás mániában, valproáttól és carbamazepintől, kevert affektív epizód és diszfóriás mánia során várható jobb eredmény. Ilyen esetekben – mivel a beteg többnyire osztályos kezelésben részesül – a hangulatstabilizáló gyógyszert rövid idő alatt, a lehető legmagasabb terápiás dózistartományban kell beállítani. Mivel az antimániás hatás csak kb. 8-10 nap múlva jelentkezik, (a hipomániás epizódok kivételével) a motoros nyugtalanság és az egyéb magatartásbeli tünetek kontrollálása miatt gyakorlatilag minden esetben szükséges antipszichotikumok vagy nagy potenciálú benzodiazepinek (sokszor kombinált) együttadása is (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Grunze és mtsai, 2003; Curtin és Schultz, 2004; Ketter és mtsai, 2004; Berk és Dodd, 2005).

3.2. Antipszichotikumok

Az összes, a szkizofrénia kezelésében is hatékonyak bizonyult klasszikus (típusos) és új (atípusos) antipszichotikummal kapcsolatban ismételt bizonyított, hogy kifejezett akut, antimániás hatással rendelkeznek. A klasszikus antipszichotikumok közül a legtöbb randomizált, kontrollált vizsgálat a haloperidolról és a chlorpromazinról van, az atípusos készítmények közül az olanzapin, clozapin, risperidon, quetiapin antimániás hatását számos, a ziprazidon és az aripiprazol hasonló effektusát több randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2002; Ertugrul és Meltzer, 2003; Grunze és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003; Ketter és mtsai, 2004; Keck és mtsai, 2004; Lyseng-Williamson és Perry, 2004; Berk és Dodd, 2005). A nagy pszichomotoros nyugtalansággal, hetero- vagy autoagresszivitással járó állapotokban, ill. pszichotikus mániában mindenképpen antipszichotikus kezelés szükséges, és többnyire napi 1-3 alkalommal történő parenterális adagolás, vagy 2-4 napi kiürüléssel járó (un. akutard-típusú) depot injekciós készítmény alkalmazása célszerű. Nem pszichotikus (klasszikus vagy eufóriás) mániában magas dózisú hangulatstabilizáló/antimánás szer és clonazepam kombinációja ajánlott, de szükség esetén itt sem nélkülözhetők az antipszichotikumok. Tekintettel arra, hogy a bipoláris betegek különösen érzékenyek a hagyományos (típusos) antipszichotikumok extrapiramidális mellékhatásaira (beleértve a későn jelentkező, de gyakran irreverzibilis tardív diszkinéziát is), ilyen esetekben az új, atípusos antipszichotikumok preferálandók, és csak ezek elégtelen hatása esetén válasszuk a klasszikus készítményeket. Az atípusos antipszichotikumoknak a típusos szerekekkel szembeni másik nagy előnyük, hogy nem indukálnak depressziós fázisváltást, amely a hagyományos antipszichotikumokkal történő kezelés esetén még a leg gondosabb terápievezetés mellett is gyakran fordul elő (American Psychiatric Association, 2002; Ertugrul és Meltzer, 2003; Grunze és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003; Ketter és mtsai, 2004).

Amennyiben a mániás (hipomániás) beteg állapota jól kontrollált és stabil, az antipszichotikum adagját lassan, fokozatosan csökkenteni kell, ügyelve arra, hogy ne túlságosan korán csökkentsük/szüntessük meg ezen szereket, ilyenkor ugyanis a beteg a még

le nem zajlott mániás fázis tüneteinek gyors kiújulását mutatja. Ideális esetben a beteg kezelésének 2-4 hónapjában az antipszichotikus kezelés már megszüntethető, ilyenkor a beteg már csak hangulatstabilizáló gyógyszert (vagy gyógyszereket) szed (American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003).

3.3. Benzodiazepinek

Több mint fél tucat randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyítja, hogy a *clonazepam* akut, antimániás hatékonysága szignifikánsan jobb, mint a placeboé és megegyezik a haloperidol és lítium ilyen jelleg hatásaival, de a lorazepamnak klinikailag jelentős antimániás hatása nincsen. A mindennapi gyakorlatban sokszor az említett gyógyszer-csoportok egy-egy tagjának kombinációja (pl. hangulatstabilizáló + antipszichotikum + clonazepam szükséges. Hipomániában lehetőleg kerüljük az antipszichotikumokat és csak akkor használjuk őket, ha a hangulatstabilizáló adagjának optimalizálása (emelése) és a clonazepam vagy egyéb benzodiazepin (pl. alprazolam) bevezetése eredménytelen volt. A mániás epizód tüneteinek javulásával párhuzamosan a benzodiazepinek adagja is fokozatosan csökkentendő, ill. elhagyandó. Bipoláris beteg depressziós epizódjának kezelésében, különösen a szorongással, agitációval és inszomniával járó esetekben célszerű (átmenetileg) benzodiazepineket is alkalmazni. A nagypotenciálú benzodiazepineknek jelentős szerepük van a bipoláris betegeknek gyakran észlelhető komorbid szorongásos betegségek kezelésében is; ilyenkor a hangulatstabilizáló terápia mellett ezen szereket is hosszútávon kell alkalmazni a szorongásos betegségekre vonatkozó terápiás irányelvek szerint (American Psychiatric Association, 2000; Grunze és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003; Curtin és Schultz, 2004).

4. A bipoláris betegség kevert epizódjainak gyógyszeres kezelése

Kevert affektív epizód esetén (amikor a beteg egyszerre meríti ki a mánia és a major depresszió diagnosztikai kritériumait), valamint *diszfóriás mániában* (amikor a betegnél a definitív mániás állapoton belül 2-4 major depressziós tünet is fennáll), a lítium kevésbé hatékony. Ilyenkor célszerű valproátot, carbamazepint vagy egyéb antiepileptikumot alkalmazni, gyakran (atípusos) antipszichotikumokkal és clonazepammal vagy alprazolammal együtt. Kevert affektív epizód és diszfóriás mánia esetén különösen nem ajánlott a típusos antipszichotikumok alkalmazása, mert igen könnyen depressziót, esetleg rapid ciklusú lefolyást provokálhatunk (Montgomery és mtsai, 1995; Ghaemi és mtsai, 2000; Gonzalez-Pinto és mtsai, 2001; American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003). Még megerősítésre váró, néhány esetismertetésben az antimániás gyógyszerelés adjuválása kis dózisú SSRI készítménnyel gyors és markáns javulást eredményezett diszfóriás mániában (Rihmer és mtsai, 1998; Kiss és mtsai, 1999).

Kevert depressziós epizód esetén (major depresszió + 2 vagy több hipomániás tünet) az antidepresszív monoterápia (a hipomániás tünetek fokozása révén) gyakran rontja a klinikai állapotot. Ilyenkor a pszichomotoros nyugtalanság kialakulása/fokozódása, esetleg agresszív, impulzív megnyilvánulások (szuicidalitás), valamint hipomániás/mániás fázisváltás esélye is sokkal nagyobb. Ezen betegeknek az antidepresszív kezeléssel egy időben (vagy pár nappal azelőtt) hangulatstabilizáló, esetleg kis dózisú (atípusos) antipszichotikus gyógyszeres kezelést kell elkezdeni (Montgomery és mtsai, 1995; Bottlender és mtsai, 2001, 2004; Henry és mtsai, 2001; Benazzi, 2003 „A”, 2005; Akiskal és mtsai, 2005; Sharma és mtsai, 2005).

5. A bipoláris betegség profilaktikus gyógyszeres kezelése

Mivel a bipoláris betegség az esetek döntő többségében visszatérően, de előre pontosan meg nem jósolható epizódokban zajlik, általában (korai kezdet, familiáris esetekben mindig) hosszú távú profilaktikus kezelés javasolt.

A bipoláris betegség profilaktikus kezelésében a *lítium* volt az első hatékony szer, és a széleskörű alkalmazása során eltelt több mint 50 év alatt számos randomizált, kontrollált és számtalan nyílt vizsgálat eredménye szerint a bipoláris I és bipoláris II betegségben észlelhető profilaktikus hatékonysága ismételt bizonyítást nyert. Bár a lítium mind a depressziós, mind a (hipo)mániás epizódok profilaxisában szignifikánsan hatékonyabb, mint a placebo, a mániás fázisok profilaxisát illetően az effektivitás nagyobb. Ugyanakkor a bipoláris betegek kb. 35-40 százaléka nem, vagy csak részlegesen reagál a profilaktikus lítium kezelésre. A lítium jó profilaktikus hatásának prediktorai: bipoláris betegségre pozitív családi anamnézis (főleg, ha az illető rokon jól reagált a lítiumra), korai betegségkezdés, mania-depresszió intervallum típusú ciklusok, teljes remisszió az aktuális epizódok között, eufóriás mania és típusos (gátolt) depresszió az előzményben, komorbid pszichiátriai betegségek hiánya. Ugyanakkor a bipoláris betegség vonatkozásában negatív családi anamnézis, diszfóriás ill. pszichotikus mania, depresszió-mánia intervallum típusú ciklusok, rapid ciklusú lefolyás (évente 4 vagy több affektív epizód), komorbid szorongásos és alkohol/drog-betegség, valamint személyiségzavar esetén a profilaktikus lítium hatás gyengébb (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2002; Goodwin és Geddes, 2003; Goodwin és mtsai, 2003; Grof, 2003; Grof és mtsai, 2003; Keck és McElroy, 2003; Geddes és mtsai, 2004; Grunze és mtsai, 2004).

A lítium mellett a *lamotrigin* (eredetileg csak antiepileptikum) az a gyógyszer, amelyről randomizált, kontrollált vizsgálatok bizonyítják, hogy profilaktikus hatékonysága lényegesen meghaladja a placeboét, és legalábbis statisztikai értelemben egyenértékű a lítiuméval. Míg a lítium elsősorban a mániás epizódok profilaxisában hatékony, a lamotrigin a depressziós epizódok kivédését illetően még a lítiumnál is hatékonyabb. A profilaktikus értelemben vett lamotrigin-responderekre jellemző a családi és egyéni anamnézisben szereplő komorbid szorongásos és alkohol/drog betegség, bipoláris II diagnózis, atípusos depressziós tünetek, fluktuáló, gyakran rapid ciklusú lefolyás és a megelőzően lítiumra mutatott kedvezőtlen klinikai válasz (American Psychiatric Association, 2002; Calabrese és mtsai, 2003; Goodwin és mtsai, 2003; Grof, 2003; Keck és McElroy, 2003; Goodwin és mtsai, 2004; Grunze és mtsai, 2004).

Számos nyílt, hosszú távú és részben randomizált, kontrollált vizsgálat szerint a *valproát-készítmények* szintén igen hatékonyak a bipoláris betegség mind mániás, mind depressziós epizódjainak profilaxisában, egyes közlemények szerint elsősorban a rapid ciklusú és a megelőzően diszfóriás vagy pszichotikus mániával kezelt betegeknél (American Psychiatric Association, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Grof, 2003; Keck és McElroy, 2003; Grunze és mtsai, 2004). Egy randomizált, kontrollált, 18 hónapig tartó vizsgálat szerint az *olanzapin* lényegesen fokozza a lítium és a valproát profilaktikus hatását bipoláris I betegségben (Tohen és mtsai, 2004).

Az antiepileptikumok közül a bipoláris betegség kezelésében elsőként bevezetett *carbamazepinről* szintén több kontrollált és nyílt, hosszú távú vizsgálat igazolta, hogy hatékony a bipoláris betegség profilaxisában. Elsősorban az atípusos, bipoláris II diagnózisú, gyakran pszichotikus tünetekkel és komorbid pszichiátriai betegségekkel jellemzett páciensek reagálnak jól carbamazepinre, bár a responderek aránya a lítiummal kezeltékhez képest alacsonyabb (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Grof, 2003; Hartong és mtsai, 2004; Grunze és mtsai, 2004).

Bár ideális esetben a beteg jól reagál, és nem esik vissza a fenti készítmények valamelyikére történt beállítás mellett, sokszor a klinikai válasz elégtelen vagy részleges, és két hangulatstabilizáló szer kombinációjára (pl. lítium + antiepileptikum) van szükség. A lítiumra nem, vagy csak részlegesen reagáló betegeknél (ha non-compliance kizárható és a szérumban a lítium szintek a terápiás tartomány felső határán vannak) célszerű egy másik készítményre váltani. Ugyanakkor, ha a bipoláris beteg egyéni vagy családi anamnézisében szuicid kísérlet

szerepel, ill. egyéb szuicid rizikófaktor áll fenn, a lítium öngyilkosság-prevenációs hatásának ismeretében érdemes a lítiumot megtartani és mellé egy másik hangulatstabilizálót beállítani (Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer és Kiss, 2002; American Psychiatric Association, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Grunze és mtsai, 2004).

Néhány kontrollált, de még megismétlésre szoruló vizsgálat szerint több atípusos antipszichotikumnak (*olanzapin, quetiapin és clozapin*) hosszú távú hangulatstabilizáló, vagyis fázisprofilaktikus hatása is lehet bipoláris betegségben (Zarate és mtsai, 1995; Keck és McElroy, 2003; Ketter és mtsai, 2004; Berk és Dodd, 2005).

Nem kontrollált, de kompetens klinikai vélemény szerint a bipoláris betegek egy kis alcsoportja, ahol a betegség aktív szakában pszichotikus manifesztációk, az epizódok lezajlása után reziduális tünetek és komorbid alkohol/drog abúzus (dependencia) észlelhető, jól reagálnak hosszú távú olanzapin, clozapin és risperidon kezelésre (Grof, 2003).

Ha a profilaktikus kezelésben részesülő bipoláris betegnél mégis „áttöréses” hipománia, mánia vagy depresszió alakul ki, az első teendő a gyógyszeres kezelés pontos betartásának ellenőrzése (a visszaesések leggyakoribb oka a gyógyszer-kihagyás!), ill. az addig alkalmazott dózisok „optimalizálása”, a megfelelő irányból ható készítmény (antimániás vagy antidepresszív szer) rövid távú alkalmazása.

A rapid ciklusú bipoláris betegség (évente 4 vagy több affektív epizód), amely gyakrabban fordul elő nőknél és bipoláris II diagnózis esetén, az összes bipoláris beteg 10-20 százalékában fordul elő. Sokszor a hangulatstabilizáló kezelés nélkül végzett antidepresszív farmakoterápia következménye, de ismerünk spontán rapid ciklusú lefolyást is, ez elsősorban 40 év feletti nőknél észlelhető, ahol gyakran szubklinikus hipotireózis is kimutatható (Goodwin és Jamison, 1990; Akiskal, 2002; Yildiz és Sachs, 2003). A rapid ciklusú bipoláris zavar gyengébben reagál lítiumra, és jobban antiepileptikumokra, gyakran viszont a lítium és egy antiepileptikum kombinált alkalmazása eredményes. Rapid ciklusú betegnél semmiképpen ne alkalmazzunk antidepresszívumot, különösen monoterápia formájában nem. Ha hangulatstabilizáló kezelés mellett jelentkeznek a rapid ciklusok, és a beteg antidepresszívumot is szed, utóbbit feltétlenül állítsuk le. Szubklinikus vagy manifeszta hipotireózis esetén pajzsmirigy-készítményekkel történő szupplementáció indikált az egyidejűleg alkalmazott egy vagy két hangulatstabilizáló gyógyszer mellett. Néha három hangulatstabilizáló együttes alkalmazása hoz eredményt, és újabb, részben kontrollált megfigyelések szerint egyedi esetekben atípusos antipszichotikumoktól (olanzapin, quetiapin, clozapin) akár monoterápia, akár hangulatstabilizálókkal való kombinációban láthatunk jó eredményt. Kis beteganyagban végzett kontrollált vizsgálatok szerint *calcium-csatorna gátlók* (nimodipin, verapamil) is hatékonyak lehetnek (Goodwin és Jamison, 1990; Zarate és mtsai, 1996; American Psychiatric Association, 2002; Vieta és mtsai, 2002; Goodwin és mtsai, 2003; Grunze és mtsai, 2004; Berk és Dodd, 2005). A bipoláris betegség kezelésében használatos hangulatstabilizátorokat az 1. táblázatban tüntettük fel, míg a depressziós és mániás epizódok kezelésének algoritmusai az 1. és 2. ábrán láthatók. Az *egyéb újabb antiepileptikumoknak* (gabapentin, tiagabin, topiramát stb.) a bipoláris betegség profilaktikus kezelésében betöltendő esetleges szerepét még további vizsgálatoknak kell tisztázni (Keck és McElroy, 2003; Yatham, 2004).

6. A bipoláris betegség kezelésének speciális vonatkozásai

6.1. Gyógyszermellékhatások, interakciók és kontraindikációk

Mint láhattuk, a bipoláris betegség depressziós, mániás és kevert állapotainak kezelésében (legalábbis a terápia akut szakában) szinte sohasem nélkülözhető a kombinált kezelés. A terápia szempontjából releváns gyógyszerek (bár nem mentesek a mellékhatásoktól) önmagukban veszélytelenek és egymással biztonságosan kombinálhatók. *Lítium* alkalmazása esetén a megfelelő szérumszint elérésére és az esetleges intoxikációra kell ügyelni, a

lamotrigin beállítása a ritka, de nem veszélytelen bőrgyógyászati mellékhatás miatt nagyon óvatosan történjen (kis induló dózis és lassú emelés). Vegyük figyelembe, hogy a carbamazepin enzim-induktor, tehát a vele együtt alkalmazott egyéb gyógyszerek lebontását fokozva azok szérumszintjét csökkenti. A lítium bármelyik „antikonvulzív” hangulatstabilizálóval biztonságosan kombinálható; a carbamazepin csökkenti, a valproát (amely a legtöbb antidepresszívumhoz hasonlóan enzim gátló) emeli a lamotrigin szérumszintjét. Az összes hangulatstabilizátor és antipszichotikum biztonságosan kombinálható egymással és antidepresszívumokkal is, bár néhány SSRI és a clozapin együttes adása esetén az utóbbi szérumszintje megemelkedhet. Több, szerotonerg hatású készítmény (többnyire felesleges) kombinációja esetén ritkán az ún. szerotonin-szindróma tünetei jelentkezhetnek (hányinger, hányás, hasmenés, hidegrázás, tremor, hiperreflexia, profúz izzadás, hiperpirexia, mozgáskoordinációs zavarok, ingadozó, többnyire magas vérnyomás, tudatzavar). Kezelése: az adott gyógyszerek azonnali elhagyása, tüneti terápia (folyadékpótlás, lázcsillapítás) valamint szerotonin-antagonisták (ciproheptadin, chlorpromazin) alkalmazása. (Lane és Baldwin, 1997; Rihmer és Pestaloty, 2003).

Profilaktikus lítium kezelés során a leggyakoribb mellékhatás az esetek kb. egyharmadában jelentkező lényeges testsúlygyarapodás; ritkábban hipotireózis, nagyon ritkán diabetes insipidus alakulhat ki. Lítium „indukálta” hipotireózis leggyakrabban 40 év feletti nőknél észlelhető, gyakran rapid ciklusú lefolyást és megmagyarázhatatlan visszaesést okozva, ezért a hosszú távú lítium kezelés során a pajzsmirigy funkciókat időszakosan (visszaesés esetén azonnal) ellenőrizni kell. Ha a beteg egyébként jól reagált lítiumra, a szert semmiképpen nem szabad elhagyni, a kialakult hipotireózis könnyen kezelhető hozzáadott T-3 vagy T-4 készítményekkel. A hosszú távú (atípusos) antipszichotikus kezelésben részesülő betegek egy részénél szintén a testsúlynövekedés okoz legtöbbször gondot, ilyen kezelés során a vérképet és a vércukrot is rendszeresen kell ellenőrizni (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2002, 2003, 2004; Calabrese és mtsai, 2003; Goodwin és Geddes, 2003; Rihmer és Pestaloty, 2001, 2003; Bowden és mtsai, 2004; Yatham, 2004). Depot-antipszichotikumot bipoláris betegnek csak nagyon indokolt esetben és mindig egyedi megítélés alapján, szoros követés mellett indikálunk. Nagyon fontos alapelve, hogy a kombinációk beállításánál fokozott figyelemmel kell követni a beteg állapotának alakulását, és gondoljunk a lehetséges interakciókra, valamint hatástalanság vagy kifejezett mellékhatások esetén a gyors vagy lassú metabolizmus lehetőségére is.

Az antidepresszívumok és antipszichotikumok és az egyéb pszichotróp szerek abszolút ellenjavallata az adott készítményre vonatkozó allergiás reakció; a relatív ellenjavallatokat a súlyos mellékhatások képezik. Lítium kezelés súlyos vese és pajzsmirigy betegségben, antiepileptikumok adása előrehaladott májbetegségekben és vérképzőrendszeri zavarokban kontraindikált. Enyhén beszűkült (és nem fokozatosan romló) vesefunkciók esetén, ha a beteg jól reagált, vagy várhatóan kedvező választ ad a lítium terápiára, a kezelést nem célszerű mellőzni; ilyenkor a kívánt szérumszint kisebb lítium adagokkal érhető el. Ugyanez vonatkozik a gyógyszerekkel jól kontrollálható pajzsmirigybetegségekre is: ha a beteg jól reagált lítium terápiára, a közben esetlegesen kialakult pajzsmirigybetegséget a megfelelő irányú szupplementációval eredményesen lehet kezelni a lítium elhagyása nélkül is.

6.2. Antidepresszív kezelés és szuicídium

A súlyos (hospitalizált), de tartós kezelésben nem részesülő bipoláris betegek 15-19 %-a öngyilkosságban hal meg, és az öngyilkosok 65-75 %-a (többnyire nem kezelt) bipoláris vagy unipoláris major depresszióban szenved halála idején. Az összes pszichiátriai betegség közül a bipoláris zavar esetében a legnagyobb az öngyilkosság rizikója (Goodwin és Jamison, 1990; Rihmer és Kiss, 2002; Rihmer és Angst, 2004). Bizonyított, hogy az unipoláris depresszióhoz hasonlóan, a bipoláris betegség eredményes akut és hosszú távú kezelése (elsősorban a lítium

terápia) lényegesen csökkenti a további öngyilkossági kísérletek és a befejezett szuicídiumok számát (Goodwin és Jamison, 1990; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer és Kiss, 2002; Baldessarini és mtsai, 2003). Kétségtelen ugyanakkor, hogy miközben evidenciának számít, hogy a súlyos, szuicidális depressziós betegeknek az antidepresszív farmakoterápia hatására bekövetkező javulással párhuzamosan csökken és megszűnik a szuicid készlettség (Goodwin és Jamison, 1990; Beasley és mtsai, 1991; Montgomery és mtsai, 1995; Rihmer és Kiss, 2002), az unipoláris major depresszióban végzett randomizált, placebo-kontrollált gyógyszervizsgálatok szerint az ilyen vizsgálatokban egyébként igen ritkán előforduló szuicídiumok a placebót kapó betegekhez képest (nem szignifikánsan) gyakrabban lépnek fel az aktív készítményt szedők között. Kahn és mtsai (2003) kilenc, az FDA-hoz benyújtott randomizált, kontrollált vizsgálat (össz-betegszám: 48277) adatait elemezve azt találta, hogy az SSRI-t, egyéb antidepresszívumokat és a placebót kapó betegek között az évente elkövetett befejezett öngyilkosságok aránya 0.58, 0.76 és 0.45 % volt (a három csoport közötti különbség matematikailag nem szignifikáns). Annak ellenére, hogy Kahn és mtsai (2003) elemzésében csak unipoláris major depresszióról szóló vizsgálatok szerepeltek (bipoláris zavarban ilyen jellegű vizsgálatok még nem elérhetők), az eredmények minden bizonnyal a bipoláris betegség depressziós fázisára is érvényesek, mivel a depressziós epizódokat illetően az antidepresszív terápiára adott válasz hasonló arányú bipoláris és unipoláris depresszióban (Goodwin és Jamison, 1990; Grunze és mtsai, 2002; Gijssman és mtsai, 2004). Az antidepresszívumok jól dokumentáltak, és a betegek döntő többségénél jelentkező szuicid-prevenációs hatása mellett van tehát egy kis létszámú alcsoport, ahol a gyógyszer rontja a gyógyítani kívánt állapotot. Még megerősítésre szolgáló, legújabb adatok szerint az a csekély szubpopuláció, ahol ez a jelenség felléphet a fel nem ismert és unipoláris depresszióként (tehát hangulatstabilizáló nélkül) kezelt bipoláris depressziós betegek közül kerül ki, mivel bipoláris depresszióban a hangulatstabilizátor nélkül végzett antidepresszív farmakoterápia (elsősorban fiatal és gyermekkorban) gyakran provokál agitált depressziót, ill. depressziós kevert állapotot és ezzel növeli a szuicid rizikót (Ghaemi és mtsai, 2000; Benazzi, 2003 „A”, 2005; Faedda és mtsai, 2004; Akiskal és mtsai, 2005). Ugyanakkor az utóbbi 30 évben angol nyelven publikált összes közlemény adatait összesített elemzés szerint a hosszú távú lítium kezelésben nem részesülő bipoláris betegekhez képest a tartós lítium terápia szignifikánsan (közel tizedére) csökkenti a szuicid kísérletek és a befejezett szuicídiumok arányát, még a lítiumra részlegesen reszponder vagy non-reszponder betegeknek is (Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Baldessarini és mtsai, 2003).

6.3. A bipoláris betegség kezelése gyermek és serdülőkorban

A bipoláris betegség (I és II típus együttesen) élettartam-prevalenciája a 14-18 éves populációban 1.8-2.1 %, és az első klinikai manifesztáció az esetek többségében disztímiás, depresszív, szorongásos esetleg figyelemhiányos-hiperaktív (és csak viszonylag ritkán típusos mániás) tünettann formájában jelentkezik, emiatt ezek a gyermekek gyakran antidepresszív vagy pszichostimuláns kezelésben részesülnek. A hangulatstabilizáló nélkül alkalmazott antidepresszívumok viszont nagyon gyakran hipomániás/mániás vagy kevert állapotot provokálnak, ez utóbbi viszont lényegesen fokozza a szuicid rizikót (Park és Goodyer, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Faedda és mtsai, 2004; Benazzi, 2005; Rihmer és Angst, 2005). Az SSRI készítmények hatékonyak gyermekkori bipoláris depresszióban (Park és Goodyer, 2000; Faedda és mtsai, 2004), de a gyakori mániás „átcsapás”. Az antidepresszívumok destabilizáló hatása miatt a gyógyszeres kezelés legfontosabb része a hangulatstabilizáló terápia. Figyelemhiányos-hiperaktivitás zavarban (ADHD) nagyon fontos, hogy figyeljünk az ilyenkor gyakran jelenlévő komorbid bipoláris betegségekre is, ellenkező esetben az ADHD-ban igen hatékony amfetamin terápia mániás epizódokat és rapid ciklusú lefolyást indukálhat. Gyermekkori bipoláris depresszióban családterápiás elemeket is magába

foglaló specifikus pszichoterápiákat mindenképpen alkalmazni kell, súlyos major depresszióban hangulatstabilizálókkal és antidepresszívumokkal együtt, és az extrém súlyos, közvetlen szuicid veszéllyel járó esetekben hospitalizáció és ECT is indikált (Park és Goodyer, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Kent és Craddock, 2003).

A gyermekkori depresszió gyógyszeres kezelése során megjelenő szuicid magatartást vizsgálva Whitthington és mtsai (2004) elemezték az összes, közölt és nem közölt randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit. Az összesen 2262, 6 és 18 év közötti major depresszióban szenvedő gyermek közül az aktív kezelésben részesülők 4.7 %-ánál, míg a placebót kapók 2.4 %-ánál észleltek szuicid fantáziákat, szándékot vagy kísérletet, de egyetlen egy beteg sem követett el befejezett öngyilkosságot. Az antidepresszívumok tehát gyermekkorban is jelentősen javítják a depressziót és csökkentik a szuicid rizikót a betegek többségénél, ugyanakkor egy kis, vulnérabilis al csoportban (elsősorban a későbbiekben bipolárisra váló, vagy kevert tüneteket mutató betegeknél) agitációt, nyugtalanságot, diszfóriát, mániás-depressziós kevert állapotot, ill. hipomániás epizódokat okozhatnak, növelve ezzel a szuicid rizikót (Ghaemi és mtsai, 2000; Montgomery és mtsai, 2000; Park és Goodyer, 2000; Benazzi, 2003 „A”, 2005; Faedda és mtsai, 2004; Pomerantz, 2004; Akiskal és mtsai, 2005). Mivel a bipoláris betegség fiatalabb korban kezdődik, mint az unipoláris depresszió, a gyermekkori major depressziók jelentős része potenciálisan bipoláris, amelynek jó klinikai markere a szülőknél esetlegesen előforduló bipoláris betegség. (Goodwin és Jamison, 1990; Faedda és mtsai, 2004; Akiskal és mtsai, 2005). Ilyen esetekben az antidepresszívumot mindig hangulatstabilizáló gyógyszerekkel együtt (vagy azok bevezetése után), ill. szükség esetén anxiolitikumokkal kombinálva kell alkalmazni, és a betegek állapotának alakulására a szülők bevonásával különös figyelmet kell fordítani (Montgomery és mtsai, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Pomerantz, 2004; Benazzi, 2005; Akiskal és mtsai, 2005).

6.4. A bipoláris betegség kezelése terhesség és szoptatás alatt

Terhesség és szoptatás alatt a nők jelentős hányadában észlelhető rövidebb-hosszabb ideig tartó hangulatzavar, gyakran bipoláris betegség. Bipoláris depresszióban az antidepresszív farmakoterápia sokszor nem kerülhető el, és speciális megfontolásokat igényel. A terhesség alatti gyógyszeres terápia lehetséges következményei: 1. teratogenitás, 2. perinatális szindrómák, 3. posztnatális fejlődési és magatartási következmények. Szemben a hangulatstabilizálókkal, a triciklusos és SSRI antidepresszívumok és a hagyományos, nagypotenciálú antipszichotikumok az eddig rendelkezésre álló adatok szerint nem növelik szignifikánsan a fejlődési rendellenességek és a koraszülések gyakoriságát, de néhány esetben kisebb születési súlyról, a csecsemőnél jelentkező enyhe megvonási tünetekről számoltak be. Több éves követéses vizsgálatok során az intrauterin időszakban SSRI expozíciónak kitett gyermekek fejlődése nem mutatott eltérést a kontroll társaikhoz képest. Mivel hosszabb távú (10-20 éves) követéses vizsgálatok még nincsenek, így kérdéses, hogy a döntően fiatal felnőtt korban kezdődő affektív és szorongásos betegségek előfordulási gyakoriságára a magzati korban (különösen az első hetekben) átélt antidepresszívum vagy antipszichotikum expozíció milyen hatással van. A lítium kardiovaszkuláris fejlődési zavart (Ebstein-anomália) okozó hatása sokkal ritkább, mint régebben hitték, a carbamazepin kb.1 %, a valproát-származékok kb. 3-5 %-ban okoznak velőcsőzáródási anomáliákat.

A terhesség alatt jelentkező bipoláris depresszió kezelésére enyhébb (nem szuicidális) esetekben elsősorban célzott pszichoterápia javasolt, téli depresszióban fényterápia, nem komplikált terhességben esetleg részleges alvás megvonás (figyelembe véve az alvás megvonás napján néha jelentkező szimpatikotóniát, extrém ritkán uterus kontrakciókat) is alkalmazható. Súlyos esetekben a terhesség alatt is nagy biztonsággal kivitelezhető ECT is szükséges lehet (Rihmer és Pestalicy, 2001; American Psychiatric Association, 2002; Szádóczky és Németh,

2002 „A”, 2002 „B”; Weissman és mtsai, 2004). Amennyiben ismert, és hangulatstabilizátorra beállított bipoláris betegnél tervezett graviditásról van szó, a terhesség első 1-2 hónapjában lehetőség szerint kerüljünk minden pszichotróp szert, ill. a terhességet megelőző időszakban nagyon lassan (akár 6-8 hét alatt) építsük le az addig alkalmazott hangulatstabilizátorokat, mert a visszaesés esélye a gyors leállásnál sokkal nagyobb. Ha a beteg hangulatstabilizátor (főleg lítium) szedése mellett esett teherbe, ez sem jelent feltétlenül indikációt annak megszakítására, bár antiepileptikumok szedése esetén a fejlődési rendellenességek kockázata az átlagosnál nagyobb (Viguera és mtsai, 2000; American Psychiatric Association, 2002; Szádóczky és Németh, 2002 „A”; Grunze és mtsai, 2004).

A bipoláris betegség kezelésében használatos gyógyszerek többnyire megjelennek az anyatejben, de szerencsére igen alacsony koncentrációban. A triciklusos antidepresszívumokkal, SSRI készítményekkel és a moclobemiddel, valamint egyes antipszichotikumokkal kapcsolatos vizsgálatokban a csecsemőben mérhető szérumszintek az anyai szérum koncentráció 1-6 %-ának felelnek meg, vagy ki sem mutathatók. A relatíve legmagasabb koncentráció az anyatej első cseppjeiben és az utolsó frakciójában mutatható ki. A lítium és a carbamazepin viszonylag magas (40-60%), a valproát relatíve kisebb (5-10%) koncentrációban jelenik meg az anyatejben, ezért ilyen gyógyszereket szedő anya esetében (ha a nagy visszaesési rizikó miatt az említett szerek még néhány hónapra sem hagyhatók ki) a szoptatást célszerű mellőzni. Mániás epizód jelentkezése esetén a minél hamarabb elkezdett, és az adott szituációt (gesztációs kor, szoptatás ténye vagy hiánya, családi helyzet stb.) messzemenően figyelembe vevő kezelési stratégia kidolgozása szükséges (antipszichotikus/hangulatstabilizáló kezelés, rövid hospitalizáció vagy nappali kórházi ellátás stb.). Ha antipszichotikus terápia szükséges, válasszuk a hagyományos, nagy-potenciálú szereket (pl. haloperidol), mert ezen készítmények teratogén hatással nem rendelkeznek, egyébként a benzodiazepinek ilyen jellegű hatása is rendkívül csekély (American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2002; Szádóczky és Németh, 2002 „A”, 2002 „B”; Goodwin és mtsai, 2003; Weissman és mtsai, 2004). Általános alapelvként kimondható, hogy a terhes és szoptató anya bipoláris betegségének kezelését mindig a kockázatok és előnyök gondos mérlegelése után, messzemenően individuálisan, a családtagok bevonásával és fokozott ellenőrzés mellett kell végezni.

6.5. A bipoláris betegség kezelése idős korban

A bipoláris betegség incidenciája és prevalenciája idős korban csökken. Idős korú bipoláris betegek gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének irányelvei nagy részben megegyeznek az eddig tárgyaltakkal, de ilyen esetekben a következő speciális szempontokra kell figyelemmel lenni.

1. Idős korban is a hangulatstabilizátorok képezik a bipoláris betegség kezelésének tengelyét.
2. Ha nem kerülhető el az antidepresszív farmakoterápia, idős korban kerüljük a tri- vagy tetraciklusos készítményeket, és előnyösebb mellékhatás-profiljuk miatt válasszunk új generációs (SSRI, SSRE, SNRI, RIMA és kettős hatású) szereket, esetleg részleges alvásmegvonást.
3. Idős betegeknek az antidepresszívumra adott terápiás válasz lassabban alakul ki, és sokszor kisebb dózisok is elégségesek. Mivel idős korban a vese lítium kiválasztó képessége csökken, a szokványosnál kisebb adagokat kell alkalmazni. Ha a beteg már évtizedek óta szedi a lítiumot, 60 éves kor felett gyakoribb szérumszint ellenőrzések és a dózis csökkentése szükséges.
4. Mániás vagy hipomániás epizód esetén először a hangulatstabilizáló adagját emeljük (mivel ezen készítményeknek antimániás hatásuk is van), súlyosabb esetekben clonazepam vagy atípusos antipszichotikumok adása is szóba jön.

5. A többnyire mindig jelenlévő komorbid testi betegségekre, ill. az azokra alkalmazott gyógyszerekkel való interakciókra figyelemmel kell lenni.
6. Farmakoterápia-rezisztens, ill. súlyos, szuicid veszéllyel járó depressziós esetekben az alátásban és relaxációban végzett ECT-t is mérlegelni kell.
7. Idős bipoláris beteg kezelése során különös figyelmet kell fordítani a gondozásra és a kellő szociális támogatás megszervezésére (Goodwin és Jamison, 1990; American Psychiatric Association, 2002; Grunze és mtsai, 2002, 2003, 2004; Johnson és mtsai, 2003; Goodwin, 2003; Rihmer és Pestaliy, 2003). Nagyon fontos, hogy az idős bipoláris beteg depressziós epizódját ne tévesszük össze az időskori demenciával; az időskori major depresszió ugyanis gyakran pseudodemenciával jár.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A remisszióba került bipoláris betegnél az akut fázis terápiájában bevált kezelést a korai visszaesés megelőzése végett még egy ideig folytatni kell. Ezen időtartam hossza általánosságban nem adható meg, leginkább attól függ, hogy a beteg a depressziós vagy mániás fázisának korai vagy relatíve késői szakában került-e kezelésbe és hogy az adott epizód terápiája során észleltünk-e az ellenkező fázisba való átváltásra utaló gyanújeleket. Ha túl korán abbahagyjuk az antidepresszív vagy antimániás farmakoterápiát, a beteg a még le nem zajlott (tehát ugyanazon) depressziós vagy mániás epizódba visszaesik. Az akut epizód kezelése során beállított hangulatstabilizátor megtartása mellett az antidepresszív és antimániás szerek fokozatos csökkentésével hetek, de többnyire hónapok alatt elérhető, hogy a beteg csak a hangulatstabilizáló gyógyszert (esetleg este altatót) szedjen. Bipoláris betegségben a depressziós és mániás fázisok ismétlődése olyan nagy, hogy gyakorlatilag minden esetben javasolt a hosszú távú (profilaktikus) kezelés. Ritka esetekben (reális betegségtudat, ill. a beteg és családtagjainak kiváló együttműködése) mellőzhető a profilaktikus gyógyszeres kezelés, azzal a megszorítással, hogy az esetleges újabb epizódok prodromális tünetei esetén azonnali kontaktusfelvétel szükséges a terápia minél korábbi megkezdése végett.

Mivel az első vagy második affektív epizód után a betegek sem hiszik el mindig, hogy a bipoláris zavar nagyon nagy visszatérési hajlamot mutat, magyarázzuk el részletesen a betegség kezelés nélküli spontán lefolyását és szövődményeit, ügyelve arra, hogy ne fessünk túlzottan pesszimista képet a jövőről, és azt is el kell mondani, hogy a szakszerű kezelés a szövődmények esélyét a minimálisra csökkenti.

A hosszú távú kezelés során, a terápia akut szakában esetlegesen alkalmazott kiegészítő anxiolitikumokat és altatókat célszerű fokozatos csökkentés után elhagyni, (ezt többnyire a betegek maguk is igénylik) és a gyógyszeres kezelést monoterápia formájában folytatni. Azon betegeknek, akiknél az antidepresszívum akut hatása lítium vagy egyéb augmentáló szer (antiepileptikum, pajzsmirigy-készítmény stb.) hozzáadása révén vált teljessé, az augmentációként alkalmazott szert is célszerű hosszútávon megtartani. A gyógyszerre stabilan beállított depressziós beteget kezdetben havonta-kéthavonta, később pedig három-négyhavonta célszerű kontrollra visszarendelni, ekkor a szérumban lítium szintek ellenőrzése is szükséges. Az indokolatlanul gyakori szérumszint ellenőrzés rontja a beteg együttműködését a hosszú távú terápiával. A beteget (és családtagjait) mindenképpen fel kell világosítani az alkalmazott gyógyszerek lehetséges mellékhatásairól, és az ezzel kapcsolatos teendőkről. Állapotromlás vagy társuló egyéb (testi) betegség jelentkezése esetén a klinikai állapot, ill. a gyógyszerelés felülvizsgálata aktuálisan is szükséges. A hosszú távú gondozás mechanikus jellegének elkerülése végett mindvégig alkalmazni kell a szupportív elemeket is integráló

pszichoterápiás megközelítést, és azon depressziós betegeknél, akik gyógyszeres és pszichoterápiás kezelés kombinált alkalmazására gyógyultak, a pszichoterápiát is hosszútávon kell alkalmazni. A hangulatstabilizáló gyógyszerekhez nem alakul ki addikció, és tudatosítsuk a betegekben és hozzátartozóikban, hogy nem jelent hozzászokást az, hogyha a betegnek (akár a hipertóna vagy diabétesz esetén) a gyógyszereket évekig-évtizedekig szedni kell. Nagyon fontos, hogy a beteg kerülje a rendszertelen életmódot, lehetőleg ne éjszakázzon, mert az „alvásmegvonás” bipoláris betegeknél nem depressziós epizód során hipomániát/mániát provokálhat. Alkalmanként kis mennyiségű szeszes ital fogyasztása megengedhető. Ha hosszú távú kezelés során a lítiumot mégis valamilyen okból abbahagyjuk (vagy a beteg önkényesen szakítja meg a terápiát), mindenképpen lassú, fokozatos gyógyszerelhagyás szükséges, a lítium egyik napról a másikra való elhagyása után a visszaesések aránya sokkal nagyobb, mint a fokozatos elhagyás esetén (American Psychiatric Association, 2002; Kurimay és Füredi, 2003; Geddes és mtsai, 2004; Grunze és mtsai, 2004). A bipoláris betegek hosszú távú gyógyszeres kezelése és rendszeres gondozása nemcsak a visszaeséseket előzi meg, hanem lényegesen javítja a beteg életminőségét és szignifikánsan csökkenti a további szuicid kísérletek számát és a befejezett öngyilkosságok gyakoriságát is (Goodwin és Jamison, 1990; Ahrens és Müller-Oerlinghausen, 2001; Rihmer és Pestalicy, 2001, 2003, American Psychiatric Association, 2002; Baldessarini és mtsai, 2003).

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A megfelelő szakmai ellátás indikátorai egyedi és statisztikai szinten ragadhatók meg. Egyedi szinten a beteg állapotának javulását különböző pszichiátriai (objektív, tehát a vizsgáló által kitöltött) becslőskálákon, vagy a beteg által megválaszolt, szubjektív, ún. önkitöltős kérdőíveken szokás rögzíteni, de inkább csak a különböző klinikai kutatások és a gyógyszervizsgálatok során. A mindennapi klinikai gyakorlatban ezen módszerek (részben az időhiány miatt) nem alkalmasak az ellátás színvonalának objektívvá tételére, azért sem, mert a beteg saját állapotának summás értékelése (romlott, változatlan, kicsit javult, sokat javult, teljesen tünetmentes) önmagában a legalkalmasabb és legautentikusabb vélemény. Statisztikailag megragadható szinten az osztályról elbocsátott betegek rehospitalizációs rátája, az osztályról való elbocsátás után még hosszabb ideig betegállományban lévők aránya, a szuicid kísérletek és befejezett szuicídium aránya jelenthetik a megfelelő indikátorokat. Ambulánsan kezdett terápia esetén a betegállományon és a szuicid eseményeken kívül objektív mutató lehet még az is, hogy az ambuláns kezelésbevételét követő egy bizonyos időn belül a betegek hány százalékát kellett mégis osztályos kezelés céljából kórházba utalni.

VI. Irodalomjegyzék

1. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 132-136.
2. Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: A review. In: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (eds.), *Bipolar Disorder. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry*, John Wiley and Sons, Chichester, 2002, 1-52.
3. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. The nosologic status of agitated „unipolar” depression re-conceptualized as a bipolar mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85: 245-258.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Text Revision. (DSM-IV-TR)*: American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.

5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl. 1): 1-50.
6. Altshuler L, Suppes T, Black D és mtsai. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252-1262.
7. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: Update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 5): 44-52.
8. Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC és mtsai. Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br Med J* 1991; 303: 685-692.
9. Benazzi F. How could antidepressants worsen unipolar depression? *Psychother Psychosom* 2003a; 72: 107-108.
10. Benazzi F. Major depressive disorder with anger: A bipolar spectrum trait? *Psychother Psychosom* 2003b; 72: 300-306.
11. Benazzi F, Koukopoulos A, Aksikal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry* 2004; 19: 85-90.
12. Benazzi F. Suicidal ideation and depressive mixed states. *Psychother Psychosom* 2005; 74: 61-62.
13. Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: Case reports. *J Psychiat Res* 1999; 33: 69-72.
14. Berk M, Dodd S. Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Drugs* 2005; 65: 257-269.
15. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Möller H-J. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63: 79-83.
16. Bottlender R, Sato T, Kleindienst N és mtsai. Mixed depressive features predict manic switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004; 78: 149-152.
17. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD és mtsai. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004; 27: 173-184.
18. Burt T, Lisanby HS, Sackheim HA. Neuropsychiatric application of transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73-103.
19. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 57-66.
20. Curtin F, Schultz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: A Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord* 2004; 78: 201-208.
21. El-Mallakh RF, Karippot A. Use of antidepressants to treat depression in bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 580-584.
22. Ertugrul A, Meltzer HY. Antipsychotic drugs in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 277-284.
23. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP és mtsai. Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: A retrospective case review. *J. Affect. Disord.* 2004; 82: 149-158.
24. Füredi J, Németh A, Tariska P. A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás. Medicina, Budapest, 2003.
25. Geddes JR, Burgess S, Hawton K és mtsai. Long-term therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 161: 217-222.

26. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804-808.
27. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM és mtsai. Antidepressant for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-1547.
28. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 985-991.
29. Gonzalez-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera JL és mtsai. Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord* 2001; 66: 247-253.
30. Gonzalez-Pinto A, Gonzalez C, Enjuto S és mtsai. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: An update. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 83-90.
31. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990.
32. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations for the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149-173.
33. Goodwin GM, Geddes JR. Latest maintenance data on lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 51-55.
34. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR és mtsai. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
35. Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: Monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 5): 53-61.
36. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P és mtsai. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2003; 63: 942-947.
37. Grunze H, Kasper S, Goodwin G és mtsai. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders, Part I: Treatment of bipolar depression. *W J Biol Psychiatry* 2002; 3: 115-124.
38. Grunze H, Kasper S, Goodwin G és mtsai. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part II: Treatment of Mania. *W J Biol Psychiatry* 2003; 4: 5-13.
39. Grunze H, Kasper S, Goodwin G és mtsai. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part III: Maintenance treatment. *W J Biol Psychiatry* 2004; 5: 120-135.
40. Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Pharmacotherapy of bipolar II disorder: A critical review of current evidence. *Bipol Disord* 2004; 6: 14-25.
41. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CAL és mtsai. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144-151.
42. Henry C, Sorbara F, Lacoste J és mtsai. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: Identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 249-255.
43. Johnson L, Lundström O, Aberg-Wistedt A, Mathé AA. Social support in bipolar disorder: Its relevance to remission and relapse. *Bipol Disord* 2003; 5: 129-137.
44. Jones S. Psychotherapy of bipolar disorder: A review. *J Affect Disord* 2004; 80: 101-114.
45. Jones I, Craddock N. The genetic basis of bipolar disorder. *Clin Appr Bipol Disord* 2004; 3: 41-47.
46. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ és mtsai. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-537.

47. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ és mtsai. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 2003; 60: 261-269.
48. Kahn A, Kahn S, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-792.
49. Keck PE Jr, McElroy S. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord* 2003; 73: 163-169.
50. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S és mtsai. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: A three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2004; 160: 741-748.
51. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003; 73: 211-221.
52. Ketter TA, Wang PW, Nowakowska C, Marsch WK. New medication treatment options for bipolar disorders. *Acta Psychiat Scand* 2004; (Suppl. 422): 18-33.
53. Kiss HG, Rihmer Z, Kecskés I és mtsai. Diszfóriás mána: Irodalmi összefoglalás és esetismertetések. *Psychiat Hung* 1999; 14: 398-407.
54. Kurimay T, Füredi J. Család- és párterápiák. In: Füredi J, Németh A, Tariska P. (szerk.) *A pszichiátria magyar kézikönyve, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 2003, 611-621.*
55. Lam DH, Watkins ER, Hayward P és mtsai. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 60: 145-152.
56. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: Review. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 208-221.
57. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Aripiprazole in acute mania associated with bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2004; 18: 367-376.
58. Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004; 78: 253-257.
59. Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 5-13.
60. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD és mtsai. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59 (Suppl. 1): 39-56.
61. Murray CJ, Lopez AD. *The Global Burden of Disease.* World Health Organization, Geneva, 1996.
62. Park RJ, Goodyer IM. Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child and Adolesc Psychiat* 2000; 9: 147-161.
63. Perlis RH, Smoller JW, Fava M és mtsai. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 79: 291-295.
64. Pomerantz JM. Controversy over suicide risk in children and adolescents taking antidepressants: Lessons learned. *Drug Benefit Trends* 2004; 16: 526-528.
65. Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, Aubry J-M. Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: An updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1537-1545.
66. Rihmer Z, Kiss HG, Kecskés I és mtsai. SSRI supplementation of antimanic medication in dysphoric mania: A case report. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 30-31.
67. Rihmer Z, Pestaloty P. A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczky E, Rihmer Z (szerk.) *Hangulatzavarok, Medicina, Budapest, 2001, pp. 320-353.*

68. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipol Disord* 2002; 4 (Suppl. 1): 21-25.
69. Rihmer Z, Pestaloty P. A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczy E, Rihmer Z (szerk.) *Hangulatzavarok*, Medicina, Budapest, 2001, pp. 320-353.
70. Rihmer Z, Angst J. Mood disorders - Epidemiology. In: Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2004.
71. Rihmer Z, Angst J. Epidemiology of bipolar disorder. In: Kasper S, Hirschfeld RMA (eds.) *Handbook of Bipolar Disorder*, Marcel Dekker, New York, 2005.
72. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL és mtsai. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 55: 391-393.
73. Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: Is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84: 251-257.
74. Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, Füredi J. A hangulat és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil* 2000; 141: 17-22.
75. Szádóczy E, Németh A. Hangulatzavarok kezelése terhesség alatt. *Psychiat Hung* 2002a; 17: 259-272.
76. Szádóczy E, Németh A. Hangulatzavarok kezelése a szoptatás időszakában. *Psychiat Hung* 2002b; 17: 273-286.
77. Tohen M, Vieta E, Calabrese J és mtsai. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-1088.
78. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T és mtsai. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337-345.
79. Vieta E, Parramon G, Padrell E és mtsai. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipol Disord* 2002; 4: 335-340.
80. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS és mtsai. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-184.
81. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ és mtsai. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1066-1078.
82. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P és mtsai. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-1345.
83. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II patients. *J Affect Disord* 2001; 67: 207-212.
84. World Health Organization. *Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992.
85. Yatham LM. Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl. 10): 28-35.
86. Yildiz A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 814-818.
87. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD és mtsai. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108-112.

VII. Melléklet

1. A bipoláris betegség diagnózisát és kezelését érintő legfontosabb társszakmák

A bipoláris betegség kórisméjét és terápiáját illetően a pszichiáterek elsősorban a klinikai pszichológiára, a neurológiára, a neuroradiológiára, az addiktológiára, a narkológiára, az általános és speciális laboratóriumi szakmákra, az endokrinológiára, a gyermekgyógyászatra, az intenzív betegellátásra, a gerontológiára, valamint a gyakori komorbid állapotok miatt a belgyógyászatra, kardiológiára és az endokrinológiára támaszkodnak. Mivel a bipoláris betegség gyakran egyéb szakterületeken is megjelenik (pl. posztpartum és perimenopauzális depresszió vagy a háziorvosi gyakorlatban jelentkező affektív zavarok) a fentiekén kívül szinte az összes, eddig még nem említett orvosi szakmával is szoros, konzultatív kapcsolatot kell fenntartanunk.

2. Evidencia szintek definíciója

I. szintű bizonyíték:

Megfelelő számú esetet magába foglaló, randomizált kontrollált klinikai vizsgálat, melyben az alkalmazott módszerek (megfelelő módon történő randomizálás, előre rögzített végpontok, egyértelműen definiált bevételi és kizárási kritériumok, a vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése, stb) miatt kicsi a szisztematikus hiba (az ún. torzítás) lehetősége.

I. szintű bizonyító ereje van az ilyen, kiváló módszertannal végzett vizsgálatok szisztematikus összefoglalóinak is.

II. szintű bizonyíték:

Az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, vagy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely nem minden szempontból kifogástalan módszertannal készült.

III. szintű bizonyíték:

Minden egyéb kontrollált vizsgálat (ide értve például az ún. "történelmi kontroll" csoport alkalmazását, vagy az önkontrollos vizsgálatokat is)

IV. szintű bizonyíték:

Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények.

A fentiek alapján az ajánlások ereje a következőképp határozható meg:

A: Az adott beavatkozás hatásossága egyértelműen bizonyított (azaz: legalább egy I. szintű vagy legalább két II. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)

B: Az adott beavatkozás hatásossága valószínű (azaz: legalább egy II. szintű vagy legalább három III. szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)

C: Az adott beavatkozás hatásossága lehetséges (legalább két III. szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá).

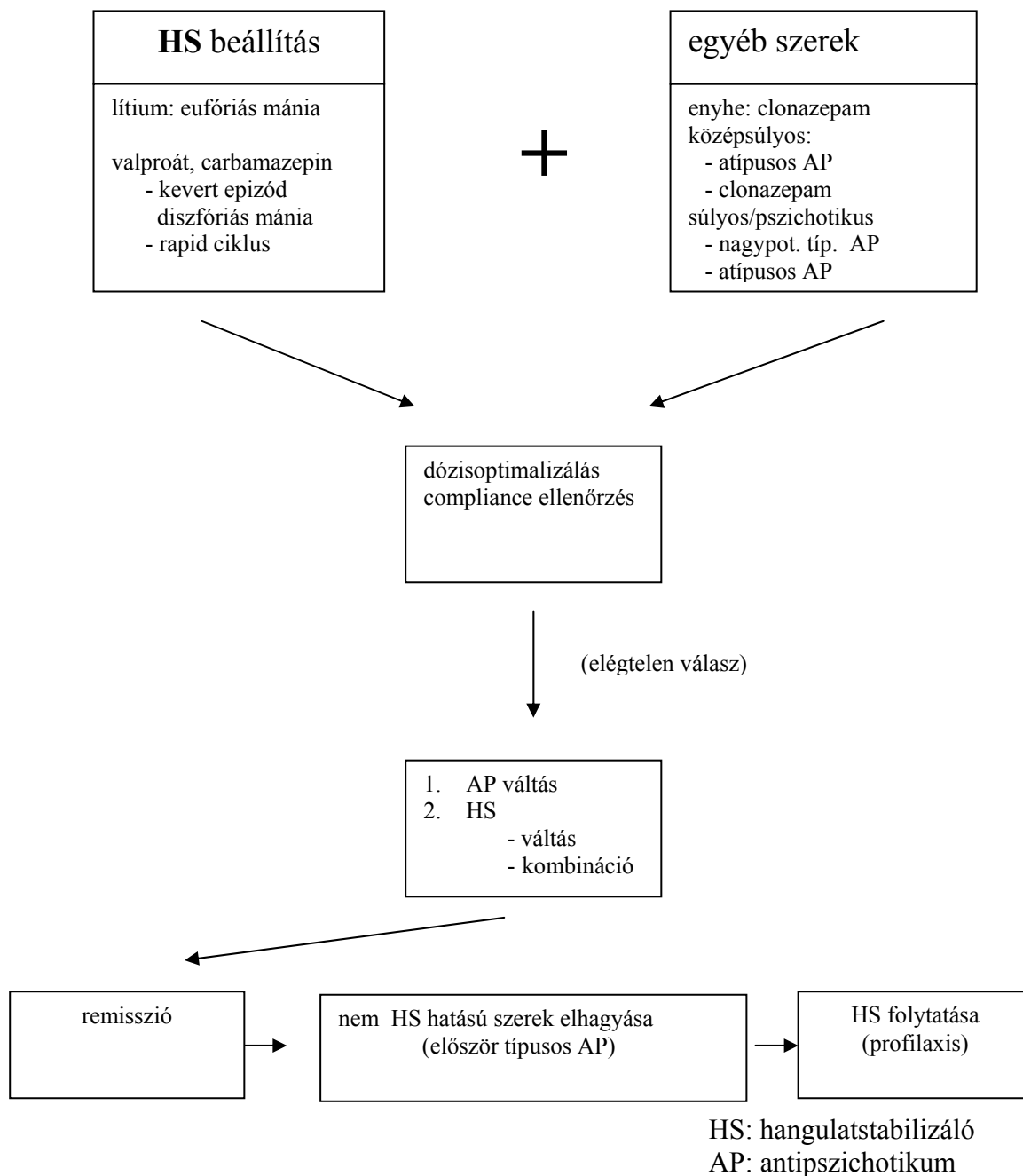
1. táblázat

A bipoláris betegség kezelésében használatos definitív és lehetséges hangulatstabilizátorok szokványos napi terápiás dózisa és hatásuk jellemzői

	Szokványos napi terápiás dózis (mg)	Hatékonyság		
		Mánia	Depresszió	Profilaxis
lítium	500-1500	++	++	++
valproát	600-2400	++	?	+
lamotrigin	100-400	+	++	+
carbamazepin	200-800	+	+	+

clozapin	100-400	++	+?	+?
olanzapin	5-20	++	+?	+?
risperidon	2-6	++	?	?
quetiapin	400-800	++	+?	+?
ziprazidon	80-160	++	+?	+?

1.ábra Az akut mánia kezelési sémája



A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.