Algoritam liječenja manične epizode

Županović, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:049251

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Županović

Algoritam liječenja manične epizode

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom doc. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Miroslav Herceg

Popis i objašnjenje korištenih kratica

5-HT2A	A podjedinica 5-hidroksitriptaminskog receptora (engl. *subtype of the 5-hydroxytryptamine receptor*)
APA	Američko psihijatrijsko udruženje (*American Psychiatry Association*)
BAP	Bipolarni afektivni poremećaj
BDNF	moždani neurotrofni čimbenik (engl. brain-derived neurotrophic factor)
CACNA1C	podjedinica alfa-1A kalcijskih naponskih kanala (engl. *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C)*
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CC	korpus kalozum (lat. *corpus callosum*)
COMT	katehol O-metiltransferaza (engl. *Catechol-O-methyltransferase*)
CT	kompjutorizirana tomografija
D2/3	dopaminski receptor; podjedinice 2 i 3
DB	dvostruko slijepa studija (engl. *double.blind*)
DSM	Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja Američkog udruženja psihijatara (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)
DTI	difuzijsko-tenzorsko snimanje (engl. *diffusion tensor imaging*)
EEG	elektroencefalografija
EKT	elektrokonvulzivna terapija (engl. *Electroconvulsive therapy* (ECT))
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration Agency*)
fMRI	funksijska magnetska rezonancija
GABA	gama-aminomaslačna kiselina (engl. *γ-aminobutyric acid*)
ISBD	The International Society for Bipolar Disorders
MDI	Manično-depresivna bolest (engl. *Manic-depressive Ilness*)
MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti (International Classification of Diseases, ICD-10)
MR	magnetska rezonanca
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
RCT	randomizirano kontolirano ispitivanje (engl, *randomised controlled trial*)

rTMS	repetitivna transkranijalna magnetska stimulacija
SŽS	**s**redišnji živčani sustav
TEAS	liječenjem inducirana promjena raspoloženja (engl. treatment-emergent affective switch)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation*)
WMH	Svjetsko mentalno zdravlje (*World Mental Health*)
YLD	godine onesposobljenosti uslijed bolesti (engl. *Years Lost due to Disability*)

Sadržaj

i. SAŽETAK 1

ii. SUMMARY 2

1.Uvod 3

2. Manična epizoda 3

2.1 Povijest **3**

2.2 Klasifikacija **5**

2.3 Epidemiologija **6**

2.4. Etiologija i patofiziologija **7**

2.4.1. Genetski aspekt 8

2.4.2. Okolišni čimbenici 8

2.4.3. Dopaminska teorija 9

2.4.4 Neuroanatomske promjene 10

2.5. Klinička slika **10**

2.5.1 Manija bez psihotičnih simptoma (F30.1) 10

2.5.2 Manija sa psihotičnim simptomima (F30.2) 11

2.5.3. Hipomanija (F30.3) 11

2.6. Dijagnoza **12**

2.6.1 Manija 13

2.6.2. Hipomanija 14

3. Liječenje 15

3.1. Farmakoterapija **15**

3.1.1. Antipsihotici 15

3.1.2. Stabilizatori raspoloženja 17

3.2. Elektrokonvulzivna terapija (EKT) **18**

4. Smjernice 20

4.1 Uvod **20**

4.2. Metodologija **20**

4.3. Međunarodne smjernice **22**

5. Algoritam liječenja 23

5.1 Općenito **23**

5.2. Algoritam liječenja akutne manije **23**

5.2.1 I. korak 23

5.2.2 II. korak 24

5.2.3. III. korak 25

5.2.4. IV. korak 25

5.2.5. V. korak 26

5.3.. Algoritam liječenja kliničkih podtipova manije **27**

5.4.Dugoročno liječenje BAP-a **28**

5.4.1. Pristup kroničnom tijeku BAP-a 28

5.4.2. Farmakološki aspekt terapije održavanja 29

5.4.3. Psihosocijalne metode u terapiji održavanja 29

5. Zahvale **31**

6. Popis literature **32**

7. Životopis 41

i. SAŽETAK

Naslov: Algoritam liječenja manične epizode

Luka Županović

Manija i hipomanija su karakteristično obilježje bipolarnog afektivnog poremećaja. Pri istraživanju manične epizode i njezinih podtipova vrlo je važno proučavati ih u kontekstu bipolarnog poremećaja. Iako je manija promatrana kao primarni simptom psihijatrijske bolesti, ona se također može pojaviti kao sekundarni simptom nastao uslijed neurološke bolesti, traumatske ozljede glave, zloupotrebe droga i širokog spektra organskih uzroka. Procijenjena globalna prevalencija bipolarnog poremećaja iznosi 1%. Manična epizoda je karakterizirana vremenskim periodom tijekom kojeg je bolesnik razdražljiv, povišenog raspoloženja i životne energije uz prisutnost brojnih oblika pretjeranog i ekstremnog ponašanja. Manični bolesnici se često prezentiraju psihotičnom simptomatologijom kao što su deluzije i halucinacije što se pridodaje maničnim simptomima te ih dodatno disocira od stvarnosti. Velike studije provedene na inicijativu WHO-a ukazuju na činjenicu kako bipolarni poremećaj ima relativno veliki utjecaj na globalno opterećenje bolestima upravo zbog značajnog utjecaja na broj dana tijekom kojih pacijent nije sposoban obavljati svoju društvenu ulogu. Dijagnoza manične epizode se postavlja kada su zadovoljeni svi kriteriji propisani u DSM-u 5. Kompleksnost bipolarnog poremećaja, a time i manične epizode, zahtjeva multidimenzionalan pristup liječenju. Osnova farmakološke terapije manične epizode su stabilizatori raspoloženja i antipsihotici, a u kliničkoj praksi se mogu primjenjivati kao monoterapija te kao kombinirana terapija. Dostupne su i brojne adjuvantne metode kao što su elektrokonvulzivna terapija te psihosocijalne intervencije. Upravo zbog raznolikosti i kompleksnosti bipolarnog poremećaja važno je izabrati uspješnu terapijsku strategiju u cilju prevencije ponavljanja epizoda i relapsa. Međunarodnim smjernicama definirani i propisani algoritmi liječenja akutne manične epizode predstavljaju nezamjenjivi alat kojim se koriste kliničari pri donošenju odluka i odabiru najefikasnije terapijske strategije. Iako se terapijski algoritmi ponekad ne mogu direktno primijeniti na pojedine bolesnike, njihovo unaprjeđenje je ključno u cilju postizanja preciznije i učinkovitije personalizirane medicine.

Ključne riječi: manična epizoda, bipolarni poremećaj, terapijski algoritmi, smjernice

ii. SUMMARY

Title: Treatemnt algorythms in management of manic episode

Luka Županović

Mania/hypomania is the hallmark feature of bipolar disorder. When observing forms of manic episode, both full and subsyndromal, it is important that it can rarely be separated from pathological entity of bipolar disorder. Although mania can be a primary psychiatric disorder, it can also occur as a symptom of a neurologic disorder, traumatic brain injury, drug abuse or a wide variety of organic pathologies. An estimated prevalence of bipolar disorder is 1% worldwide. A manic episode is characterized by a sustained period of abnormally elevated or irritable mood, intense energy, racing thoughts, and other extreme and exaggerated behaviors. People can also experience psychosis, including hallucinations and delusions, which indicate a separation from reality. Epidemiological studies carried out by WHO suggest its considerable impact on global burden of disease due to its significant impact on a number of days out of role. Diagnosis of manic episode is made by a clinician when criteria, defined by DSM-5, is sufficiently fulfilled. Approach to treatment should be multidimensional mainly because bipolar disorder is a complex and heterogeneous disease. The mainstay of pharmacological management are mood stabilizers and antipsychotic. In clinical practice they can be used as both, combination therapy and monotherapy. Plenty of additional treatment methods are available such as electroconvulsive therapy and psychosocial interventions. Due to its heterogeneity bipolar disorder should be appropriately controlled for the sole purpose of reoccurrence and relapse prevention. Guideline-driven algorithms for management of acute manic phase are state of the art tool for clinical decision making and choosing the most effective treatment strategy. Although treatment algorithms are not patient specific their improvement is crucial element of a development path to more personalized medicine.

Key words: manic episode, bipolar disorder, treatment algorythms, guidelines

1.Uvod

Manija je psihijatrijski entitet koji objedinjuje subjektivan osjećaj te objektivne pokazatelje kod određene osobe koji jasno sugeriraju kako je došlo do odmaka od normalnog ponašanja, a novonastalo psihičko stanje drastično utječe na svakodnevno psihičko, emocionalno i socijalno funkcioniranje pojedinca(1). Problematika vezana uz spomenuti kliničko-patološki entitet proizlazi iz činjenice da su simptomi karakteristični za maničnu epizodu pojednostavljeno shvaćeni kao krajnja i ekstremna inačica dobrog raspoloženja, te je ponekad teško napraviti adekvatnu distinkciju između općeg poimanja euforičnog raspoloženja i duševne bolesti. Manična epizoda se iz epidemiološkog aspekta najčešće veže uz simptomatologiju i tijek bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP) u sklopu kojeg se izmjenjuje sa depresivnim epizodama. Unipolarna manija je kontroverzna i nedovoljno istražena varijanta BAP-a, te je neupitno da bi daljnje produbljivanje shvaćanja unipolarne manije uz postavljanje adekvatnih dijagnostičkih kriterija bilo značajno za dobivanje podataka o prevalenciji tog kliničkog sindroma, uklanjanje metodoloških problema u znanstvenim istraživanjima i uspostavu jedinstvenih terapijskih algoritama (2).

2. Manična epizoda

2.1 Povijest

Mentalni poremećaji su u literaturi opisivani još u doba liječnika iz antičke Grčke, naročito Hipokrata, te su tada prepoznati i objedinjeni pod nazivom „miješana stanja“. Unatoč tome što su njihovi opisi duševnih poremećaja bili iznimno detaljni oni se ne preklapaju u potpunosti s današnjim definicijama upravo zato što su pod jednom dijagnozom opisivali bolesti koje danas smatramo poprilično različitim entitetima. Vrlo značajan povijesni utjecaj na temu BAP-a izvršio je Aratej iz Kapadokije koji je u svojim spisima ukazivao na kontra intuitivnu tezu u kojoj depresija i manija kao simptomi koegzistiraju pod okriljem istog sindroma. Štoviše zagovarao je postojanje patološke pojave pri kojoj je tadašnja melankolija bila stanje koje

prethodi maničnom, navodeći i podtipove manične epizode koji vrlo usko odgovaraju elementima današnje definicije (3). Unatoč tome što su starogrčki i rimski liječnici izvršili veliki utjecaj na današnje poimanje poremećaja raspoloženja najveći doprinos modernom shvaćanju maničnо-depresivnih poremećaja dao je njemački psihijatar i znanstvenik, Emil Kraepelin. Današnje poimanje Krepelinovog rada oblikovano je zadnjim potpunim izdanjem njegove knjige *Compenium der psychiatrie* u kojoj je u potpunosti oblikovao klinički sindrom maničnо-depresivne bolesti (engl. *Manic-depressive ilness*, MDI). Analizom evolucije spomenutog Krepelinovog djela od prvog (1883.) do zadnjeg (1926.) potpunog izdanja može se uočiti pomak prema empirijskom i znanstvenom pristupu temi motiviranim potrebom za pronalaskom patofiziološke podloge bolesti. Krepelinova konceptualizacija MDI sindroma danas se smatra primarno patofiziološkom teorijom koja objedinjava depresiju, maniju i „miješana stanja“ u jedinstveni klinički sindrom sa spektrom različitih kliničkih manifestacija te zajedničkom biološkom podlogom u disregulaciji ekscitacije i inhibicije (4). Pojava singularnog maničnog stanja, u literaturi poznata i kao unipolarna manija, opisivana je često tijekom 19. i 20. stoljeća, a u DSM-I iz 1952. godine postaje i službena moguća dijagnoza. Izlaskom izdanja DSM-III 1980. godine manična epizoda postaje službena dijagnoza koja pacijenta čini kvalificiranim za svrstavanje pod okrilje dijagnoze BAP-a. Navodi u tekstu ukazuju na mogućnost izolirane pojave maničnog stanja kod pacijenata, ali ostaje nerazjašnjeni i kontroverzni navod u tadašnjim izdanjima DSM-a kako će se u jednoj od faza kliničkog tijeka pojaviti depresivna epizoda, u simptomatološki težem ili lakšem obliku, što je i dalje bio odraz poricanja samostalne pojavnosti manične epizode (5). Vrlo značajan iskorak za poimanje unipolarne manije napravili su Jules Angst i Carlo Perris 1966. godine pokazavši kako unipolarna manija i depresija mogu postojati izvan okvira BAP-a upravo zbog razlike u elementima kao što su spol, dob, tijek bolesti, premorbiditeti i tip ličnosti. U svom zajedničkom radu 1968. godine iznose kako je unipolarna manija u mnogočemu slična BAP-u te se iz tog razloga može promatrati kao rijetka inačica istoga. Takvo viđenje spomenute problematike prihvaćeno je do danas, a potencijalni uzrok relativno malog broja radova na tu temu je niska prevalencija unipolarne manije (6).

2.2 Klasifikacija

Najznačajnije aktualne klasifikacije koje se koriste za sistemsko prikazivanje različitih psihičkih poremećaja su Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija (MKB-10) i američka klasifikacija Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).

MKB-10 (ICD-10) predstavlja službenu klasifikaciju koja se koristi u Republici Hrvatskoj, a dijagnoze sa psihijatrijskog područja nalaze u poglavlju V označenom slovom F i sačinjenom od 99 dijagnostičkih kategorija, pri čemu su poremećaji raspoloženja grupirani od F30 do F39. Dvije podskupine unutar kategorije afektivnih poremećaja u sklopu kojih se manija pojavljuje kao jedan od vodećih, ili je vodeći simptom, su manična epizoda (F30) i bipolarni afektivni poremećaj (F31) (7).

F30	***Manična epizoda***
F30.0	Hipomanija
F30.1	Manija bez psihotičnih simptoma
F30.2	Manija s psihotičnim simptomima
F30.8	Ostale manične epizode
F30.9	Manična epizoda, nespecificirana

Tablica 1. Klasifikacija manične epizode po MKB-10, tablica modificirana po MKB-10 priručniku

F 31	Bipolarni afektivni poremećaj
F31.0	BAP, sadašnja epizoda hipomanična
F31.1	BAP, sadašnja epizoda manična bez psihotičnih simptoma
F31.2	BAP, sadašnja epizoda manična s psihotičnim simptomima
F31.3	BAP, sadašnja epizoda depresivna, blaga ili umjerena depresija
F31.4	BAP, sadašnja epizoda depresivna, teška depresija bez psihotičnih simptoma
F31.5	BAP, sadašnja epizoda teška depresija sa psihotičnim simptomima
F31.6	BAP, sadašnja epizoda miješana i brze izmjene epizoda
F31.7	BAP, sada u remisiji
F31.8	Ostali bipolarni afektivni poremećaji
F31.9	BAP, nespecificiran

Tablica 2. Klasifikacija bipolarnog afektivnog poremećaja po MKB-10, tablica modificirana po MKB-10 priručniku

2.3 Epidemiologija

Globalna prevalencija BAP-a iznosi 1 % te je neovisna o nacionalnosti, etničkoj pripadnosti i socioekonomskom statusu oboljelih (8). Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organisation*, WHO) je provedbom globalnog istraživanja o mentalnom zdravlju (engl. *World Mental Health*, WMH) priskrbila podatak o distribuciji podtipova BAP-a. Podaci o prevalenciji su jednaki neovisno o razlikama u kulturi i etničkoj pripadnosti te za BAP tipa I, BAP tipa II i ostatak spektra BAP-a iznose 0,6 %, 0,4 % i 2,4 % (9). Udio unipolarne manije u BAP-u iznosi 5,6 % (10). S aspekta spolne distribucije BAP tipa I zastupljen je jednako kod muškaraca i žena dok je BAP tipa II češći kod osoba ženskog spola (11). Dob u kojoj dolazi do pojave prvih simptoma BAP-a je najčešće u rasponu između 20. i 30. godine života (12), a pojedine studije

ukazuju i na bimodalnu distribuciju incidencije BAP-a sa vršcima između 15. i 24. godine te 45. i 50. godine (13).

Neizostavan aspekt epidemiologije BAP-a je i njegova uloga u globalnoj opterećenosti bolestima čemu svjedoče rezultati epidemiološke studije iz 2013. godine prema kojima BAP uzrokuje 9,.9 milijuna godina onesposobljenosti uslijed bolesti (engl. *Years Lost due to Disability*, YLD) čime zauzima šesnaesto mjesto u ukupnom poretku uzročnika YLD u svijetu (14). BAP je prema epidemiološkim podacima nisko prevalentna bolest, a relativno visoko mjesto u poretku prema YLD vrijednosti može se objasniti čestom pojavom BAP-a kod adolescenata i mladih odraslih osoba. Dugotrajnost i epizodičan tijek BAP-a vrlo često rezultira funkcionalnim i kognitivnim oštećenjima te posljedičnom značajnom redukcijom kvalitete života (8). WMH istraživanje provedeno na inicijativu WHO-a ukazalo je na relativnu važnost tegoba uzrokovanih kroničnim somatskim i mentalnim bolestima za konačan broj dana u godini tijekom kojih ispitanici nisu bili sposobni obavljati svoju društvenu ulogu i svakodnevne aktivnosti, a BAP je sa 17,3 dana/godini zauzeo drugo mjesto iza neuroloških poremećaja. Prethodno navedeni podatak sugerira kako BAP u kontekstu globalne opterećenosti bolestima uvelike pridonosi gubitku ljudskog kapitala upravo zato što čestom pojavom kod mladih osoba pogađa ekonomski aktivnu populaciju posljedično uzrokujući i velike financijske troškove društvu (8).

2.4. Etiologija i patofiziologija

Patofiziologija i patogeneza nastanka BAP-a iznimno je kompleksna te se smatra jednim od neurobiološki najraznovrsnijih psihijatrijskih patologija. Nepobitna multifaktorska etiologija može biti pojednostavljena teorijama o međudjelovanju gena i okoliša što u trenutnoj fazi znanstvenih saznanja pruža vjerodostojnu sliku o nastanku bolesti. Fokus cijelogenomskih asocijacijskih studija su genski lokusi čija prisutnost u genomu je statistički usko vezana uz razvoj BAP-a. Pretpostavka je kako određeni lokusi potencijalno sudjeluju u cjelokupnoj poligenskoj etiologiji spomenutog entiteta (15). Povijesno je utemeljeno mišljenje kako poremećaji raspoloženja nastaju kao posljedica disbalansa u monoaminergičkim neurotransmiterskim sustavima kao što su serotoninski i noradrenergički, a konkretno za BAP-a posebno je značajan dopaminergički sustav. Unatoč tome što su mnogobrojne studije ukazale

na nepobitnu povezanost dopaminergičkog sustava i BAP-a ne postoji jedinstvena uzročno-posljedična veza između specifične disfunkcije i nastanka bolesti. (2) Značajan potencijal za napredak u razumijevanju patogeneze BAP-a imaju i promjene u sinaptičkoj i neuralnoj plastičnosti koje rezultiraju modifikacijom sklopova zaduženih za regulaciju afektivne i kognitivne funkcije (16).

2.4.1. Genetski aspekt

Uloga genetičkih čimbenika u etiopatogenezi BAP-a je neosporna, a brojne studije su priskrbile čvrste dokaze na temu povezanosti genetičke podloge i povećanog rizika za razvoj BAP-a. Unatoč metodološkim zaprekama preciznoj kvantifikaciji, istraživanja ukazuju kako procijenjeni cjeloživotni rizik od razvoja BAP-a kod monozigotnog blizanca oboljele osobe iznosi 40-70 % (15). Također je važno dodati kako je rizik od razvoja BAP-a kod najbližih srodnika 5-10 % što je otprilike sedam puta više od rizika za obolijevanje u općoj populaciji (15).Shodno navedenim činjenicama o etiologiji BAP-a logično je zaključiti kako genetička podloga BAP-a ne slijedi Mendelske zakone o nasljeđivanju, a pokušaji pronalaska specifične genske mutacije čvrsto povezane sa razvojem bolesti, zasada su neuspješni (17). Važnu ulogu u genetskoj podlozi BAP-a ima pojava jednonukleotidnih polimorfizama (SNP), a modernim tehnološkim dostignućima su omogućene i provedene cjelogenomske asocijacijske studije koje su identificirale brojne lokuse povezane sa rizikom za razvoj BAP-a (15,18). Primjeri specifičnih lokusa koji podliježu jednonukleotidnim polimorfizmima, čime povećavaju rizik za razvoj BAP-a, su geni za BDNF, COMT, CACNA1C, podjedinice GABA receptora, itd. (19,20). Unatoč tome što su identificirani brojni geni potencijal za napredak u razumijevanju genetičke podloge BAP-a krije se u istraživanju njihovog međudjelovanja sa okolišnim čimbenicima.

2.4.2. Okolišni čimbenici

Okolišni čimbenici su neizostavna komponenta u cjelokupnoj etiološkoj i patogenetskoj podlozi nastanka BAP-a, a njihov utjecaj reflektira se na prvu pojavu bolesti ali i na klinički tijek kod pojedinog pacijenta (21). Fokus istraživanja prenatalnih i perinatalnih faktora

pretežito su infekcije, osobito virusne i parazitske. Dokazi o povezanosti virusne infekcije i razvoja BAP-a slabi su i inkonzistentni, a relativno slaba povezanost evidentirana je jedino u vezi sa maternalnom influencom (22). Nešto čvršći dokazi izneseni su za povezanost seropozitivnosti na *Toxoplasmu gondii* i razvitka BAP-a (23). S aspekta okolišnih faktora koji djeluju u postnatalnom razdoblju važnu ulogu imaju traume u djetinjstvu, psihološki stresori, zlouporaba supstanci, životni događaji te komplikacije pri porodu (21). Recentna meta-analiza provedena na temu traume u djetinjstvu ukazuje na značajnu povezanost razvitka BAP-a i prethodnog fizičkog, psihičkog i emocionalnog zlostavljanja te fizičkog i emocionalnog zanemarivanja (24). Stresni životni događaji samostalno, te međudjelovanjem sa genetskim čimbenicima, imaju utjecaj na tijek BAP-a. Studija u sklopu koje je promatran veliki broj slučajeva i kontrola sugerira signifikantnu korelaciju prve hospitalizacije zbog manične epizode i prethodnih stresnih događaja kao što su su razvod, onesposobljenost, nezaposlenost te osobito samoubojstvo najbližih srodnika (25). Razvitak BAP-a povezan je i sa zlouporabom supstanci poput kanabisa, opioida, kokaina i sedativa, a kauzalonost u tom konkretnom slučaju je obostrana (26). Prisutnost medicinskih komorbiditeta uslijed njihove imunološke i patofiziološke podloge pozitivno korelira sa rizikom obolijevanja od BAP-a, a neki od signifikantnijih primjera za to su astma, hipertenzija, migrenozne glavobolje i bolesti štitne žlijezde (27).

2.4.3. Dopaminska teorija

Koncept dopaminske teorije kao potencijalne patofiziološke podloge BAP-a posebno je značajan za aspekt manične epizode te je u posljednjem desetljeću osnažen brojnim kliničkim studijama, metaanalizama te recentnim molekularnim i slikovnim (fMRI) tehnikama. Provedene studije impliciraju kako povećana dostupnost dopaminskih D2/3 receptora smanjuje povratnu pohranu dopamina u presinaptičke neurone time uzrokujući povećanu dopaminergičku neurotransmisiju u strijatumu. Takav slijed događaja dovodi do alteriranog funkcioniranja sustava za nagrade i shodno tome uzrokuje manične simptome. Slijedom patofizioloških kompenzatornih mehanizama dolazi do povećanja povratne pohrane dopamina koja uz perzistiranje povećanog broja D2/3 receptora dovodi do dopaminergičke hipoaktivnosti, a kao rezultat se pojavljuje konverzija u depresivnu fazu. Novonastali začarani krug

dopaminergičke hipoaktivnosti i hiperaktivnosti djelomično objašnjava cikličke izmjene manije i depresije u BAP-u no daljnja istraživanja su potrebna kako bi se otklonili ključni nedostaci vezani uz konceptualizaciju dopaminske teorije (28).

2.4.4 Neuroanatomske promjene

Značajan napredak u otkrivanju strukturalnih abnormalnosti na mozgu povezanih s BAP-om nastao je kao posljedica usavršavanja neuroslikovnih metoda kao što su kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR). Provedene studije ukazuju na abnormalnosti poput periventrikularnog i supkortikalnog hiperintenziteta u bijeloj tvari mozga što za podležeću patologiju najčešće ima demijelinizaciju i gubitak aksona. Uporabom difuzijskih traktografskih metoda (DTI) pronađena je smanjena frakcionirana anizotropija u korpusu i spleniumu korpusa kalozuma (CC) (lat. corpus callosum), lijevog cinguluma i anteriornoj porciji lijevog arkuatnog fascikula. Prethodno navedene promjene ukazuju na smanjenu integriranost interhemisferične, limbičke i arkuatne moždane bijele tvari (16). Kod pacijenata s pretežito maničnim simptomima pronađena je smanjena aktivnost stražnje porcije prefrontalnog korteksa za što se smatra kako leži u podlozi obrazaca ponašanja kao što su dezinhibicija uz slabu kontrolu impulsa, sklonosti riskiranju, smetenosti i mogućim deluzijama (29). Važno je spomenuti regionalno specifične radiološke nalaze kod pacijenata sa BAP-om kao što su povećanje volumena moždanih komora uz smanjen volumen mozga u području frontalnog korteksa (30).

2.5. Klinička slika

2.5.1 Manija bez psihotičnih simptoma (F30.1)

Manija je emocionalno stanje intenzivnog, ali neutemeljenog zanosa, što se očituje patološki povišenim raspoloženjem, pretjeranom aktivnošću, bijegom ideja i nesvrhovitim aktivnostima, a pojedina epizoda može varirati u svojoj težini i trajanju. Manična epizoda uzrokuje značajan odmak od uobičajenog socijalnog i okupacijskog funkcioniranja uz pridruženi rizik progresije

u stanje adekvatno za hitnu hospitalizacija (2). DSM-5 priručnik definira maniju (F30) kao stanje alteriranog afektivnog stanja koje traje minimalno 7 dana (31). Klinička slika osobe u maniji je karakteristična te uključuje izrazitu pričljivost, logoreju, smetenost, sklonost svrsishodnim radnjama, smanjenu potrebu za snom i psihomotornu agitaciju. Važno je napomenuti kako prisutnost simptoma poput emocionalne inkontinencije, impulzivnosti, iritabilnosti, grandioznih ideja, agitacije i agresije uz pridruženu potrebu za hospitalizacijom klinički ukazuju na maniju, unatoč tome što epizoda traje i manje od sedam dana. Manični pacijenti često bivaju dovedeni u ordinaciju hitne službe od strane obitelji poglavito iz razloga što njima bliske osobe zapaze značajnu promjenu u ponašanju. Manični pacijenti skloni su nepromišljenim aktivnostima koje su isključivo orijentirane ostvarenju subjektivnih ciljeva i preokupacija, a rezultiraju teškim posljedicama kao što su nekontrolirana potrošnja novca, iracionalna ulaganja, neplanirana putovanja te vulgarno i promiskuitetno ponašanje u javnosti (32).

2.5.2 Manija sa psihotičnim simptomima (F30.2)

Psihotični simptomi u okvirima akutne manije pojavljuju se u 75 % bolesnika (33). Karakteristični psihotični elementi su grandiozne deluzije o vlastitoj ulozi u društvu ili sposobnostima, paranoja te vizualne i slušne halucinacije. Klinička slika maničnih bolesnika kod kojih su prisutni psihotični simptomi je teža, a često su zbog nedovoljne konzumacije hrane i pića vitalno ugroženi (32).

2.5.3. Hipomanija (F30.3)

Hipomanija je blaži oblik maničnog sindroma karakteriziran blago povišenim raspoloženjem, životnom energijom i aktivnostima, a kriterij prema DSM-u 5 je minimalno trajanje simptoma hipomanije od četiri dana. Karakteritičan hipomanični bolesnik je druželjubiv, pričljiv i sklon nedistanciranom ponašanju, a osnovna distinkcija između manije i hipomanije je izostanak incidentnog ponašanja i prekida socijalnog funkcioniranja (34).

2.6. Dijagnoza

Postavljanje definitivne dijagnoze BAP-a zahtijeva opsežnu kliničku procjenu i evaluaciju od strane specijalista psihijatrije. Shodno činjenici da simptome manije najčešće prepoznaju obitelj i bližnji, ključno je uzeti kvalitetnu osobnu i obiteljsku anamnezu te heteroanamnezu. Dijagnoza se konačno postavlja kada specijalist utvrdi kako klinička prezentacija pojedinog pacijenta ispunjava zadane kriterije za dijagnozu BAP-a koji su propisani DSM-5. Ključan korak pri postavljanju dijagnoze je pomoću laboratorijskih testova, kliničkog pregleda te korištenjem pretraga poput EEG-a, CT-a i MR-a isključiti diferencijalno-dijagnostički značajne somatske bolesti koje bi svojom prezentacijom imitirale BAP. Precizna i adekvatna dijagnoza BAP-a u ranim stadijima izrazito je teška čemu svjedoči i podatak da je kod samo 20 % pacijenata s BAP-om, koji se u trenutku traženja medicinske pomoći nalaze u depresivnoj fazi, postavljena ispravna dijagnoza. Glavni razlog kojim se objašnjava prethodno navedena činjenica je vrlo teška distinkcija između BAP-a i unipolarne depresije, posebice ukoliko se pacijent nalazi u depresivnoj epizodi, a u medicinskoj dokumentaciji ne postoji navod o prethodnoj maničnoj ili hipomaničnoj epizodi (35).

Bipolarni afektivni poremećaj (BAP) ili bipolarni poremećaj raspoloženja (F31) dolazi u nekoliko oblika. Prema MKB-10, dijagnoza se postavlja kada postoje barem dvije epizode poremećaja raspoloženja između kojih je bilo uspostavljeno stanje potpune remisije. To znači da su trebale postojati epizode:

• dvije manije ili hipomanije

• depresija i manija

• depresija i hipomanija

Prema kriterijima navedenim u DSM-5 priručniku BAP tipa I dijagnosticira se kada pacijent ispunjava zadane kriterije za minimalno jednu maničnu epizodu koja je popraćena, ili joj prethode hipomanične ili velike depresivne epizode. Za dijagnozu BAP-a tipa II potrebni kriteriji uključuju prisutnost aktualne ili prošle hipomanične epizode te ispunjene kriterije za trenutno prisutnu ili prošlu epizodu velikog depresivnog poremećaja. U DSM-u 5 također su navedeni ciklotimni poremećaj, drukčije specificirani BAP, nespecificirani BAP, tvarima uzrokovan BAP te BAP nastao uslijed nekog drugog podležećeg medicinskog uzroka (34).

2.6.1 Manija

Kriteriji za hipomaniju po DSM-5

A. Izraženo razdoblje abnormalnog i stalno povišenog, ekspanzivnog ili razdražljivog raspoloženja, u trajanju od najmanje 1 tjedna (ili bilo kojeg trajanja ako je hospitalizacija potrebna).
B. U razdoblju poremećaja raspoloženja, tri (ili više) od sljedećih simptoma su stalno prisutni (četiri ako je raspoloženje samo razdražljivo), te su prisutni u znatnoj mjeri:
   - Pretjerano samopouzdanje ili grandioznost.
   - Smanjena potreba za spavanjem (npr. osjeća se odmorno nakon samo 3 sata spavanja).
   - Razgovorljiviji nego obično ili osjeća pritisak za konstantnim razgovorom.
   - Bujica ideja ili subjektivan osjećaj da misli „lete“.
   - Rastresenost (tj. pažnja se lako odvlači na nevažne vanjske stimuluse).
   - Povećana aktivnost za postizanjem ciljeva (društvena, na poslu ili školi, ili u seksualnosti) ili psihomotorna uznemirenost.
   - Pretjerana uključenost u aktivnosti ugode koji imaju visok potencijal za bolne posljedice (npr. neobuzdana želja za nekontroliranom kupnjom, seksualnom indiskrecijom ili nepromišljenim poslovnim ulaganjima).
C. Poremećaji raspoloženja su dovoljno teški da uzrokuju značajna ometanja u poslovnom funkcioniranju ili u uobičajenim društvenim aktivnostima ili interakciji sa drugima, ili potreba za hospitalizacijom zbog prevencije ozljeđivanja sebe ili drugih, ili ima psihotične simptome.
D. Simptomi nisu uzrokovani direktnim psihološkim efektima supstanci (npr. zlouporabom droge, lijekovima ili drugim vrstama terapije) ili općim medicinskim stanjem (npr. hipertiroidizmom).

*Napomena: Epizode slične maničnima koje su uzrokovane somatskim antidepresivnim tretmanima (npr. medikamentoznom terapijom, elektrokonvulzivnom terapijom, terapijom svjetlom) ne bi se trebale ubrajati u BAP tipa I.

2.6.2. Hipomanija

Kriteriji za hipomaniju po DSM-5

A. Izraženo razdoblje abnormalnog i stalno povišenog, ekspanzivnog ili razdražljivog raspoloženja, u trajanju od najmanje 4 dana za redom.
B. Kao i za maničnu epizodu i za hipomaničnu epizodu vrijede isti simptomi.
C. Epizoda je izrazita promjena u raspoloženju i funkcioniranju koja nije karakteristična osobi kada simptomi nisu prisutni, a dovoljno je izražena promjena koju drugi ljudi primjećuju.
D. Epizoda nije dovoljno ozbiljna da uzrokuje značajne teškoće na poslu, u školi ili u društvenim aktivnostima ili odnosima, i ne zahtijeva hospitalizaciju ili nije okidač za predah od stvarnosti.

   Simptomi nisu uzrok izravnih učinaka nečeg drugog, kao što su alkohol ili droga, lijekovi ili zdravstveno stanje.

3. Liječenje

Pristup liječenju BAP-a sastoji se od niza precizno definiranih koraka, a prioritetna kaskada koja čini okosnicu algoritma liječenja sastoji se od uzimanja ciljane i detaljne anamneze, postavljanja dijagnoze, ordiniranja farmakološke terapije te planiranja dugoročne terapije s ciljem prevencije relapsa uz praćenje i održavanje psihofizičke funkcionalnosti pacijenta.. Terapijski algoritam liječenja manične epizode za primarne ciljeve ima osiguravanje sigurnosti pacijentu i njegovoj okolini te postizanje kliničke i funkcionalne stabilizacije uz što manje popratnih nuspojava. (36) Postoji nekoliko službenih i klinički relevantnih smjernica koje se koriste u kliničkoj praksi, a sastavljene su sa ciljem objedinjavanja preporučenih terapijskih postupaka u jedinstvenu cjelinu. Potporni stupovi liječenja manije, hipomanije, depresije, te ostalih mnogobrojnih kliničkih i simptomatskih varijacija BAP-a je farmakoterapija (antipsihotici, stabilizatori raspoloženja) te psihosocijalne intervencije (psihoedukacija, kognitivno-bihevioralna terapija, obiteljska terapija, itd.) (37).

3.1. Farmakoterapija

3.1.1. Antipsihotici

3.1.1.1. Općenito

Antipsihotici (stariji naziv neuroleptici) koriste se za liječenje i simptomatsku kontrolu velikog broja psihijatrijskih poremećaja. Antipsihotici se dijele u dvije podskupine, antipsihotike prve generacije („tipični“) te antipsihotike druge generacije („atipični“) (38). Primarna distinkcija između navedenih podskupina bazira se na prirodi nuspojava koje se pojavljuju uslijed njihove primjene i mehanizmu djelovanja. Psihijatrijske strategije liječenja manične epizode gotovo uvijek uključuju terapiju antipsihoticima, a vjerojatnost uspješnosti pojedine kombinacije lijekova je u direktnoj ovisnosti o preciznosti identifikacije kliničkog podtipa BAP-a.

Korištenje antipsihotika čini potporne stupove liječenja akutne manije i dugoročne terapije održavanja, a mogu se primjenjivati kao monoterapija, kombinacijska terapija te u kombinaciji sa psihofarmacima iz drugih skupina lijekova kao što su litij i valproat. Primjena antipsihotika prve generacije uzrokuje značajan broj nepoželjnih nuspojava što za posljedicu ima smanjenu suradljivost pacijenata, a najrecentnije smjernice za liječenje manične epizode stoga daju prednost „atipičnim“ antipsihoticima kao lijekovima izbora u liječenju (39).

3.1.1.2. Antipsihotici prve generacije

Otkrićem klorpromazina 1950. godine „tipični“ antipsihotici su sveprisutni u psihijatrijskoj praksi, no recentne statistike jasno ukazuju na njihovu zasjenjenost antipsihoticima druge generacije (40). Mehanizam djelovanja tradicionalnih antipsihotika počiva na postsinapičkoj blokadi D2 receptora u kortikalnim i strijatalnim područjima te posljedičnoj inhibiciji dopaminergičke neurotransmisije. Efikasnost je najveća kada je blokirano otprilike 65% D2 receptora u mozgu (41). Nuspojave koje su zaslužne za relativan pad popularnosti prve generacije antipsihotika su ekstrapiramidalni sindrom, hiperprolaktinemija, tardivna diskinezija te razvitak malignog neuroleptičkog sindroma (42). U najnovijim smjernicama za liječenje manije najznačajniji predstavnici su haloperidol i klorpromazin (43).

3.1.1.3. Antipsihotici druge generacije

Akutna manična epizoda zahtijeva terapiju sa brzim i efikasnim učinkom, a najrecentnije smjernice preporučuju monoterapiju „atipičnim“ antipsihoticima te kombinaciju „atipičnih“ antipsihotika sa tradicionalnim stabilizatorima raspoloženja. Antipsihotici druge generacije imaju znatno povoljniji profil tolerabilnosti u SŽS te se zato koriste kao prva linija terapije u akutnoj maniji, ali i terapijski rezistentnim oblicima bipolarne manije. Unatoč neupitno manjem broju nuspojava primjena pojedinih antipsihotika dovodi do pojave tardivne diskinezije i povećanja tjelesne mase, osobito pri dugoročnoj primjeni (44). Njihov mehanizam djelovanja počiva na blokadi dopaminskih D2 receptora te antagonističkom učinku na serotoninske receptore, poglavito podjedinicu 5-HT2A (45). Najznačajniji predstavnici „atipičnih“

antipsihotika u liječenju akutne manične epizode su olanzapin, risperidon, kvetiapin, ziprasidon i aripiprazol (44).

3.1.2. Stabilizatori raspoloženja

3.1.2.1. Litij

Više od 50 godina nakon početka primjene u terapijske svrhe litij je neizostavna komponenta recentnih smjernica te se i dalje nameće kao iznimno važan, ako ne i najvažniji psihofarmak u liječenju BAP-a. Litij provedbom posljednjih revizija međunarodnih smjernica i dalje preporučena farmakoterapija za akutne manične, depresivne i miješane epizode te lijek izbora za dugoročnu terapiju s ciljem održavanja afektivne stabilnosti i prevencije relapsa (46). Litij je najlakši metal u periodnom sustavu elemenata te ima dokazani neurotropni učinak koji posljedičnom neuroprotektivnošću smanjuje gubitak neurona. Potencijalni mehanizimi u podlozi stabilizacije raspoloženja proizlaze iz različitih učinaka koje litij ima na glikogen sintetazu kinazu 3β, neurotrofične faktore, neurotransmitore, oksidativni metabolizam te sustav drugih staničnih glasnika (29). Prije inicijacije litija u terapijske svrhe nužno je funkcionalnim testovima dobiti podatke o renalnoj funkciji, funkciji štitne žlijezde i koncentraciji kalcija u serumu kako bi se umanjila mogućnost pojave štetne interakcije sa navedenim organskim sustavima (47). Nakon što je terapijska primjena litija započela nužno je pratiti njegovu plazmatsku koncentraciju, a važno je napomenuti kako se koncentracija od 1.2 mmol/L smatra potencijalno toksičnom dok koncentracije iznad 2.0 mmol/L mogu rezultirati fatalnim ishodom (48). Simptomi litijske intoksikacije manifestiraju se na SŽS (konfuzija, polineuropatija, cerebelarni znakovi, itd.) gastrointestinalnom (mučnina, proljev, povraćanje), renalnom (poliurija, polidipsija, nefrogeni dijabetes insipidus), kardiovaskularnom (aritmija, hipotenzija) i respiratornom sustavu (49). Veliki potencijal litija krije se i u činjenici kako su mehanizmi njegovog djelovanja relativno neistraženi, a napredak u saznanjima na tom području će pružiti informacije o funkcioniranju litija kao psihofarmaka, ali i o samoj patofiziologiji BAP-a. Unatoč tome što je litij naišao na mnogobrojne prepreke i preispitivanja znanstvene javnosti, ponajviše radi toksičnosti i komplicirane primjene, on je nakon 60 godina i dalje neizostavan terapijski element u liječenju BAP-a što daje vjerodostojnu sliku o njegovoj moći i nepobitnom terapijskom potencijalu (46).

3.1.2.2. Antikonvulzivi

Napori psihijatrijske i znanstvene zajednice koji su uloženi u sastavljanje i usavršavanje terapijskih algoritama u liječenju BAP-a podigli su svijest o prednostima, ali i praktičnim nedostacima primjene neuroleptika i litija. Inicijativom u svrhu podizanja kvalitete i efikasnosti terapijskih protokola otvoren je put antiepilepticima kao novoj obitelji lijekova sa značajnim psihofarmakološkim potencijalom. Karbamazepin i valproat su antiepileptici koji su kao pioniri pokazali značajan učinak u simptomatskoj kontroli širokog spektra podtipova BAP-a. Štoviše njihova antimanična i profilaktička efikasnost uniformno je raspodijeljena za gotovo sve podtipove BAP-a te iznosi 50-60 % (50). Većina antiepileptika ima više mehanizama djelovanja, a oni za BAP relevantni uključuju modulaciju GABA-ergičke i glutaminergičke neurotransmisije, utjecaj na alteraciju naponskih ionskih kanala te intracelularnih signalnih puteva. Postoje neosporive sličnosti između BAP-a i epilepsije te je upravo ta činjenica dovela do odobrenja od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) kojim je korištenje valproata (divaproex, valproična kiselina), karbamazepina i lamotrigina dopušteno pri liječenju BAP-a (51). Divaproex i karbamazepin su indicirani kao monoterapija i kombinacijska terapija u liječenju akutne manične epizode dok se lamotrigin koristi kao dugotrajna terapija održavanja eutimičnog razdoblja (52). Prema uputama relevantnih smjernica antiepileptici se najčešće koriste u kombinaciji sa litijem i/ili neurolepticima kod pacijenata koji nisu doživjeli simptomatsko poboljšanje nakon primjene lijekova prve terapijske linije. U takvim slučajevima primjene antiepileptika povećana efikasnost je dokazana i realna, ali je nužno pratiti pojavu potencijalnih nuspojava koje prate farmakološki višekomponentnu terapiju. (53)

3.2. Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Elektrokonvulzivna terapija vrijedna je terapijska metoda koja se koristi u liječenju brojnih psihijatrijskih poremećaja. Porast broja i razvoj psihofarmaka koji se koriste za liječenje bipolarne manije direktno je utjecao na smanjenje korištenja EKT-a u kliničkoj praksi. Usprkos navedenoj činjenici EKT se i dalje koristi kao terapijska opcija pri liječenju depresije, akutne manične epizode, katatonije i terapijski rezistentne shizofrenije. Stabiliziranja raspoloženja koju pruža EKT je efikasnija, a terapijski odgovor na nju je brži od klasičnih korištenih

neurotropnih lijekova (54). Mnogobrojne fiziološke, psihoanalitičke i biološke teorije postavljene su u nastojanjima da se rasplete kompleksni mehanizam djelovanja EKT-a. Teorije o podležećim biološkim mehanizmima mogu se podijeliti na neurofiziološke, neurobiokemijske i teorije o neuralnoj plastičnosti uz njihovu ulogu u funkcionalnim i strukturalnim promjenama moždanog tkiva. Provedba daljnjih studija na temu EKT-a je neophodna, a dostupna saznanja mogu samo sugerirati kako se radi o složenom, ali i terapijski vrlo uspješnom, utjecaju na neuralnu plastičnost, nerotransmitere, imunološki sustav, funkciju frontalnog korteksa i epigenetičke procese (55).

U terapijskom algoritmu liječenja manične epizode EKT pronalazi svoje mjesto kao terapija izbora kod pacijenata rezistentnih na psihofarmake, te kao terapija prve linije kod pacijenata sa delirijem i izrazito teškim kliničkim oblikom manije koji je životno ugrožavajući (56). Dokazi o uspješnosti EKT-a u liječenju pacijenata sa BAP-om nešto su čvršći za depresivnu nego za maničnu fazu no takav podatak ne umanjuje činjenicu da je EKT izrazito efikasan kod bolesnika u akutnoj maniji i terapijski rezistentnih pacijenata sa postotkom pozitivnog odgovora na primjenu od 80-90 % (57). Pojava EKT-om inducirane manije i destabilizacije raspoloženja kao nepoželjnih nuspojava malo je vjerojatna, a nastojanje brojnih istraživanja je kroz kliničke studije ukazati na ispravnost teze u kojoj EKT u kontekstu službenih terapijskih smjernica za liječenje BAP-a ne bi trebao biti u ulozi zadnje opcije (58).

4. Smjernice

4.1 Uvod

Postoje brojne kliničke smjernice u sklopu kojih su sistematizirane i dokazima potkrepljene preporuke na polju liječenja BAP-a. Iako službeno preporučeni algoritam liječnika ne izuzima od kliničke prosudbe i donošenja odluka on uvelike olakšava organizaciju i sistematizaciju pristupa pojedinom pacijentu. Revizije terapijskih smjernica provode i svakih nekoliko godina u svrhu držanja koraka sa najrecentnijim znanstvenim saznanjima, a glavne komponente gotovo svih smjernica, državnih i međunarodnih, su preporuke o pristupu pacijentima, farmakoterapiji, neuromodulaciji te adjuvantnim psihodinamskim metodama (56). Pristup liječenju BAP-a u većini smjernica je raščlanjen i naveden odvojeno maničnu fazu, depresivnu fazu i terapiju održavanja. Provedene su brojne studije na temelju rezultata post-hoc analiza i meta-analiza liječenja manične epizode čime je posljedično omogućen veliki broj signifikantnih i vjerodostojnih informacija o monoterapiji, kombinacijskoj terapiji i adjuvantnim metodama te usporedbama u njihovoj efikasnosti (59).

4.2. Metodologija

Osnovni cilj revizije službenih terapijskih smjernica je sinteza i impregnacija novih saznanja i dokaza o efikasnosti, tolerabilnosti i sigurnosti širokog raspona intervencija pri liječenju kompleksnog entiteta, dok je osnovna svrha uspostavljanje jasnog i za korištenje jednostavnog algoritma liječenja. Važno je i napomenuti kako je usklađenost najrecentnijih smjernica te najnovije revizije DSM-a krucijalna pri održavanju i povećanju efikasnosti dijagnostike i liječenja bolesti. U svrhu unapređenja na dokazima zasnovanog pristupa medicini uspostavljene su detaljne definicije stupnjevanja snage dokaza (Tablica 3.) te shodno tome precizne definicije terapijskih linija. (Tablica 4.) (56).

Linija	Dokaz
1	Meta-analiza sa uskim intervalom pouzdanosti ili višestruke dvostruko zaslijepljena (DB) randomizirane kontrolirane studije (RCT)
2	Meta-analiza sa širim intervalom pouzdanosti ili pojedinačna DB RCT
3	Bar jedna DB RCT koja uključuje placebo ili usporedbu aktivnih kontrola (n = 10-29 u svakoj aktivnoj skupini); neeksperimentalne deskriptivne studije poput komparativnih, korelacijskih i višestrukih prijava slučaja
4	Izvješća stručnih vijeća; mišljenja i/ili kliničko iskustvo grupe stručnjaka

Tablica 3. *Tablica modificirana prema Canadian Network for Mood and Anxiety i International Society for Bipolar Disorders smjernicama (2018.) za liječenje BAP-a (revizija: 2018.)*

Linija	Razina dokaza
Prva	Dokaz 1. ili 2. razine uz kliničku potvrdu sigurnosti/tolerabilonosti; odsutnost rizika terapijom uzrokovane promjene afektivnog stanja (TEAS)
Druga	Dokazi minimalno 3. razine uz kliničku potvrdu sigurnosti/tolerabilonosti; odsutnost rizika terapijom uzrokovane promjene afektivnog stanja (TEAS)
Treća	Dokazi minimalno 4. razine i klinička potvrda sigurnosti/tolerabilnosti
Nije preporučeno	Dokaz 1. razine za nedostatak učinkovitosti ili dokaz 2. razine za nedostatak učinkovitosti uz stručno mišljenje

Tablica 4. Tablica modificirana prema Canadian Network for Mood and Anxiety i International Society for Bipolar Disorders smjernicama (2018.) za liječenje BAP-a (revizija: 2018.)

4.3. Međunarodne smjernice

Pristup svakom pacijentu s BAP-om je neupitno individualan no neovisno o tome sastavljene su brojne smjernice za psihofarmakološko liječenje s ciljem olakšavanja pronalaska najoptimalnije treapije u kliničkoj praksi. Najpopularniji međunarodni algoritmi za farmakološko liječenje BAP-a, odnosno manične epizode, prikazani su u tablici 5.

Smjernice
Guideline Watch: Practice Guideline for Patients with Bipolar Disorder, 2nd Edition (APA, objavljeno 2005)
Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Pharmacology (Journal of Psychopharmacology, objavljeno 2016)
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder (Bipolar Disorders, objavljeno 2018)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Bipolar Disorder-Assessment and Management (NICE, objavljeno 2018)

Tablica 5. Najpopularnije svjetske smjernice za liječenje BAP-a (60).

5. Algoritam liječenja

5.1 Općenito

Sigurna i precizna dijagnoza manične epizode osnovni je preduvjet za uspješno liječenje bolesnika. Kliničko iskustvo je neupitno važan faktor ali je ključno napomenuti kako je za postavljanje precizne dijagnoze potrebna temeljita konzultacija dijagnostičkih kriterija koji su propisani DSM-om V što olakšava daljnji tijek algoritma postupanja. Prethodno je naveden pregled farmakopeje koja se koristi pri liječenju akutne manične epizode, a poredak lijekova koji je dostupan u smjernicama organiziran je hijerarhijski. Takav organizirani i planirani redoslijed implicira terapiju odabira ukoliko kliničar uvidi da je neki od hijerarhijski više rangiranih lijekova terapijski neuspješan. Odluka o izboru između monoterapije i kombinacijske terapije donosi se prema specifičnim okolnostima ili elementima koji su karakteristični za pojedinog bolesnika, a kombinacijske opcije su također navedene prema prioritetnim razinama. Preporuka je efikasnost i tolerabilnost kontrolirati na kraju prvog i drugog tjedna te provesti susljedne modifikacije ukoliko je to potrebno. Primjer terapijskog algoritma koji će biti naveden propisan je CANMAT i IBD smjernicama iz 2018. godine (56).

5.2. Algoritam liječenja akutne manije

5.2.1 I. korak

Pristup pacijentu kod kojeg je evidentirana jasna manična simptomatologija trebao bi započeti procjenom rizika od mogućeg agresivnog ponašanja, nasilja, opasnosti za okolinu te potencijalnog samoubojstva. Prethodno navedeni rizici najčešće su prisutni kod agitiranih bolesnika. Agitacija je u DSM-5 definirana pretjeranom motornom aktivnošću koja je rezultat unutarnje napetosti (34), a ključni koraci u pristupu takvim bolesnicima je prevencija

pogoršanja agitacije, kontrola simptoma i sprječavanje potencijalnog agresivnog ponašanja što se postiže promptnim liječenjem podležeće manične epizode (61). Ukoliko je pacijent suradljiv potrebno ga je podvrgnuti fizikalnom pregledu i laboratorijskim testovima.

Prvim kontaktom sa maničnim pacijentom počinje priprema za farmakološku terapiju pri čemu važnu ulogu ima osobna te obiteljska anamneza. Prije inicijacije psihofarmakološke terapije potrebno je isključiti uzročnike maničnih simptoma kao što su zlouporaba droga i lijekova te endokrine, neurološke i ostale somatske bolesti.

Potrebni su detaljni anamnestički podaci o lijekovima koje pacijent uzima, a ukoliko koristi antidepresive nužno je odmah terminirati njihovo korištenje. Prestanak korištenja psihostimulansa, kofeina i alkohola je nužan pri postavljanju adekvatnih temelja za farmakoterapiju.

Ako je u anamnezi evidentiran otprije dijagnosticirani BAP odmah se ordinira prva linija antimanične terapije, a u slučaju prve prezentacije u maničnoj epizodi pacijenta je potrebno pratiti određeno vrijeme kako bi se dijagnoza BAP-a uspješno postavila. Kada dođe do značajne redukcije maničnih simptoma preporučljivo je primijeniti bihevioralne i psihoedukacijske metode koje povećavaju vjerojatnost pridržavanja terapiji, smanjuju rezidualne simptome i pozitivno utječu na budući oporavak društvene funkcionalnosti (56).

5.2.2 II. korak

Preporučeno je svim pacijentima kod kojih postoji indikacija za primjenu antimanične farmakoterapije ordinirati lijek iz kategorije lijekova prve linije. Važnost prioritetne hijerarhije već je spomenuta, a kliničar donosi odluku o terapiji ovisno o okolnostima koje su specifične za pojedinog pacijenta. Otprilike 50% pacijenata će pozitivno reagirati na lijek iz prve farmakoterapijske linije uz značajno smanjenje maničnih simptoma unutar 3-4 tjedna (62). Odluka o primjeni monoterapije ili kombinacijske terapije donosi se ovisno o podacima o prijašnjoj terapiji, prethodnoj uspješnosti pojedine terapije, ali i sigurnosti, tolerabilosti te opasnosti potencijalnih nuspojava. U tablici 5. hijerarhijski su navedene monoterapijske i kombinacijske terapijske opcije

Prva linija monoterapije	*Prva linija kombinirane terapije*
• Litij	• Litij/Divaproeks + • Kvetiapin • Aripiprazol • Risperidon • Asenapin
• Kvetiapin	
• Divaproeks	
• Asenapin	
• Aripiprazol	
• Paliperidon	
• Risperidon	

Tablica 5. Tablica modificirana prema Canadian Network for Mood and Anxiety i International Society for Bipolar Disorders smjernicama (2018.) za liječenje BAP-a (revizija: 2018.)

Ako se liječenje psihofarmacima prve linije pokaže neuspješnim potrebno je modificirati doziranje te isključiti moguće nepridržavanje propisanoj terapiji i zlouporabu supstanci koje umanjuju njihov učinak. Ako unutar dva tjedna od inicijacije psihofarmaka iz prve terapijske linije nema evidentnog pozitivnog učinka, uz isključene prethodno navedene ometajuće faktore, potrebno je promijeniti ili dodati slijedeći lijek prema hijerarhijskom nizu.

5.2.3. III. korak

Ako se preporučena terapijska kombinacija (divaproeks , litij i/ili atipični antipsihotik) pokaže intolerabilnom ili neuspješnom pri optimalnoj dozi, preporučeno je ordinirati drugi lijek iz prve terapijske linije. Prelazak na farmakoterpaiju iz druge i treće terapijske linije indicirano je kada su iscrpljene sve opcije nametnute prvom linijom.

5.2.4. IV. korak

Ako farmakoterapijska regulacija maničnih simptoma nije uslijedila primjenom višestrukih opcija iz prve terapijske linije potrebno je ordinirati psihofarmak iz druge linije. Iako je većina

lijekova iz druge linije dokazano efikasna (2. razina), njihov profil sigurnosti i tolerabilnosti ne dopušta svrstavanje u prvu liniju terapijskih opcija. EKT je također metoda izbora u drugoj liniji što je potkrijepljeno činjenicom da do 80 % pacijenata pokaže značajno kliničko poboljšanje (63). Prioritetno organizirani popis terapijskih opcija koje se koriste u četvrtom koraku algoritma je prikazan tablicom 6.

Druga linija monoterapije	*Druga linija kombinirane terapije*	*EKT*
• Olanzapin	• Litij/divaproeks + • Olanzapin	• Kratka pulsna terapija uz primjenu 2-3 puta; bifrontalno postavljene elektrode
• Karbamazepin		
• Ziprasidon		
• Haloperidol		

Tablica 6. Tablica modificirana prema Canadian Network for Mood and Anxiety i International Society for Bipolar Disorders smjernicama (2018.) za liječenje BAP-a (revizija: 2018.)

5.2.5. V. korak

Lijekovi treće terapijske linije ordiniraju se ako se nijedna farmakoterapijska opcija iz prve i druge linije nije pokazala terapijski uspješnom. Niska razina dokaza za njihovu učinkovitost i neželjene nuspojave glavni su razlog iz kojeg se ti lijekovi smatraju zadnjom opcijom u algoritmu liječenja. Ako se iscrpe sve terapijske opcije koje prethode trećoj liniji opravdano je primijeniti monoterapiju klorpromazinom, klonazepamom, klozapinom ili tamoxifenom. Kobinacija litija ili divaproeksa sa jednim od slijedećih lijekova: karbamazepin, oksakarbazepin, haloperidol ili tamoksifen; predstavlja osnovu kombinirane terapije treće linije. Ponavljana transkranijanlna mangnetska stimulacija (rTMS) u desnom prefrontalnom korteksu može se primijeniti kao adjuvantna metoda nekoj od izabranih farmakoterapijskih opcija (64).

Važno je napomenuti da u algoritmu liječenja manične epizode nije preporučeno koristiti slijedeće psihofarmake: eslikarbazepin, likarbazepin, gabapentin, lamotrigin, topiramat i valnoktamid (56).

5.3.. Algoritam liječenja kliničkih podtipova manije

Prethodno je opisan algoritam liječenja bolesnika koji se prezentiraju simptomima klasične manične epizode. Kliničke značajke manične epizode te podtipovi navedeni u DSM-u 5 ključan su parametar pri usmjeravanju kliničara pri odabiru farmakoterapije. Kliničke specifikacije su značajne upravo zato što omogućuju svrstavanje manične epizode u određene podtipove za koje je algoritam liječenja nešto drugačiji nego u slučaju klasične manične epizode. Važni primjeri takvih podtipova su miješani oblik BAP-a (engl. *mixed features*), manija sa psihotičnim značajkama (raspoloženju kongruentno ili inkongruentno) i BAP sa brzociklirajućim epizodama (engl. *rapid cycling*) (65).

Miješani oblik karakteriziran je pojavom simptoma depresije uz prisutne manične simptome, a pojavljuje se u otprilike 10-30% slučajeva BAP-a. Navedena varijanta manične epizode povezana je sa težim kliničkim tijekom, većim stupnjem onesposobljenosti i visokom stopom samoubojstava (66). Farmakoterapija indicirana u slučaju miješanog oblika manične epizode uključuje kombinaciju jednog od „atipičnih“ antipsihotika (asenapin, aripiprazol, olanzapin ili ziprasidon) i stabilizatora rapoloženja (divaproex) (67).

Manična epizoda sa psihotičnim značajkama (raspoloženju kongruentne ili inkongruentne) karakterizirana je pojavom psihoze tijekom manične epizode, što se događa u gotovo 50% slučajeva (68). Iako ne postoje dokazi o razlici u prognozi između pacijenata sa i bez raspoloženju kongruentne psihoze, pojedine studije sugeriraju teži klinički tijek i lošiju dugoročnu prognozu kod bolesnika sa raspoloženju inkongruentnom psihozom (69). Unatoč tome što ne postoje dokazi o superiornosti pojedine terapijske linije nad drugima, preporuka temeljena na kliničkom iskustvu navodi kombinaciju litija ili divaproexa sa „atipičnim“ antipsihotikom kao terapiju izbora (70).

Brzociklirajući BAP kao entitet predstavlja tijek bolesti koji uključuje četiri ili više izmjena raspoloženja (manije i depresije) tijekom jedne godine, a prisutan je kod otprilike jedne trećine pacijenata sa BAP-om (71). Hipotiroidizam, zlouporaba supstanci i korištenje antidepresiva često su povezani sa brzociklirajućim podtipom BAP-a, a upravo iz tog razloga je testiranje rada štitne žlijezde te prekid uzimanja antidepresiva, stimulansa i drugih psihotropnih tvari terapijski imperativ (72). Preporuka smjernica je terapiju odabrati prema efektivnosti pojedinog lijeka u fazi održavanja. Iako ne postoje dokazi o superiornosti pojedinih lijekova u liječenju brzociklirajuće varijante BAP-a preporuka je koristiti kombinaciju stabilizatora raspoloženja (73).

5.4. Dugoročno liječenje BAP-a

5.4.1. Pristup kroničnom tijeku BAP-a

Uspješno i adekvatno dijagnosticiran BAP simbolizira početak višegodišnje terapijske suradnje liječnika i pacijenta. Uspjeh u kontroli i smirivanju simptoma akutne epizode je trenutak kada počinje planiranje dugoročne terapije održavanja u cilju prevencije ponavljanja epizoda, redukcije rezidualnih simptoma, uspostave društvene funkcionalnosti te konačno unaprjeđenja kvalitete života (74). Brojni znanstveni dokazi ukazuju na neuroprogresivnu prirodu BAP-a koja kod određenog broja pacijenata, uslijed neadekvatnog liječenja i čestih relapsa, uzrokuje atrofiju moždanog tkiva, pogoršanje kognitivne funkcije te postepeno pogoršanje kliničkog tijeka bolesti i odgovora na terapiju (75). Upravo ta činjenica ukazuje na važnost posljednjeg koraka u algoritmu liječenja akutne manične epizode, a to je inicijacija sveobuhvatne terapije održavanja što ranije u tijeku bolesti kako bi se spriječila neuroprogresija (76). Ključan element u dugoročnoj kontroli BAP-a je pridržavanje propisanoj terapiji. Podudarnost liječnikovog i pacijentovog pogleda na bolest i propisanu terapiju te zajednički pristup u planiranju liječenja svojevrsni su potporni stupovi uspješne dugoročne terapijske kontrole BAP-a (77). Pojedine studije ukazuju na poražavajuće podatke koji sugeriraju kako se do 50 % pacijenata ne drži propisane terapije, a prostor za napredak sadržan u prethodno navedenom podatku implicira

koliko je važno postaviti čvrste temelje dugoročne terapije bazirane na povjerenju, podršci i suradnji (78).

5.4.2. Farmakološki aspekt terapije održavanja

Odabir farmakoterapije rezultat je adekvatne komunikacije između liječnika i pacijenta, a temelji se na informacijama o prethodno primjenjivanoj terapiji te terapijskoj uspješnosti, sigurnosti i tolerabilnosti pojedinog psihofarmaka. Općeprihvaćeno je pravilo terapiju održavanja nastaviti onim lijekom koji se pokazao uspješnim u liječenju akutne faze neovisno o hijerarhijskom položaju. Modifikacija terapije i terapijske doze provodi se u slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju i opasnosti od potencijalnih nuspojava (74).

Prva linija terapije u fazi održavanja je monoterapija litijem, kvetiapinom, divaproeksom i lamotriginom. Recentni podaci ukazuju na značajnu uspješnost asenapina u prevencije ponavljanja maničnih i depresivnih epizoda te je stoga uvršten u prvu liniju (79). Posebno efikasna u prevenciji manične epizode pokazala se oralna primjena aripiprazola (80). Značajne varijante kombinirane terapije su primjena litija ili divaproeksa uz „atipične“ antipsihotike kvetiapin i aripiprazol.

5.4.3. Psihosocijalne metode u terapiji održavanja

Unatoč tome što je farmakoterapija okosnica dugoročnog liječenja BAP-a često se ne pokaže u potpunosti uspješnom. Tijekom posljednjih dvaju desetljeća brojne su studije ispitivale uspješnost adjuvantne primjene psihosocijalnih metoda, a rezultati pokazuju 15% manju stopu relapsa bolesti. Motivirani navedenim podatkom moderatori najrecentnijih izdanja međunarodnih smjernica u prvu liniju dugoročne terapije BAP-a uvrstili su psihoedukaciju, dok kognitivno bihevioralna i obiteljska terapija pripadaju drugoj terapijskoj liniji (74).

6. Zaključak

Manija se najčešće pojavljuje kao neizostavna komponenta BAP-a, dok su slučajevi unipolarne manije rijetki. Upravo iz navedenog razloga se liječenju manične epizode vrlo teško može pristupiti izolirano, već je terapijski algoritam usmjeren prema liječenju BAP-a. Višegodišnji tijek bolesti i epidemiološki podaci o signifikantnosti BAP-a za globalnu opterećenost bolesti ukazuju na važnost promptne reakcije pri liječenju akutne manične epizode, ali i uspostavljanju dugoročne terapije održavanja koja će bolesniku omogućiti povratak uobičajenom socijalnom funkcioniranju. Najznačajniji psihofarmaci u liječenju manične epizode su antipsihotici i stabilizatori raspoloženja. Navedene skupine lijekova nude veliki broj farmakoterapijskih opcija, a službene međunarodne smjernice sastavljene su sa ciljem organizacije jednostavne i sistematične prioritetne kaskade kojom se kliničar koristi u praksi. Sugestije nametnute smjernicama nisu apsolutno primjenjive već služe kao nit vodilja liječniku koji ih primjenjuje u skladu sa specifičnim okolnostima koje su karakteristične za svakog pojedinog bolesnika. Brojne adjuvantne psihoterapijske metode su iznimno značajne svojim posrednim pozitivnim djelovanjem na efikasnost primjenjene terapije, resocijalizaciju pacijenta te postavljanje temelja zdravom terapijskom odnosu između pacijenta i liječnika. Povjerenje i suradnja osnova su dugoročne uspješnosti primjenjene terapije, a izostankom istih je i najbolja farmakoterapijska opcija manje uspješna. Algoritmi liječenja praktični su i korisni kao sistematizacija mnogobrojnih rezultata znanstvenih istraživanja, te su vrlo korisni u kliničkoj praksi. Na taj način je omogućen kvalitetan skup znanstveno potkrijepljenih preporuka koje su u kombinaciji sa kliničkim iskustvom preduvjet za uspješno liječenje, i izlječenje.

5. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc, Miroslavu Hercegu na uloženom vremenu, stručnim savjetima i konstruktivnim kritikama prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, bližnjima i prijateljima na bezuvjetnoj potpori tijekom čitavog studija.

6. Popis Literature

1. Dubovsky SL. Mania. Contin Minneap Minn. 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):737–55.

2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet Lond Engl. 2016 Apr 9;387(10027):1561–72.

3. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. J Affect Disord. 2001 Dec;67(1–3):229–40.

4. Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. Harv Rev Psychiatry. 2005 Jun;13(3):155–78.

5. Mason BL, Brown ES, Croarkin PE. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. Behav Sci Basel Switz. 2016 Jul 15;6(3).

6. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. J Affect Disord. 2001 Dec;67(1–3):3–19.

7. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [cited 2021 May 18]. Available from: https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F30-F39

8. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. Mol Psychiatry. 2011 Dec;16(12):1234–46.

9. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011 Mar;68(3):241–51.

10. Andrade-Nascimento M, Miranda-Scippa Â, Nery-Fernandes F, Kapczinski F, Quarantini LC. The identification of unipolar mania subtype based on anxiety comorbidity. J Affect Disord. 2011 Aug 1;132(3):356–9.

11. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. J Affect Disord. 2011 Oct;133(3):443–9.

12. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2005 Aug;15(4):425–34.

13. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storosum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. Bipolar Disord. 2013 May;15(3):306–13.

14. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J-P, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord. 2016 Aug;18(5):440–50.

15. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet Lond Engl. 2013 May 11;381(9878):1654–62.

16. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. J Clin Invest. 2009 Apr;119(4):726–36.

17. Badner JA, Koller D, Foroud T, Edenberg H, Nurnberger JI, Zandi PP, et al. Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. Mol Psychiatry. 2012 Jul;17(8):818–26.

18. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. Nat Genet. 2011 Sep 18;43(10):977–83.

19. Craddock N, Jones L, Jones IR, Kirov G, Green EK, Grozeva D, et al. Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. Mol Psychiatry. 2010 Feb;15(2):146–53.

20. Fan J, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism. Novartis Found Symp. 2008;289:60–72; discussion 72-73, 87–93.

21. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Jan;71(1):6–17.

22. Canetta SE, Bao Y, Co MDT, Ennis FA, Cruz J, Terajima M, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. Am J Psychiatry. 2014 May;171(5):557–63.

23. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite Toxoplasma gondii increases dopamine metabolism. PloS One. 2011;6(9):e23866.

24. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2016 Dec;209(6):454–9.

25. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB. Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. Bipolar Disord. 2004 Apr;6(2):122–9.

26. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 26]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457180/

27. Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C, et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2014 Dec;205(6):465–72.

28. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. Mol Psychiatry. 2017 May;22(5):666–79.

29. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. Bipolar Disord. 2009 Jun;11 Suppl 2:92–109.

30. Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S. Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. Psychiatry Res. 1994 Mar;55(1):41–50.

31. Administration SA and MHS. Table 11, DSM-IV to DSM-5 Manic Episode Criteria Comparison [Internet]. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 [cited 2021 May 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519712/table/ch3.t7/

32. Dailey MW, Saadabadi A. Mania. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 May 19]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493168/

33. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, Second Edition. Am J Psychiatry. 2008 Apr 1;165(4):541–2.

34. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.

35. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2003 Feb;64(2):161–74.

36. Alda M, Manchia M. Personalized management of bipolar disorder. Neurosci Lett. 2018 Mar 16;669:3–9.

37. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. The Lancet. 2016 Apr;387(10027):1561–72.

38. Ameer MA, Saadabadi A. Neuroleptic Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 May 27]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459150/

39. Vacheron-Trystram M-N, Braitman A, Cheref S, Auffray L. [Antipsychotics in bipolar disorders]. L'Encephale. 2004 Oct;30(5):417–24.

40. Park S-C, Lee M-S, Kang S-G, Lee S-H. Patterns of antipsychotic prescription to patients with schizophrenia in Korea: results from the health insurance review & assessment service-national patient sample. J Korean Med Sci. 2014 May;29(5):719–28.

41. Medline ® Abstract for Reference 1 of “First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects” - UpToDate [Internet]. [cited 2021 May 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects/abstract/1

42. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. Curr Neuropharmacol. 2018;16(8):1210–23.

43. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2019 Feb;24(2):198–217.

44. Chengappa KNR, Suppes T, Berk M. Treatment of bipolar mania with atypical antipsychotics. Expert Rev Neurother. 2004 Nov;4(6 Suppl 2):S17-25.

45. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2002 Feb;47(1):27–38.

46. Won E, Kim Y-K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. Int J Mol Sci. 2017 Dec;18(12):2679.

47. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. Bipolar Disord. 2009 Sep;11(6):559–95.

48. Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The lithiumeter: a measured approach. Bipolar Disord. 2011 May;13(3):219–26.

49. Grandjean EM, Aubry J-M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. CNS Drugs. 2009;23(5):397–418.

50. Grunze H, Schlösser S, Amann B, Walden J. Anticonvulsant drugs in bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci. 1999 Jun;1(1):24–40.

51. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? Epilepsia. 2012;53(s7):26–33.

52. McCormick U, Murray B, McNew B. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. J Am Assoc Nurse Pract. 2015 Sep;27(9):530–42.

53. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. Am J Psychiatry. 1998 Jan;155(1):12–21.

54. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. J ECT. 2014 Dec;30(4):275–82.

55. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms [Internet]. [cited 2021 May 31]. Available from: http://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2017.15.3.210

56. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013 Feb;15(1):1–44.

57. Jahangard L, Haghighi M, Bigdelou G, Bajoghli H, Brand S. Comparing efficacy of ECT with and without concurrent sodium valproate therapy in manic patients. J ECT. 2012 Jun;28(2):118–23.

58. Giulio P, Pierpaolo M, Cristina T, Michela GM, Chiara S, Mauro M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. Curr Neuropharmacol. 2017 Mar 31;15(3):359–71.

59. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Dec 10;20(2):180–95.

60. SMI Adviser - What are available practice guidelines for bipolar disorder? [Internet]. SMI Adviser. [cited 2021 Jun 2]. Available from: https://smiadviser.org/knowledge_post/what-are-available-practice-guidelines-for-bipolar-disorder

61. Dundar Y, Greenhalgh J, Richardson M, Dwan K. Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Hum Psychopharmacol. 2016 Jul;31(4):268–85.

62. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2008;69 Suppl 5:9–15.

63. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry. 1988 Aug;45(8):727–32.

64. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. J Affect Disord. 2009 Oct;117(3):146–50.

65. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97.

66. Reinares M, Bonnín C del M, Hidalgo-Mazzei D, Undurraga J, Mur M, Nieto E, et al. Making sense of DSM-5 mania with depressive features. Aust N Z J Psychiatry. 2015 Jun;49(6):540–9.

67. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. Bipolar Disord. 2012 May;14 Suppl 2:22–36.

68. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. J Affect Disord. 2001 Dec;67(1–3):79–88.

69. Swann AC, Daniel DG, Kochan LD, Wozniak PJ, Calabrese JR. Psychosis in mania: specificity of its role in severity and treatment response. J Clin Psychiatry. 2004 Jun;65(6):825–9.

70. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania.

Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2002 Apr;26(4):530–6.

71. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, Mclntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2014 Jun;75(6):e578-586.

72. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord. 2013 Mar;15(2):115–37.

73. Kemp DE, Gao K, Fein EB, Chan PK, Conroy C, Obral S, et al. Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012 Nov;14(7):780–9.

74. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97–170.

75. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. Neurotox Res. 2011 Feb;19(2):279–85.

76. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, Christensen EM, Dam H, Gluud C, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2013 Mar;202(3):212–9.

77. Berk L, Hallam KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, et al. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. Hum Psychopharmacol. 2010 Jan;25(1):1–16.

78. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. Psychiatr Serv Wash DC. 2007 Jun;58(6):855–63.

79. Szegedi A, Durgam S, Mackle M, Yu SY, Wu X, Mathews M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Asenapine Maintenance Therapy in Adults With an Acute Manic or Mixed Episode Associated With Bipolar I Disorder. Am J Psychiatry. 2018 Jan 1;175(1):71–9.

80. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2006 Apr;67(4):626–37.

7. Životopis

Zovem se Luka Županović i rođen sam 09.02.1997. godine u Zagrebu. Završio sam Osnovnu školu Tituša Brezovačkog te potom upisao i završio srednju školu pohađajući IV. Gimnaziju i Privatnu gimnaziju Bendikta Kotruljevića. Nakon završene srednje škole upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom fakulteta radio sam kao demonstrator na katedri za Fiziologiju i imunologiju (2017. – 2018.)

Aktivno se služim engleskim jezikom (B2).

Tijekom studija sam se aktivno bavio plivanjem osvajajući brojna odličja na međunarodnim natjecanjima te višestruke titule prvaka Hrvatske u apsolutnoj konkurenciji. Kategoriziran sam kao vrhunski sportaš III. kategorije prema kriterijima Hrvatskog olimpijskog odbora.