

# Liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja

---

**Novoselović, Božidar**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:108015>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Božidar Novoselović**

**Liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc Alma Mihaljević-Peleš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## **Popis kratica**

**MKB** – Međunarodna klasifikacija bolesti

**DSM** – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja Američkog udruženja psihijatara)

**BAP** – Bipolarni afektivni poremećaj

**EEG** – Elektroencefalogram

**EKG** – Elektrokardiogram

**CT** – computerized tomography (eng. kompjuterizirana tomografija)

**MR** – magnetska rezonanca

**GABA** –  $\gamma$ -Aminobutyric acid (eng. gama-amino-maslačna-kiselina)

**SSRI** – Selective serotonin reuptake inhibitor (eng. selektivni inhibitor ponovnog unosa serotonina)

**MAO** – mono-amino-oksidaza

**TCA** – triciklički antidepresivi

**SERT** – serotoniniski transporter

**NAT** – noradrenalinski transporter

**KBT** – kognitivno bihevoralna terapija

**IPT** – interpersonalna terapija

**EKT** – elektrokonvulzivna terapija

**APA** – American Psychiatric Association

**NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence

**FDA** – Food and Drug Administration

# Sadržaj

1. Sažetak .....	
2. Summary .....	
3. Uvod .....	1
3.1. Epidemiologija .....	1
3.2. Etiologija .....	2
3.2.1. Neurobiologija bipolarnog poremećaja: .....	2
3.2.2. Biološki amini: .....	2
3.2.3. Genetski faktori .....	2
3.3. Klasifikacija .....	3
3.4. Klinička slika .....	4
3.4.1. Manija(F31.1) .....	4
3.4.2. Hipomanija (F31.0) .....	5
3.4.3. Depresivna epizoda (F31.3 i F31.4) .....	5
3.4.4. Miješana epizoda(F31.6) .....	7
3.5. Dijagnoza .....	7
4. Litij i stabilizatori raspoloženja .....	8
4.1. Litij .....	8
4.1.1. Povijest medicinske uporabe litija .....	8
4.1.2. Farmakokinetika .....	9
4.1.3. Farmakodinamika .....	9
4.1.4. Način uporabe i doziranje litija .....	10
4.1.5. Neželjeni učinci litija .....	10
4.2. Ostali stabilizatori raspoloženja .....	11
4.2.1. Valproična kiselina .....	11
4.2.2. Karbamazepin .....	12
4.2.3. Lamotrigin .....	12

<b>5. Antipsihotici</b> .....	14
5.1. Olanzapin.....	14
5.1.1. Farmakokinetika olanzapina.....	15
5.1.2. Nuspojave olanzapina .....	15
5.2. Risperidon.....	15
5.2.1. Nuspojave risperidona.....	15
5.3. Kvetiapin .....	16
5.4. Benzodiazepini.....	17
<b>6. Antidepresivi</b> .....	18
6.1. SSRI .....	18
6.1.1. Nuspojave SSRI .....	19
6.2. MAO inhibitori.....	19
6.2.1. Nuspojave MAO inhibitora .....	19
6.3. Triciklički antidepresivi (TCA) .....	20
6.3.1. Nuspojave tricikličkih antidepresiva.....	20
<b>7. Psihoterapija</b> .....	21
7.1. Kognitivna-bihevioralna terapija .....	21
7.2. Interpersonalna psihoterapija .....	22
7.3. Psihoedukacija pacijenata i obitelji .....	22
<b>8. Elektrokonvulzivna terapija (EKT)</b> .....	24
<b>9. Smjernice liječenja</b> .....	25
9.1. Američka psihijatrijska asocijacija (APA) – smjernice.....	25
9.1.1. Akutna manija ili miješana epizoda .....	25
9.1.2. Akutna depresija.....	26
9.1.3. Brzo izmjenjujuće epizode .....	27
9.1.4. Održavanje remisije .....	27
9.2. Europske NICE smjernice .....	28
9.2.1. Liječenje manije ili hipomanije.....	28

9.2.2. Liječenje depresije .....	28
9.2.3. Održavanje remisije .....	29
<b>10. Zaključak.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Zahvale .....</b>	<b>31</b>
<b>12. Literatura .....</b>	<b>32</b>
<b>13. Životopis .....</b>	<b>35</b>

# 1. Sažetak

## LIJEČENJE BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA

Božidar Novoselović

Bipolarni poremećaj (BAP) spada u grupu poremećaja raspoloženja i multifaktorijalne je geneze. Patološko raspoloženje i s tim povezani vegetativni i psihomotorni simptomi čine ključni sadržaj kliničke slike. Etiologija BAP-a nije u potpunosti razjašnjena i postoje više pokušaja objašnjena nastanka bolesti. Bipolarni poremećaj često počinje depresivnom epizodom i predstavlja poremećaj koji je prisutan cijeli život. Kod većine oboljelih smjenjuju se depresivne i manične faze. Liječenje bipolarnog poremećaj u pravilu počinjemo sa litijem i drugim stabilizatorima raspoloženja. Antipsihotici se u liječenju bipolarnog poremećaja najviše koriste u akutnim fazama kao i za terapiju održavanja. Iako su se klasični antipsihotici pokazali učinkovitima rijeđe se koriste zbog mnogih nuspojava koje mogu biti jako neugodne za pacijenta pa se više koriste noviji atipični. Korištenje antidepresiva u osoba s dijagnozom bipolarnog afektivnog poremećaja je često dovedena u pitanje zbog nesigurnosti u njihovu terapijsku korisnost. Kao terapijske opcije u ovoj bolesti, antidepresivi se koriste obavezno u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja. Psihoterapija kao terapijska metoda također može poslužiti u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. Za pacijente je najvažnije psihoterapijom prepoznati okolnosti u životu koji mogu dovesti do pogoršanja bolesti i na taj način naučiti izbjegavati takve stresne situacije. Elektrokonvulzivna terapija (EKT) je način liječenja manjeg broja ozbiljnih koji ne reagiraju povoljno na farmakološku terapiju. Tretman se provodi tako što da se kroz mozak propušta struja sa ciljem da se izazove epileptični napad, odatle i dolazi naziv elektrokonvulzivna terapija. Radi lakšeg usmjeravanja u vrste liječenja postoje smjernice za liječenje BAP-a, a najvažnije su APA smjernice i NICE smjernice. Liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja zahtjevno je područje i iziskuje ulaganje velikih napora ne samo pacijenta i liječnika psihijatra, već i cijele pacijentove okoline. Samo stalna istraživanja novih mogućnosti liječenja osigurat će pacijentima i njihovim bližnjim bolji život i lakše funkcioniranje u društvu.

Ključne riječi: bipolarni poremećaj, depresija, manija, litij, antidepresivi, antipsihotici, psihoterapija,



## 2. Summary

### TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

Božidar Novoselović

Bipolar disorder is one of mood disorders and has multifactorial genesis. Pathological mood and related vegetative and psychomotor symptoms form the key content of the clinical state. The etiology of BAD has not been fully elucidated and there are many explanations for occurrence of disease. Bipolar disorder usually begins with depressive episode and is a lifelong disorder. Most patients alternate depressive and manic phases. Treatment of bipolar disorder typically begin with lithium and other mood stabilizers. Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder is mostly used in the acute stages and for maintenance treatment. Although classical antipsychotics proved effective they are rarely used because of the many side effects that can be very uncomfortable for the patient and are more commonly used newer atypical. The use of antidepressants in patients with a diagnosis of bipolar affective disorder is often called into question because of uncertainty in their therapeutic usefulness. As therapeutic options in this disease, antidepressants are always used in combination with mood stabilizers. Psychotherapy as a treatment method can also be used in the treatment of bipolar affective disorder. For patients is the most important in psychotherapy to recognize circumstances in life that can lead to worsening of the disease and thus learn to avoid these stressful situations. Electroconvulsive therapy (ECT) is a method of treatment small number of serious patients who do not respond convenient to the pharmacological therapy. The treatment is carried out so as to leak current through the brain in order to induce epileptic seizures, from where comes the name electroconvulsive therapy. In order to facilitate directing the treatments there are guidelines for treatment of BAD, and the most important are APA guidelines and NICE guidelines. Treatment of bipolar disorder is challenging area and require major efforts not only of the patient and the doctor psychiatrist, but also the whole of the patient's environment. Only constant research into new treatment options will provide patients and their loved ones a better life and easier functioning in society.

Keywords: bipolar disorder, depression, mania, lithium, antidepressants, antipsychotics, psychotherapy

### **3. Uvod**

Bipolarni poremećaj spada u grupu poremećaja raspoloženja i multifaktorijalne je geneze. Patološko raspoloženje i s tim povezani vegetativni i psihomotorni simptomi čine ključni sadržaj kliničke slike. Promjene afekta (bilo u pozitivnom smjeru – manija ili negativnom smjeru – depresija), uz promjenu primarnih nagona, volje i mišljenja, dovode do značajne i upadljive promjene u ponašanju osobe u odnosu na stanje prije bolesti. U literaturi se za ovu bolest mogu pronaći i nazivi: manično-depresivna psihoza, cirkularna psihoza, bipolarna depresija i slično. Izmjene perioda manične i depresivne epizode može se odvijati na različite načine. Postoji cirkularni tip (manija i depresija se slijevaju jedna u drugu bez intervala normalnog raspoloženja), alterni tip (manija – miran period – depresija), tip duple forme (manija – depresija – miran period), intermitentna manija i intermitentna depresija.

#### **3.1.Epidemiologija**

Bipolarni poremećaj javlja se rjeđe nego depresivni poremećaj, i čini 10-20% svih poremećaja raspoloženja. Često je neprepoznat i neliječen (40%) u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, osobito kod pacijenata mlađe i starije životne dobi, zbog komorbiditeta i specifičnosti same dobi, te pod krinkom osebnosti karaktera. Veliki broj pacijenata ne traži psihijatrijsku pomoć, iako je količina neugodnih događaja kao što je razaranje obitelji, nekontrolirano kupovanje ili kockanje, do suicida koji prate ovaj poremećaj vrlo visoka. U 90% slučajeva dolazi do višestrukih ponavljanja epizoda bolesti, sa nezadovoljavajućim poboljšanjem kod gotovo polovine od ukupnog broja bolesnika, između ostalog i zbog ostalih simptoma vezanih u poremećaje raspoloženja (Perlis et al., 2006).

## **3.2.Etiologija**

### **3.2.1.Neurobiologija bipolarnog poremećaja:**

Usprkos visokoj prevalenciji BAP-a i brojnih istraživanjima koja koriste neuroimaging, biokemijske i neuropatološke metode, etiologija i patofiziologija poremećaja nije u potpunosti poznata. Najčešće se nameće zaključak da nije riječ o jednoj, lokaliziranoj moždanoj leziji, već da poremećaj nastaje usljed interakcije većeg broja promjena koje mogu zahvatiti različite neuronske krugove, odnosno, mogu biti posljedica poremećaja regulacije otpuštanja neurotransmitera ili provođenja signala u različitim signalnim sustavima.

### **3.2.2 Biološki amini:**

Mnoga istraživanja jasno ukazuju na poremećaj regulacije u složenom odnosu biogenih amina u SŽS-u. Noradrenalin i serotonin su dva najvažnija neurotransmitera u patofiziologiji poremećaja raspoloženja. Uzroci također leže i u poremećaju osjetljivosti receptora za ova dva neurotransmitera. Određeni podaci govore u korist smanjenja dopaminergičke aktivnosti u depresiji i povećanja u maniji. Neuroendokrini uzroci manifestuju se u smislu poremećaja limbičke i hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osovine. Imuni faktori sniženi su i kod manije i kod depresije. Također treba spomenuti i sličnost bioloških mehanizama u nastanku shizofrenije i manije koja se objašnjava dopaminskom hiperaktivnošću, ponajviše u mezolimbickom području, na čemu se temelji primjena antipsihotika u liječenju ovih bolesti. Depresivne epizode u BAP-u pokazuju pak biološku sličnost unipolarnoj depresiji iz čega proizlaze sličnosti u liječenju i poteškoće u razlikovanju tih dviju stanja (Štrkalj-Ivezić, 2011).

### **3.2.3. Genetski faktori**

Bipolarni poremećaj pokazuje izrazitu sklonost pojavljivanja u idućim generacijama obitelji. Od 10 do 15% oboljelih ima bliske srodnike s istom dijagnozom i ako se nije nađena točna genetska potvrda povezanosti. Kao dodatan argument ovoj tezi može se nadodati da kod jednojajčanih blizanaca u slučaju da jedan blizanac oboli, 57% je šanse da oboli i drugi blizanac. Dakle, konačno se smatra da uz genetsku predispoziciju moraju postojati i izvanjski faktori koji će potaknuti pojavu bolesti (Štrkalj-Ivezić, 2011).

### 3.3. 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. Publicirana je od strane SZO 1992. godine i u upotrebi je u većini europskih zemalja. Psihijatrijske dijagnoze nalaze se u poglavlju V, koje je označeno slovom F i sačinjene su od 99 dijagnostičkih kategorija, pri čemu su poremećaji raspoloženja grupirani od F30 do F39.

#### **F 31 BIPOLARNI AFEKTIVNI POREMEĆAJ (MKB-10)**

- F 31.0 BAP, sadašnja epizoda hipomanična,
- F 31.1 BAP, sadašnja epizoda manična bez psihotičnih simptoma,
- F 31.2 BAP, sadašnja epizoda manična sa psihotičnim simptomima,
- F 31.3 BAP, sadašnja epizoda depresivna, blaga ili umjerena,
  - F 31.30 BAP, sadašnja epizoda depresivna, blaga ili umjerena, bez somatskih simptoma,
  - F 31.30 BAP, sadašnja epizoda depresivna, blaga ili umjerena, sa somatskim simptomima,
- F 31.4 BAP, sadašnja epizoda depresivna, teška, bez psihotičnih simptoma,
- F 31.5 BAP, sadašnja epizoda depresivna, teška, sa psihotičnim simptomima,
- F 31.6 BAP, sadašnja epizoda mješovita,
- F 31.7 BAP, sada u remisiji.

*Tablica 1. Klaisifikacija bipolarnog poremećaja po MKB-10, tablica modificirana po MKB-10 priručniku*

Na osnovu kriterija DSM-5, u grupu bipolarnog afektivnog poremećaja uključuju se:

<b>Bipolarni poremećaj Tip I</b>	<b>Najmanje jedna manična epizoda +/- depresija.</b>
<b>Bipolarni poremećaj Tip II</b>	<b>Najmanje jedna hipomanična epizoda +/- depresija.</b>
<b>Ciklotimija</b>	<b>Dugotrajni depresivni i hipomanični simptomi, Nema teškog depresivnog poremećaja, manije ili hipomanije.</b>
<b>Nespecifični bipolarni poremećaji</b>	

Tablica 2. Klasifikacija bipolarnog poremećaja, tablica modificirana po DSM-5 priručniku

### 3.4. Klinička slika

Bipolarni poremećaj uglavnom počinje depresivnom epizodom i predstavlja kronični poremećaj. Kod većine oboljelih smjenjuju se depresivne i manične faze, premda kod 10-20% pacijenata postoje samo manične epizode. Manične epizode obično počinju naglo (u periodu od nekoliko sati ili dana) i ukoliko se ne liječe mogu trajati oko 3 mjeseca, dok epizode depresije traju duže, od 6 - 10 mjeseci. Izražena je varijabilnost učestalosti epizoda i obrazaca remisije i pogoršanja, premda se period remisije vremenom skraćuje. Podaci ukazuju da oko 15% pacijenata ima teške epizode manije ili depresije sa psihotičnim obilježjima. Neke studije ukazuju da trećina pacijenata ima kronične simptome i značajan pad psihosocijalnog funkcioniranja.

#### 3.4.1. Manija(F31.1)

Manična epizoda obično nastaje naglo. Svijest je uglavnom očuvana, a vanjski izgled upadljiv (pretjerana šminka, neobične kombinacije odjeće, obuće i nakita), uređenja prostora (gomilanje predmeta, ispisivanje optimističnih parola) i ponašanja (traže kontakt s okolinom, prekomjerno troše, skloni su kockanju i konzumiranju alkohola). Raspoloženje je uglavnom povišeno (bučno, euforično, ekspanzivno), rjeđe iritabilno, s niskim pragom frustracije, što vodi u ljutnju, bijes, agresiju. Kod nekih pacijenata prisutna je i emocionalna labilnost uz

izmjene izrazito dobrog raspoloženja, iritabilnosti i depresije u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko sati. Psihomotorika je ubrzana, povišena, sa živahnom mimikom i naglašenom gestikulacijom, govor je ubrzan, u stalnom su pokretu, olako donose odluke, izražena je sklonost rasipništvu, zaduživanju, nepotrebnim kupovinama, izlaganju rizičnim radnjama, a sve to je praćeno subjektivnim osjećajem dobrog tjelesnog stanja i kondicije. Mišljenje je ubrzano, sa brzim protokom ideja, koji u ekstremnim slučajevima može ići do bujice ideja, neologizama i „salate od riječi“, pa je takav govor nerazumljiv. Sumanutosti veličine, bogatstva, svemoći (kongruentna raspoloženja) javljaju se kod 2/3 maničnih bolesnika, a mogu se javiti i persekutorne ili bizarne sumanutosti. Percepcija je obično uredna, ali u psihotičnim epizodama mogu biti prisutne i halucinacije. Pažnja je hipervigilna, sniženog tenaciteta, volja oscilira jer često mijenjaju planove i aktivnosti, a nagoni su povišeni (hipererotizacija, pojačana seksualna aktivnost, ekscesivno pijenje alkohola), uz čest gubitak na težini zbog pretjerne aktivnosti i zanemarivanja potrebe za hranom. Pamćenje i inteligencija su uglavnom očuvani. Vegetativne funkcije su pojačane, spavanje skraćeno. Kritičnost je bitno smanjena ili odsutna, bez (dovoljnog) uvida u bolest, zbog čega najčešće odbijaju liječenje.

#### **3.4.2. Hipomanija (F31.0)**

Karakterizira ju neprikladno, povišeno ili razdražljivo raspoloženje i promjene u funkcioniranju (slično kao kod manije, ali slabijeg intenziteta) koje okolina primjećuje, ali ne dovode do velikih oštećenja na radnom i socijalnom planu, niti potrebe za hospitalizacijom a nisu udružene sa halucinacijama ili sumanutostima.

#### **3.4.3. Depresivna epizoda (F31.3 i F31.4)**

Depresiju karakterizira heterogenost kliničke slike, izražava se mnoštvom simptoma, različitog intenziteta i kombinacija, od blage do psihotične depresije. Depresivna faza može se razviti naglo (tokom par dana) ili postepeno (tjednima) . Svijest je u pravilu očuvana, kao i orijentacija. Vanjski izgled karakterizira potištenost, klonulost, oskudni pokreti ili dominiraju simptomi agitacije (nemirno pomicanje, križanje prstiju, ponekad čupanje kose), te često zapušten izgled i vanjština. Neki pacijenti se lako rasplaču, a neki ne mogu („suha depresija“). Raspoloženje je sniženo, često dominira anksioznost, bespomoćnost, beznadost, osjećaj niže vrijednosti i krivice, strah od budućnosti, gubitak interesa i sposobnosti uživanja. Kod agitiranih depresija sa izraženom anksioznošću pacijenti mogu biti

nemirni i razdražljivi. Česte su dnevne varijacije u raspoloženju, sa jutarnjim pogoršanjem i večernjim smanjenjem subjektivnih i objektivnih smetnji, dok je kod atipičnih depresija često prisutan obrnut ritam. Bolesnici su umorni, tromi, malaksali, nesposobni za fizičke napore. Pacijente koji negiraju depresivno raspoloženje često obitelj dovede na liječenje zbog socijalne izolacije i smanjenja aktivnosti. Psihomotorika je najčešće usporena, iako može biti prisutna i agitacija, češće kod starijih. Mišljenje je usporeno, asocijacije oskudne, a u sadržaju dominiraju pesimistične, depresivne teme, razmišljanja o bezvrijednosti života i suicidalne ideje. Ako je u pitanju psihotična depresija, često su prisutne sumanutosti, koje mogu biti u skladu sa raspoloženjem (sintimne, kongruentne), što uključuje ideje krivice, grešnosti, propasti, tjelesne bolesti i neposobnosti, a ako nisu u skladu sa raspoloženjem (inkongruentne, katatimne) mogu uključivati primjerice ideje proganjanja, prekomjernog znanja i veličine. Pažnja je smanjene vigilonosti, a koncentracija je otežana. Perceptivne funkcije kod nepsihotičnih depresija obično su uredne, dok se kod psihotičnih mogu javiti iluzije i halucinacije. Volja je snižena (hipobulija), ponekad do abulije – bezvoljni su, bez inicijative i interesa. Pamćenje i inteligencija su najčešće očuvani, ali ponekad se pacijenti žale na oslabljenu koncentraciju, smetnje pamćenja, otežano mišljenje, što može navesti kliničara na pogrešan zaključak da je riječ o primarno dementnim smetnjama, naročito kod starijih. Nagonski dinamizmi su sniženi sve do izražavanja suicidalnosti (2/3 pacijenata pomišlja na suicid, dok 10-15% izvršava taj čin). Posebnu pažnju treba obratiti na period kada se tokom liječenja počnu vraćati energija i snaga, pa pacijenti krenu prema realizaciji suicidalnih ideja. Libido je smanjen, kao i apetit (rjeđe povećan – kod atipičnih slika). Uvid u bolest obično je očuvana, ali je teško uvjeriti pacijente da je moguće izlječenje njihovog stanja. Vegetativne funkcije često su poremećene, a mogu se naći i funkcionalne smetnje od strane kardio-vaskularnog sustava (promjene srčanog ritma, tlaka, cijanoza i hladnoća udova), gastro-intestinalnog trakta (opstipacija, suha usta), urogenitalnog sistema, kao i bolovi, disestezije (pritisak, probadanje, pečenje) u bilo kom dijelu tijela, što u slučaju dominantnog iskazivanja u kliničkoj slici ukazuje na „maskiranu depresiju“. Jedan od vodećih simptoma je poremećaj spavanja i to u smislu nesanice, smetnji sa uspavlivanjem, ranog jutarnjeg buđenja ili isprekidanog spavanja. Kod atipičnih depresija česta je hipersomnija (pretjerana potreba za spavanjem).

#### **3.4.4. Miješana epizoda(F31.6)**

U kliničkoj slici dominira brzo izmjenjivanje maničnih, hipomaničnih i depresivnih simptoma ili miješana slika poremećaja. Anamnestički postoji podatak o najmanje jednoj maničnoj/hipomaničnoj epizodi. Iako se tipični oblici BAP-a sastoje od maničnih i depresivnih epizoda koje se smjenjuju sa razdobljima normalnog raspoloženja ili remisije između, relativno rijetko se simptomi manije i depresije mogu izmjenjivati iz dana u dan ili čak iz sata u sat. Svi opisani simptomi manije, hipomanije i depresije mogu se pojavljivati i u ovakvoj, miješanoj epizodi i imati širok spektar u intenzitetu, pojavnosti i kvaliteti.

### **3.5. Dijagnoza**

U dijagnozi BAP-a najvažnije mjesto zauzima anamneza i heteroanamneza. U psihijatriji slično kao i ostalim kliničkim strukama dijagnoza se postavlja na temelju od prije dogovorenih kriterija. Dijagnoza bipolarnog afektivnog poremećaja nije laka, pogotovo ako bolest počinje s depresijom jer je teška distinkcija bipolarnog poremećaja i unipolarne depresije. Vrlo je bitno točno napraviti razliku između te dvije dijagnoze zbog slijedbene terapije, i mogućnosti da korištenje samo antidepresiva „prebaci“ pacijenta u maničnu fazu. Nažalost ne postoje laboratorijski testovi ili neke imaging tehnike koje bi nam pomogle u dijagnozi ove bolesti te se zbog toga koristimo drugim instrumentima-dijagnostičkim upitnicima. Najčešće korišteni upitnici u praksi su HLC-32 i MDQ (Angst et al., 2005). Za postavljanje dijagnoze BAP-a potrebno je utvrditi postojanje obje faze bolesti, prema kriterijima MKB-10. Budući da depresija može bit pokazatelj neke somatske bolesti i stanja u diferencijalno-dijagnostičke svrhe treba napraviti iscrpan klinički pregled i laboratorijske te druge specifičnije pretrage (EEG, EKG, CT, MR) (Hotujac, 2006).



## 4. Litij i stabilizatori raspoloženja

Liječenje bipolarnog poremećaj u pravilu počinjemo s litijem i drugim stabilizatorima raspoloženje. Naravno prije farmakološke terapije potrebno je pokušati koliko god je to moguće uspostaviti terapijsko partnerstvo sa pacijentom, olakšavajući suradljivošću pacijenta naš posao. Također je potrebno objasniti što bolje situaciju i pacijentu i njegovoj obitelji koja nam može biti dobar pomagač u liječenju u najmanju ruku kao oni koji će prvi prepoznati pogoršanje bolesti i oni koji će pacijenta pokušati pacijenta kontrolirati u pravilnom provođenju farmakološke terapije. Nakon dobro provedene dijagnostičke obrade i sigurni u dijagnozu bipolarnog afektivnog poremećaja početak ćemo s farmakološkom terapijom.

### 4.1. Litij

Budući da pacijenti sa bipolarnim poremećajem često dolaze agitirani i agresivni, prvi cilj liječenja bipolarnog poremećaja je stabilizacija maničnih hipomaničnih simptoma. Kao početno liječenje prvenstveno se koristi litij.

#### 4.1.1. Povijest medicinske uporabe litija

Korištenje litija u medicinske svrhe započelo je sredinom 19. stoljeća, točnije 1843. godine kad je Alexander Ure dokazao topljivost soli mokraćne kiseline u otopini litijeva karbonata, in vitro. Ta je činjenica potakla ideju da se litijeve soli mogu koristiti u liječenju gihta što je 1860.-ih godina potvrdio i Alfred Garrod. U drugoj polovici 19. stoljeća soli mokraćne kiseline počinju se povezivati s mnogim bolestima, a time i litij kao moguća terapija postaje sve više korišten. U to vrijeme, Armand Trousseau i Alexander Haig, povezuju maniju i depresiju s teorijom o mokraćnoj kiselini. Nakon toga, Carl Lange, 1886. godine izvještava o pozitivnom utjecaju litijeva karbonata u liječenju depresije te 1894. godine Fritz Lange također opisuje liječenje akutne depresije litijevim karbonatom. William Hammond, 1873.godine, navodi litijev bromid kao spoj koji ostvaruje najbolje rezultate u liječenju akutne manije. Od 1880. godine pa do početka 1900.-ih litij se počeo smatrati „lijekom za sve“ te je počela i proizvodnja mineralnih voda i piva koje sadrže litij. Nakon toga, litij lagano pada u zaborav, do 1928. godine kad je u „Medical Journal of Australia“, litijev hipurat predstavljen kao spoj za učinkovito liječenje za arterijsku hipertenziju. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), 1940.-ih, bolesnicima sa srčanim bolestima i hipertenzijom počinje se davati 25%-tna otopina litijevog klorida kao zamjena za natrijev klorid što je rezultiralo brojnim

intoksikacijama i velikim brojem smrtnih slučajeva. John Cade, 1949. godine, u Australiji dolazi do spoznaje da injektirana otopina litijeva urata ima smirujući efekt na svinje. Također, litijem je počeo liječiti pacijenta koji je bolovao od kronične manije, nakon čega je njegova bolest prešla u fazu remisije. Međutim, zbog toksičnosti litija, 2 mjeseca nakon prvog uzimanja litija, pacijent je preminuo. Tako Cade ponovno vraća litij u upotrebu u psihijatriji, čime započinje psihofarmakološka era. Mogens Schou i ostali, 50-ih i 60-ih godina 20. stoljeća, su čvrsto utvrdili da litij ima antimanični učinak te učinak u liječenju manično-depresivnih poremećaja. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 1970. godine odobrava korištenje litijevih preparata u liječenju manije. Nakon osnivanje „Informacijskog centra za litij“, (eng. Lithium Information Center), na Sveučilištu Wisconsin Madison, počinje se sve više istraživati mehanizam djelovanja i učinci litija (El-Mallakh & Jefferson, 1999).

#### **4.1.2. Farmakokinetika**

Apsorpcija litija iz gastrointestinalnog trakta gotovo je potpuna unutar 6-8 sati. Vršne plazmatske razine postižu se 1-2 sata ili 5-6 sati nakon uzimanja lijeka ovisno o tome da li je preparat koji se uzima u terapiji brzo ili sporo otpuštajući. Vršne razine u mozgu postižu se kroz 2 sata nakon što su postignute vršne plazmatske razine. Litij se ne veže za proteine plazme i distribuira se u ukupnoj tjelesnoj vodi. Početni volumen raspodjele litija je 0,5 L/kg, a zatim postiže vrijednosti od 0,7-0,9 L/kg. Gotovo u potpunosti, litij se izlučuje putem bubrega, tj. urinom. Poluvijek eliminacije litija iznosi oko 20 sati (Freeman et al., 2009).

#### **4.1.3. Farmakodinamika**

Točan mehanizam djelovanja litija kao stabilizatora raspoloženja još uvijek je nepoznat, unatoč brojnim istraživanjima koja su provedena. Litij ima kratkoročne i dugoročne učinke nastanice središnjeg živčanog sustava, na signalne putove te postoji i mnogo dokaza da litij mijenja živčanu plastičnost djelovanjem na apoptotske mehanizme (Karlović, 2008). Enzimi za koje je dokazano da litij na njih djeluje u terapijskim koncentracijama su: inozitolmonofosfataza (IMPaza), inozitol pilifosfat-1-fosfataza (IPPaza), glikogen-sintaza-kinaza-3(GSK-3), bifosfat nukleotidaza, fruktoza-1,6-bifosfataza i fosfoglukomutaza (Katzung, 2011)

#### 4.1.4. Način uporabe i doziranje litija

Dvije trećine bolesnika s nekomplikiranim bipolarnim poremećajem odgovara na litij. Predloženo je nekoliko terapijskih mehanizama, no nisu dokazani. Pokazatelji dobrog odgovora uključuju euforičnu maniju kao dio primarnog poremećaja raspoloženja, <2 napada/god. te odgovor na litij u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. Litij je manje učinkovit u bolesnika s miješanim stanjem, brzim cikličkim oblicima bipolarnog poremećaja, istodobnom anksioznošću, zluporabom tvari ili neurološkim poremećajem. Primjena litijevog karbonata se započinje s dozom od 300 mg PO 2×/dan ili 3×/dan, koja se narednih 7 do 10 dana povećava dok se ne postigne razina u krvi od 0,8 do 1,2 mEq/L. Razine litija treba održavati u granicama između 0,8 i 1,0 mEq/L, obično primjenom 450 do 900 mg pripravka s postupnim otpuštanjem PO 2×/dan. Adolescentima, čija je glomerularna filtracija izvanredna, su potrebne veće doze litija; starijim bolesnicima trebaju manje doze. Tijekom maničnog napada, bolesnici zadržavaju litij a izlučuju Na; peroralna doza i razina u krvi trebaju biti veće tijekom akutnog liječenja nego tijekom profilakse pomoću doze održavanja lijeka. Premda litij ublažava bipolarne promjene raspoloženja, nema učinka na normalno raspoloženje. Također postoje naznake da ima antiagresivno djelovanje, no nije jasno da li se to događa ljudima bez bipolarnog poremećaja(Placebo, 2014.)

#### 4.1.5. Neželjeni učinci litija

Najčešći akutni blagi neželjeni učinci su fini tremor, fascikulacija, mučnina, proljev, poliurija, žeđ, polidipsija i debljanje (dijelom pripisano konzumiranju visokokaloričnih pića). Ovi učinci su obično prolazni i često odgovaraju na blago sniženje doze, podjelu doze (npr. 3×/dan) ili primjenu oblika sa sporim otpuštanjem. Kad se jednom uspostavi doziranje, čitavu dozu treba primijeniti nakon večere. Ovakvo doziranje može poboljšati suradljivost a smatra se kako padovi razina u krvi štite bubrege. β– blokator (npr. atenolol, 25 do 50 mg PO 1×/dan) može nadzirati teški tremor. Neki β–blokatori mogu pogoršati depresiju. Toksičnost litija se u početku očituje grubim tremorom, pojačanim dubokim tetivnim refleksima, trajnom glavoboljom, povraćanjem i konfuzijom a mogu napredovati do stupora, konvulzija i aritmija. Vjerojatnost toksičnosti je veća u starijih bolesnika i u bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina ili gubitkom Na, što može nastati uslijed vrućice, povraćanja, proljeva ili primjene diuretika. Drugi NSAID osim acetilsalicilne kiseline mogu doprinijeti hiperlitijemiji. Razine litija u krvi treba mjeriti, uključujući i svaki put kad se doza mijenja te barem svakih 6 mj. Litij

može ubrzati razvoj hipotireoze, osobito kad postoji opterećena obiteljska anamneza. Zbog toga kad se započne liječenje litijem treba nadzirati razine TSH, kao i barem jednom godišnje ako postoji opterećena obiteljska anamneza ili ako simptomi ukazuju na disfunkciju štitnjače, ili najmanje jednom u dvije godine kod svih ostalih bolesnika (Placebo, 2014).

## **4.2. Ostali stabilizatori raspoloženja**

### **4.2.1. Valproična kiselina**

Na temelju mnogi klinički pokusa i case studija od sredine 1960.-ih da se zaključiti da valproična kiselina može biti učinkovita i dobro podnošljiva kao akutna i profilaktička terapija u poremećajima raspoloženja, a pogotovo u bipolarnom i shizoafektivnom poremećaju. Valproična kiselina pokazala se korisnom i učinkovitom kod pacijenata koji nisu povoljno reagirali na uobičajenu somatsku terapiju (McElroy et al., 1992). Valproat se smatra prvom linijom liječenja miješane manije. U slučaju neefikasnosti u terapiju se uz valproat uključuju i litij ili karbamazepin. Također u slučajevima kada je efikasnost djelomična pokušava se kombiniranjem stabilizatora raspoloženja a od svih kombinacija kao najefikasnija i najsigurnija čini se kombinacija litija i valproične kiseline (Leo & Nerendran, 1999). Početna doza valproične kiseline iznosi 20 mg/ kg, a potom 250 do 500 mg PO 3x/dan.

#### **4.2.1.1. Nuspojave valproične kiseline**

Najčešće nuspojave valproične kiseline su probavne tegobe, kao proljev, mučnina, povraćanje i loša probava. Također se mogu pojaviti i problemi sa vidom u vidu dvoslika ili zamaranja očiju; hormonalni disbalans (povećana produkcija testosterona kod žena praćeno nepravilnostima u menstrualnom ciklusu), gubitak kose, problemi sa pamćenjem, rast tjelesne težine. Javlja se i povećana sklonost infekcijama, smanjen broj trombocita, vrtoglavice tremor kao i glavobolja. Rijeđe ali vrlo teške nuspojave su u vidu oštećenja jetra, smanjenja gutoće kostiju, policističnih jajnika, poremećaja pokreta (diskinezije), halucinacije, anksioznost i konfuzija i jako opasne poremećaje krvne slike (Katzung, 2011).

### **4.2.2. Karbamazepin**

Koristi se kod litij – „nerespondera“, maničnih epizoda sa psihotičnom simptomatologijom, miješanih bipolarnih epizoda i brzih izmjena faza. Karbamazepin je ušao u kliničku praksu kao prirodna terapija održavanja u bipolarnom poremećaju, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lijekovima. Karbamazepin je pokazao dobru podnošljivost u dugotrajnijoj primjeni uz zadovoljavajuće terapijske rezultate (Chia-Hui & Shih-Ku, 2012). Značajno smanjenje i maničnih i depresivnih simptoma u pacijenata s miješanim epizodama bipolarnog poremećaja dokazano je pri terapiji karbamazepinom produženog otpuštanja. Takvi rezultati doveli su do daljnjeg istraživanje za uključivanje takvo farmakološkog oblika ovog lijeka u terapiju bipolarnog poremećaja (Weisler, 2006).

#### **4.2.2.1. Nuspojave karbamazepina**

Kao česte nuspojave karbamazepina navode se dvoslike i ataksija. Također se mogu pojaviti blage smetnje u probavnom sustavu, nestabilnost i pri jako visokim dozama omamljenost. Posebno teške nuspojave su idiosinkratske prirode u vidu promjena krvih stanica: aplastične anemije i agranulacitoza. Može se pojaviti i eritematozni kožni osip te vrlo rijetko poremećaji funkcije jetre (Katzung, 2011).

### **4.2.3. Lamotrigin**

Lamotrigin je najšire istražen antikonvulziv za liječenje BAP-a, koji se potvrdio kao jako djelotvoran u liječenju i prevenciji depresivnih epizoda. Među novijim stabilizatorima raspoloženja lamotrigin je jedini odobren od strane FDA za terapiju održavanja u liječenju BAP-a (U.S. Department of Health and Human Services, 2015) . Iako je pokazano mnoštvo pozitivnih učinaka i veliki napretci poznavanja ovog lijeka u nekontroliranim studijama u raznim indikacijama, dosad poznati kontrolirani randomizirani klinički pokusi pokazuju da lamotrigin pokazuje uvjerljivu djelotvornost u profilaksi bipolarne depresije ili kao terapija održavanja, a manju djelotvornost pokazuje u liječenju akutne bipolarne depresije. Ipak uloga lamotrigina u liječenju bipolarnog poremećaja bi se mogla proširiti budući da se rade istraživanja o njegovoj djelotvornosti u liječenju širokog spektra prezentacije bipolarnog poremećaja (Felicity et al., 2007).

#### **4.2.3.1 Nuspojave lamotrigina**

Neželjeni štetni učinci lamotrigina najčešće se očituju u vidu omaglica, glavobolje, dvoslika, mučnine, pospanosti i kožnih osipa koji se smatraju reakcijom preosjetljivosti i s osobitom češćom pojavnosti u djece konzumenata ovog lijeka (Katzung, 2011).

## 5. Antipsihotici

Antipsihotici se u liječenju bipolarnog poremećaja najviše koriste u akutnim fazama kao i za terapiju održavanja. Iako su se klasični antipsihotici pokazali učinkovitim rijetko se koriste zbog mnogih nuspojava koje mogu biti jako neugodne za pacijenta. Zbog spomenutih nuspojava klasičnih, danas se zbog bolje suradljivosti i boljeg podnošenja sve više koriste antipsihotici novije generacije. Brojne su studije dokazale antimanično i antidepresivno djelovanje klopazina, risperidona i olanzapina u monoterapiji tako i u kombinaciji s stabilizatorima raspoloženja (Vacheron-Trystram et al., 2004). Uloga antipsihotika najviše je dokazana u maničnoj fazi bolesti, a manja učinkovitost u depresivnoj fazi. Noviji antipsihotici učinkoviti su u liječenju akutne agitacije i agresije tijekom manične epizode, kao i kod brzoizmjenjujućih oblika bipolarnog poremećaja, u miješanim epizodama te u refraktornim oblicima bolesti (Berk & Dodd, 2005). Od svih navedenih antipsihotika najveću učinkovitost u liječenju akutne manične epizode te u fazi održavanja pokazao se olanzapin (Gentile, 2007; Mihaljević-Peleš & Šagud, 2010).

### 5.1. Olanzapin

Olanzapin je jedan od prvih „atipičnih“ antipsihotika koji je odobren za liječenje BAP-a, a koristi se kao prva linija liječenja, samostalno ili u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja. Pripada skupini okszapina, a prema mehanizmu djelovanja je serotoninsko-dopaminski antagonist. Blokira D2 receptore u mezolimbickom kortikalnom snopu nigrostrijatalnog puta u odnosu na nizak afinitet za nigrostrijatalne dopaminske neurone, reducirajući simptome psihoze, te stabilizirajući afektivne simptome. Blokira serotonin HT<sub>2A</sub> receptore pojačavajući dopaminsku aktivnost u pojedinim regijama mozga što reducira motoričke nuspojave, te djeluje na poboljšanje kognitivnih i afektivnih simptoma. Specifični antagonizam na HT<sub>2C</sub> receptorima također može pridonijeti poboljšanju navedenih simptoma. Pokazuje umjereni afinitet na alfa 1 adrenergične receptore, te visoki afinitet na muskarinske M<sub>1</sub> i histaminske H<sub>1</sub> receptore (rezultira sedacijom). Primjena olanzapina u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja pokazala se kao vrlo dobar izbor terapije. Psihotične i manične simptome reducira za tjedan dana, ali treba proći i nekoliko tjedana za puni učinak na ponašanje kao što je kognicija i afektivna stabilizacija (Katzung, 2011).

### **5.1.1. Farmakokinetika olanzapina**

Oralnom primjenom pokazuje dobru apsorbciju i dostiže terapijsku koncentraciju za otprilike 6 sati. Pokazuje ekstenzivnu eliminaciju prvim prolaskom, čak do 40% doze bude metabolizirano prije ulaska u cirkulaciju. Hrana ne utječe na apsorbciju olanzapina. Poluživot ovog lijeka je između 21 i 54 sata a klirens u plazmi je između 12 do 47 L/h. Putovi eliminacije iz organizma su direktna gluronidacija i oksidacija putem citokrom P450 enzima u jetri (Katzung, 2011).

### **5.1.2. Nuspojave olanzapina**

Najčešće nuspojave olanzapina manifestiraju se kao oticanje lica, ruku i nogu, zamagljen ili promjenjen vid, poremaćaji ravnoteže, teškoće pri govoru, hipersalivacija, lice poput maske, tremor te dobivanje na težini. Rijeđe nuspojave olanzapina su hematurija i bol u mokraćnom mjehuru, obilno menstrualno krvarenje, svrbež i trnci u ekstremitetima, gubitak pamćenja, glavobolja te bolovi u zglobovima (U.S. Department of Health and Human Services, 2015).

## **5.2. Risperidon**

Risperidon je namjenjen liječenju manične epizode u bipolarnom afektivnom poremećaju. Pokazao je učinkovitost u liječenju akutne manije u BAP-u, čak i najtežim psihotičnim manija, kao monototerapija (Hirschfeld et al., 2004) kao i kombinaciji s ostalim lijekovima koji se rabe u liječenju. U usporedbi sa olanzapinom ima sličnu terapijsku učinkovitost dok pokazuje komparativnu prednost u manjem dobivanju na tjelesnoj težini koja je učestala nuspojava ove skupine lijekova (Perlis et al., 2006). Farmakokinetika i farmakodinamika se ne razliku je bitno od olanzapina i ostalih predstavnika atipičnih antipsihotika.

### **5.2.1. Nuspojave risperidona**

Vrlo slične i tipične nuspojave za antipsihotike odnose se i na risperidon. Ponekad risperidon može uzrokovati nuspojave kao što su glavobolja, nesаница, tjeskoba i nemir. Isto tako, ponekad se mogu javiti i pospanost, umor, vrtoglavica, teškoće u koncentraciji, zamućenje vida, zatvor, poremećaji probave, mučnina, povraćanje, bolovi u truhu, problemi



s potencijom, otjecanje mokraće, curenje ili začepljenost nosa, poremećaji jetre, lokalizirani kožni osip ili otok, odnosno neki drugi oblik alergijske reakcije kao što je svrbež, oticanje lica i usana ili otežano disanje. Može također doći do porasta tjelesne mase, manje od olanzapina, ili oticanja gležnjeva te porasta razine glukoze u krvi. Teške nuspojave u vidu tranzitorne ishemijske atake, pancitopenije ili trajne bolne erekcije su rijetke.

### **5.3. Kvetiapin**

Kvetiapin je atipični antipsihotik i ima široku primjenu u psihijatriji u liječenju shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja te u kombinaciji s antidepresivom u liječenju depresija. U liječenju bipolarnog poremećaja kvetiapin zauzima u Hrvatskoj najvažnije mjesto među antipsihoticima jer se koristi u svim fazama bolesti, i maniji i depresiji tako i u fazi održavanja. Kvetiapin je otkriven kao lijek u razdoblju od 1992. do 1996. a odobren je od FDA 1997. Nakon peroralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira te uzimanje hrane ne utječe znatnije na bioraspoloživost kvetiapina. Budući da se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, očekuju se njegove više koncentracije u plazmi bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre, te će tim skupinama bolesnika dozu možda trebati prilagoditi. Kvetiapin i njegov metabolit, N-dezalkilketiapin imaju afinitet za serotoninske (5HT<sub>2</sub>) i za dopaminske receptore D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> u mozgu. To je kombinacija receptorskog antagonizma pri kojoj postoji veća selektivnost za serotoninske 5HT<sub>2</sub> receptore negoli za dopaminske D<sub>2</sub> receptore i vjeruje se da to doprinosi antipsihotičkim svojstvima i maloj sklonosti kvetiapina k izazivanju ekstrapiramidnih simptoma i malignog neuroleptičkog sindroma. Imajući u vidu da kvetiapin djeluje na središnji živčani sustav, treba ga oprezno primjenjivati u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, i u kombinaciji s alkoholom. Nuspojave su slične s drugim atipičnim antipsihoticima i očituje se od omaglica, pospanosti, debljanja i poremećaja lipida u krvnoj slici, do osjećaj slabosti i lupanja srca razdražljivosti, povišenja jetrenih hormona te povraćanje. Manje česte ali teže i svakako nuspojave o kojima treba razmišljati kod prepisivanja ovog lijeka su teški osipi i alergijske reakcije, angioedem, oštećenje bubrežne funkcije, rabdomioliza koje mogu dovesti do ozbiljnog pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta (Gašić Belša, 2015).

## 5.4. Benzodiazepini

Zbog česte nemogućnosti da se akutno manično stanje u sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja kupira samo antipsihoticima, kao nerazdvojna kombinacija često se upotrebljavaju s benzodiazepinima. Benzodiazepini spadaju u skupinu anksiolitika i sedativa-hipnotika i imaju vrlo široku kliničku uporabu. Svoje djelovanje ostvaruju vezanjem za za komponente GABA receptora, čijim aktiviranjem dovode do otpuštanja inhibicijskog neurotransmitora GABA. Zbog svog sedativnog djelovanja, kojim suprimiraju psihomotoričke i kognitivne funkcije jasna je uloga u liječenju akutne manije u BAP-u. Dužim korištenjem imaju svojstvo da se razvija tolerancija te fizička i psihička ovisnost na njih te zbog toga nisu pogodni za terapiju održavanja ili bilo koji vid kronične terapije ove bolesti (Katzung, 2011). Najčešće korišteni predstavnik je visokopotentni klonazepam, dok su alternative diazepam i lorazepam.

## 6. Antidepresivi

Korištenje antidepresiva u osoba s dijagnozom bipolarnog afektivnog poremećaja je često dovedena u pitanje zbog nesigurnosti u njihovu terapijsku korisnost. Naime, u pacijenata sa depresivnim simptomima unutar BAP-a postoji mogućnost i rizik za destabilizaciju raspoloženja prema maniji (Henry, et al., 2001). Depresija je ipak predominantni poremećaj raspoloženja u bipolarnom poremećaju, najčešći razlog javljanja liječniku a i nadasve u 60% bolesti upravo počinje depresivnom epizodom. Upravo zbog prije navedenog, ali i mnogo brojnih studija koje su izvedene, dokazana je opravdanost korištenja antidepresiva u bipolarnom afektivnom poremećaju, čak i u fazama eutimije kad pomažu u liječenju subkliničkih simptoma depresije. Kao terapijske opcije u ovoj bolesti, antidepresivi se koriste obavezno u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja (litij, lamotrigin i dr.) i rijetko kao monoterapija. Od samih vrsta antidepresiva daje se prednost korištenju SSRI (selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina) i inhibitora MAO (monoaminooksidaza) te bupropiona pred tricikličkim antidepresivima (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2014).

### 6.1. SSRI

Ovi antidepresivi selektivno blokiraju ponovnu pohranu serotonina, a na druge neurotransitorske sustave djeluju slabo ili ne djeluju uopće. Ova skupina lijekova nastala je na temelju poznavanja biokemijskog mehanizma djelovanja starijih antidepresiva i ciljano je dizajnirana kako bi se dobilo djelovanje isključivo na serotoninski sustav. Njihova selektivnost za serotoninski sustav i slabo izražen ili nikakav učinak na druge prijenosničke sustave u mozgu razlog su njihovoj dobroj podnošljivosti. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin i fluvoksamin. Radi se o djelotvornim i sigurnim antidepresivima koji se sve više preporučuju kao antidepresivi prvog izbora a u bipolarnom afektivnom poremećaju koriste se u liječenju depresivnih epizoda u kombinaciji sa stabilizatorom raspoloženja, najčešće litijem. Za razliku od tricikličkih antidepresiva, nema teških kardiovaskularnih nuspojava, ne umanjuju kognitivne i psihomotoričke sposobnosti te su učinkovitiji u žena generativne dobi. Doziraju se jedanput na dan i tijekom dugotrajne primjene pokazuju dobru podnošljivost. Većina ih je dostupna u obliku generičkih lijekova (jeftiniji) te imaju širok spektar primjene. SSRI antidepresivi alosterički inhibiraju transport vezanjem za mjesto različito od veznog mjesta serotonina na serotoninskom transporteru. Dobro se apsorbiraju nakon peroralne primjene i imaju poluvijek u plazmi 15-24 sata (Katzung, 2011).

### **6.1.1. Nuspojave SSRI**

Povećanje serotoninergične aktivnosti u probavnom sustavu povezana je sa mučninom, nelagodnom u probavnom sustavu, proljevom i sličnim simptomima. Zbog povećanja razine serotonina na razini kralježničke moždine i iznad nje povezan je sa smanjenjem seksualne funkcije i interesa, što se manifestira gubitkom libida, odgođenim orgazmom i smanjenim seksualnim uzbuđenjem. Također dolazi do pojave glavobolja, nesanice ili prekomjernog spavanja. Nagli prekid korištenja SSRI može dovesti do sindroma ustezanja što se očituje omaglicom, parestezijama i sličnim simptomima (Katzung, 2011).

## **6.2. MAO inhibitori**

Antidepresivi iz ove skupine blokiraju enzim monoaminooksidazu (MAO) koji razgrađuje neurotransmitore. Posljedica je povećanje koncentracije neurotransmitora u mozgu. Danas se rjeđe koriste zbog potencijalno smtonosnih interakcija s hranom i drugim lijekovima. Primarna indikacija je depresija ali se koriste u i bipolarnom poremećaju sa depresivnim simptomima. Također se mogu rabiti i u liječenju Parkinsonove bolesti. Najvažniji predstavnici ove skupine lijekova su fenelzin i selegilin. MAO inhibitori dijele se prema selektivnosti na monoaminoksidazu A ili B, te na to jesu li im učinci reverzibilni ili ireverzibilni. Najčešću uporabu u BAP-u imaju kod pacijenata s akutnim depresivnim epizodama kod kojih nije postignut dobar terapijski odgovor na prvu liniju lijekova. MAO inhibitori metaboliziraju se različitim putovima, ali imaju izraženu sklonost učinku prvog prolaska kroz jetru, što im može znatno smanjiti bioraspodivnost te se pokušava sa alternativnim mehanizmima unosa lijeka, npr. transdermalna i sublinvalna primjena (Katzung, 2011).

### **6.2.1. Nuspojave MAO inhibitora**

Najčešće nuspojave MAO inhibitora vezane su uz ortostatsku hipotenziju i porast tjelesne težine. Ireverzibilni MAO inhibitori najčešće su od svih antidepresiva povezani s nepoželjnim seksualnim učincima (npr. anorgazmija). Također uzrokuju nesanicu, uznemirenost i psihomotoričku aktivaciju ili sedaciju. MAO inhibitori se povezuju i iznenadnim sindromom

ustežanja koji se očituje simptomima sličnim deliriju, uz psihozu, razdražljivost i smetenost (Katzung, 2011).

### **6.3. Triciklički antidepresivi (TCA)**

Do 1980.-ih i 1990.-ih godina i uvođenja SSRI triciklički antidepresivi bili su najupotrebljavaniji antidepresivi. Imaju iminodibenzilnu (tricikličku) jezgru i međusebno se predstavnici ove skupine lijekova vrlo malo razlikuju u kemijskoj strukturi. Triciklički antidepresivi danas se najčešće koriste za liječenje depresija koje ne reagiraju na liječenje novijim antidepresivima iz skupina SSRI ili SNRI, pa tako i teških oblika depresivnih epizoda u sklopu bipolarnog poremećaja. Smanjenje njihove uporabe uzrokovano je komparativnim nedostacima u vidu lošijeg podnošenja na novija sredstva. Još se koriste u liječenju nekih kroničnih bolnih stanja, enureze i nesаницe. Najvažniji predstavnici ove skupine lijekova su imipramin, amitriptilin, dezimipramin, nortriptilin. Pretpostavlja se da se aktivnost TCA temelji na inhibiciji 5-HT i noradrenalina. Triciklički antidepresivi uglavnom se jako dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene i imaju dug poluvijek eliminacije. Većina ih se dozira jednom na dan, navečer, zbog njihova sedirajućeg djelovanja (Katzung, 2011).

#### **6.3.1. Nuspojave tricikličkih antidepresiva**

Štetni učinci tricikličkih antidepresiva najčešće su oni antikolinergične prirode, kao suhoća usta, konstipacija, retencija urina, zamagljen vid i smetenost. Zbog snažne blokade  $\alpha$ -adrenergičnih receptora često uzrokuju ortostatsku hipotenziju i shodno tome sinkope. Blokada  $H_1$ -receptora povezuje s porastom tjelesne mase i sedacijom. Budući da pripada skupini antiaritmika, u višim dozama TCA mogu imati aritmogeni učinak. Naposljetku učinak na seksualnu funkciju je čest i može biti vrlo težak i izražen kod pacijenata. (Katzung, 2011)

## 7. Psihoterapija

Psihoterapija kao terapijska metoda također može poslužiti u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. Holmes i Lindley ističu definiciju psihoterapije kao „sistematske upotrebe odnosa između terapeuta i pacijenta – suprotno od farmakoloških ili socijalnih metoda – sa ciljem produciranja promjena u kogniciji, osjećajima i ponašanju“ (Holmes & Lindley, 1998). Uzevši u obzir prirodu ove bolesti izuzetno rijetko je moguće provoditi psihoterapiju kao jedini vid liječenja ali može biti korisna kao dodatak farmakološkoj terapiji. Za pacijente je najvažnije psihoterapijom prepoznati okolnosti u životu koji mogu dovesti do pogoršanja bolesti i na taj način naučiti izbjegavati takve stresne situacije. Uz samo psihoterapiju poželjno je uključiti socijalni aspekt u vidu zdravog načina života uključujući zdravu prehranu, fizičku aktivnost te normalan ritam spavanja (Štrkalj-Ivezić, 2011). U bipolarnom poremećaju koristimo interpersonalnu i kognitivnu psihoterapiju kao modalitete liječenja.

### 7.1. Kognitivna-biheviorna terapija

Kognitivno-biheviorna terapija (KBT) efikasan je oblik psihoterapije čija je učinkovitost dokazana brojnim kliničkim studijama u liječenju različitih psihičkih poremećaja. Korijeni KBT-a sežu u razvitak biheviornale terapije u ranom 20. stoljeću, koreliraju s razvojem kognitivne terapije u 1960-im godinama i posljedičnom spajanju ovih tehnika. Kognitivno biheviorna terapija je zasnovana na znanstvenoj činjenici da naše misli uzrokuju naša osjećanja i ponašanja, a ne vanjske stvari same po sebi, kao što su ljudi, situacije ili događaji i najčešće se od svih tipova psihoterapije koristi u bipolarnom poremećaju. To znači da mi možemo promijeniti način na koji mislimo s ciljem da se osjećamo i djelujemo bolje, iako se situacija nije promijenila. Kognitivno-biheviorna terapija spada među „najbrže“ terapije po postizanju željenih terapijskih rezultata, kako u vidu poboljšanja simptoma bolesti, tako i suradljivosti uzimanja farmakoterapije. Kognitivno-biheviorna terapija je fokusirana na pomaganje pacijentu u postizanju ciljeva koje je sam postavio. U tom smislu kognitivno-biheviorna terapija je direktivna, ali ne usmjerena da se pacijentu govori što da radi nego kako da radi ono što je sam sebi odredio kao cilj (Hoffman et al., 2012).

## **7.2 Interpersonalna psihoterapija**

Interpersonalna terapija ili IPT kratkoročna je ciljana psihoterapija kojoj je svrha pomoći osobama pri identifikaciji i rješavanju interpersonalnih problema. Nastala je tijekom 1940.-tih kao oblik liječenja kliničke depresije, ali se u posljednje vrijeme koristi u liječenju ovisnosti o opojnim sredstvima, bračnih problema i poremećaja prehrane, posebice bulimije. IPT je neizravni oblik individualne psihoterapije; specifični istraženi IPT protokol podrazumijeva petnaest do dvadeset seansi od 4 do 5 mjeseci. Ta vrsta liječenja primarno se suočava s problemima međuljudskih odnosa i konfliktima. Sve počinje temeljitom procjenom stanja koja kulminira uspostavom interpersonalnog inventara radi identifikacije ključnih interpersonalnih problema, koji potom postaju svrha liječenja. Na početku liječenja ovom vrstom terapije pokušavamo detektirati konflikt i problem koji je mogao dovesti do pogoršanja bolesti te pokušati odrediti trenutnu kvalitetu pacijentovom interpersonalnog funkcioniranja. Liječenje provodimo primarno uspostavom terapijskog kontakta s pacijentima zadobivanjem povjerenja. Zatim kako vrijeme prolazi pojačavanjem zahtjeva i pritiska na pacijenta ostvariti rješavanje interpersonalnih konflikata koje smo prije detektirali kao agrvirajući faktor u njegovoj bolesti. Ovaj vid terapije u kombinaciji s terapijom socijalnog ritma pokazao je jako dobre rezultate u pacijenata s bipolarnim poremećajem. Ta kombinirana terapija pacijentima pomaže moduirajući i biološke i psihološke aspekte, kao što su cirkadianost budnosti i spavanja i općenito funkcioniranje te tako utječe na bolju kontrolu i smanjenje pojavljivanja simptoma bipolarnog poremećaja (Frank et al., 2000).

## **7.3. Psihoedukacija pacijenata i obitelji**

Liječenje bipolarnog poremećaja zbog svoje složenosti mora uključivati ne samo pacijenta već cijelu njegovu obitelj. Priroda bolesti nalaže spremnost prepoznavanja prvih simptoma i znakova koji mogu ukazivati na relaps bolesti radi lakšeg liječenja. Zbog toga jako je bitno i samog pacijenta, i njegovu obitelj pravilno informirati o prirodi bolesti, o stresnim situacijama koji mogu dovesti do nove epizode bolesti i kako ih izbjegavati. Bitno je pacijenta pokušati uvjeriti da se okrene zdravim navikama i zdravom načinu života, uključujući zdravu prehranu i normalni životni ritam sna i budnosti jer pacijenti zbog bolesti potpuno napuste ispravan stil života. Potrebno je pacijenta usmjeriti ka vraćanju svih prijašnjih socijalnih interakcija jer s bolešću često postanu izolirani i marginalizirani, te imaju poteškoće vratiti se na prijašnje stanje. Kvalitetan odnos s pacijentom, koji se zasniva na partnerstvu i povjerenju, i dobar

odnos s pacijentom obitelji uvelike će nam pomoći u suradljivosti pacijenta s terapijom, te s obzirom na kroničnost ove bolesti, dugoročno bolju kontrolu i sprečavanje učestalosti pogoršanja (Štrkalj-Ivezić, 2011).



## 8. Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) je način liječenja malog broja ozbiljnih psihijatrijskih poremećaja. Ovaj način liječenja razvijen je prvobitno tridesetih godina dvadesetog stoljeća, a najveću popularnost dosegao je pedesetih i šezdesetih godina. Danas je rijetko u uporabi zbog raznih razloga. Tretman se provodi tako što da se kroz mozak propušta struja sa ciljem da se izazove epileptični napad, odatle i dolazi naziv elektrokonvulzivna terapija. Način na koji struja postiže svoje djelovanje nije poznat i tokom godina predloženo je više teorija. Psihijatri koji zastupaju tezu da je depresija uzrokovana kemijskom neravnotežom u mozgu smatraju da EKT dovodi do oslobađanja nagomilanih neurotransmitera. Nasuprot tomu, druga istraživanja govore da EKT možda dovodi do poboljšanja cirkulacije i do stvaranja novih krvnih žila u određenim moždanim strukturama. Također se spominju teorije o masaži diencefalona te poništavanju patoloških bioelektričnih potencija nakon čega se u mozgu uspostavljaju normalni bioelektrični potencijali. Postoje dva tipa izvođenja EKT: nativni EKT kod kojeg nakon zatvaranja strujnog kruga pacijent gubi svijest, slijedi tonički grč u trajanju od desetak sekundi, a zatim 30-40 sekunda kloničkih grčeva te se pacijent nakon kratkotrajne apneje budi. Drugi tip izvođenja EKT i manje dramatičan je EKT u anesteziji i miorelaksaciji. Prije primjene struje pacijent se uvodi u san tiopentalom te miorelaksira sa sukcinilkolinom te se zbog toga ne vidi grand-mal napadaj. Tiopental povećava konvulzivni prag pa na to treba paziti kod određivanja jakosti struje koja se aplicira kod EKT u anesteziji. Osim u bipolarnom poremećaju, gdje se koristi i kod simptoma teške depresije i kod manije koje ne reagiraju na lijekove, i pokazao u nekim slučajevima bolje rezultate od konvencionalne farmakoterapije (Kessler et al., 2014). EKT se koristi i kod shizofrenije s akutnim katatonim ili afektivnim simptomima te također kod malignog neuroleptičkog sindroma. Komplikacije vezane uz provođenje ove terapije očituju se neposredno u vidu glavobolja, pospanosti, gubitka teka, palpitacija, poremećaja funkcije crijeva, hipotenzija te obično spontano prolaze. Također javljaju se psihičke komplikacije kao što su poremećaji pamćenja i konfuzno-smetena stanja. Od tjelesne komplikacija događaju se frakture kostiju i kralježaka tijekom nativnog EKT-a, oštećenja središnjeg živčanog sustava do čak smrtnog ishoda, do kojeg najčešće dolazi zbog zastoja srca ili infarkta. Elektrokonvulzivna terapija kontraindicirana je u oboljelih od kardiovaskularnih bolesti (aneurizma aorte, infarkt miokarda, srčane aritmije), bolesti središnjega živčanog sustava (cerebralna aneurizma, svježa cerebralna hemoragija, povišen intrakranijalni tlak, tumor mozga), osoba koje imaju ugrađen „pace-maker“ (Hotujac, 2006.).

## **9. Smjernice liječenja**

U liječenju svake bolesti postoje razni načini pristupa problemu koji pacijent ima. U prvom redu i prvo o čemu trebamo razmišljati da nijedan pacijent nije isti onom drugome i težiti dobrom proučavanju i vaganju načina liječenja za svog pojedinačno, tzv. individualizacija terapije. Budući da nije lako uvijek odlučiti koji lijek prvi prepisati ili koji terapijski model upotrijebiti na osnovi istraživanja prijašnjih načina liječenja donose se načela koja govore koji načini liječenja kojih tipova bolesti u najvećem broju slučajeva pokazuju povoljne rezultate. Tako i za bipolarni afektivni poremećaj postoje smjernice liječenja a dvije najpoznatije i najcijenjenije su one Američke psihijatrijske asocijacije (APA) i Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravlja i njege (NICE).

### **9.1. Američka psihijatrijska asocijacija (APA) – smjernice**

Američka psihijatrijska asocijacija na početku svojih smjernica daje osvrt na pravilnu dijagnostiku i otkrivanje bolesti i diferencijaciju od drugih stanja koji mogu rezultirati sličnom simptomatologijom. Nakon toga naglašava važnost osiguravanja sigurnosti pacijenta u vidu mogućih suicidalnih misli, s razišljanjem o potrebi hospitalizacije. Uspostavljanje partnerstva s pacijentom u liječenju zajedno s praćenjem psihičkog statusa pacijenta u vremenu se također naglašava kao bitna stavka. Edukacija pacijentove obitelji i bliskih ljudi te s tim u vezi poboljšavanje suradljivosti samo pacijenta pomoći će u prepoznavanju i boljem uklanjanju stresora iz okoline koji mogu dovesti do pojave i/ili pogoršanja simptoma bolesti te sukladno tomu ranom prepoznavanju prvih znakova povratka bolesti. Što se tiče samo terapijskog postupka sa pacijentom postavljena su jasna pravila.

#### **9.1.1. Akutna manija ili miješana epizoda**

Kao glavni ciljevi terapije postavljeni su kontrola simptoma i pokušaj vraćanja normalne razine psihološkog ponašanja, te također u najkraćem roku iskontrolirati agitaciju, agresiju i pretjeranu impulzivnost. Odabir početnog terapijskog modaliteta će ovisiti o tome da li se bolest pojavila prvi put, da li se dogodio prodora maničnih ili miješanih simptoma u pacijenta na terapiji održavanja, da li je u pitanju neadekvatno kontrolirana bolest unatoč optimalnim dozama lijeka ili su se pojavili psihotički simptomi tijekom manične ili miješane epizode.

Kada se bolest pojavljuje prvi puta, kao ovakva prezentacija simptoma u teškom obliku indicirana je primjena litija u kombinaciji s antipsihotikom ili valproata u kombinaciji s antipsihotikom. Kod lakšeg oblika preporuča se monoterapija litijem. Kao pomoć na početku na kraće vrijeme mogu poslužiti benzodiazepini. Svakako uz odabrano farmakoterapiju potrebno je uključiti i psihoterapijske metode.

Kod pacijenata na terapiji održavanja kod kojih dođe do prodora simptoma bolesti treba optimizirati doze terapije. U ovih pacijenata treba izmjeriti plazmatsku koncentraciju lijekova i podići koncentraciju unutar terapijske širine, češće do njene gornje granice. Često je potrebno uvođenje i pojačavanje doze antipsihotika te kod agitiranih pacijenata kratka uporaba benzodiazepina za kupiranje agitirajućih simptoma.

Kada se kod pacijenata sa optimalnom dozom lijekova prve linije ne može postići zadovoljavajući učinak, dodaje se još jedan lijek prve linije. Indicirano je dodavanje karbamazepina ili okskarbazepina litiju ili dodavanje antipsihotika ukoliko do tada nije bio u terapiji, te promjenu na drugi antipsihotik ukoliko je sadašnji nije pokazao dovoljnu učinkovitost. Klozapin može bit koristan u refrakternim oblicima bolestima. Također za ovaj oblik bolesti može se indicirati elektrokonvulzivna u pacijenata sa teškom ili rezistentnom manijom, u pacijenata koji preferiraju EKT, u pacijenata sa miješanim epizodama i u teškim slučajevima manije u trudnoći.

Kada se kod pacijenata sa maničnom ili miješanom epizodom pojavi psihoza indicirano je liječenje drugom generacijom antipsihotika, te elektrokonvulzivna terapija može doći u obzir.

### **9.1.2. Akutna depresija**

Kao glavni cilj treba postići remisiju simptoma depresije, vratiti pacijenta u normalno psihosocijalno ponašanje a usput izbjeći prebacivanje pacijenta u stanje manije ili hipomanije. Izbor terapijskog modaliteta ovisit će o tome da li se bolest i siptomi pojavlju prvi puta, da li je došlo do prodora depresivnih simptoma tijekom terapije održavanja ili unatoč optimalnim terapijskim dozama lijekova prvog izbora nema adekvatne kontrole bolesti.

Kod prve pojave bolesti indicirana je upotreba litija ili lamotrigina. Kod težih simptoma kombiniraju se litij i antidepresivi, dok monoterapija antidepresivima nije indicirana. Elektrokonvulzivna terapija dolazi u obzir kod pacijenata koji su suicidalni, psihotični ili kod depresivnih simptoma u trudnoći. Uz medikamentoznu i elektrokonvulzivnu terapiju indicirane su i metode psihoterapije, kao interpersonalna i kognitivna psihoterapija, i to kao

Dodatak na terapiju lijekovima. Odluka o modalitetu i agresivnosti terapije ovisit će o težini simptoma i odgovoru na inicijalnu terapiju.

Kod pacijenata na terapiji održavanja sa ponovnim nastupom simptoma treba u prvom redu postići koncentraciju lijekova u terapijskom rasponu, ukoliko je inicijalnim mjerenjem koncentracija već bila unutar raspona, treba je podići koliko god je to moguće da koncentracija još bude terapijska.

Ako pacijent nema zadovoljavajući odgovor na optimiziranu terapiju lijekovima prvog izbora u fazi održavanja treba razmotrit dodavanje lamotrigina, bupropiona ili paroksetina. Alternativno se može uključiti noviji SSRI ili MAO inhibitor. Mogu se uključiti i triciklički antidepressivi što ipak nosi veći rizik neželjenih posljedica. Treba razmotriti opciju elektrokonvulzivne terapije kod teške i na terapiju rezistentne depresije, kod psihotičnih te katatonih događaja.

### **9.1.3. Brzo izmjenjujuće epizode**

Potrebno je prepoznati i liječiti stanja koja mogu poticati brze izmjene epizoda manije i depresije te uvijek kad je moguće ograničiti unos lijekova koji mogu pridonjeti izmjenama epizoda, primarno antidepressiva. Počet ćemo medikamentnu terapiju samo litijem ili valproatom. Alternativa je lamotrigin, no najčešće su potrebne kombinacije dva lijeka prethodno navedenih uz dodavanje još antipsihotika.

### **9.1.4. Održavanje remisije**

Cijeljevi su u ovoj fazi sprječiti relapse i recidive, reducirati zaostale simptome, smanjiti suicidalni rizik, smanjiti mogućnost izmjena epizoda kao i smanjiti nestabilnosti raspoloženja te poboljšati sveukupno funkcioniranje. Kod ove faze bitno je odrediti kada održavajuće aktivno liječenje uopće potrebno. Najčešće se koristi terapija održavanja litijem ili valproatom a kao alternative su mogući lamotrigin i karbamazepin. Ako neki lijek dovede remisije bilo depresije bilo manije treba s njim nastaviti liječenje. Terapija održavanje je moguća i elektrokonvulzivnom terapijom ukoliko je ona dovela do remisije akutne faze bolesti. Generalno o terapiji treba odlučiti u svezi s težinom bolesti te vrsti pridruženih

dogadaja, kao psihoza, brze izmjene epizoda i katatonih stanja, te kad god je to moguće prema pacijentovim željama (APA, 2002).

## **9.2. Europske NICE smjernice**

Osnovni principi liječenja zasnivaju se na uspostavi dobre suradnje sa pacijentom i njegovom obitelji te svima koji sudjeluju u liječenju, u savjetovanju pacijenta da samostalno prepoznaje svoje simptome i stresne čimbenike na vrijeme te poboljšavanju stila života samih pacijenata omogućujući im što bolje funkcioniranje unutar obitelji i zajednice.

### **9.2.1. Liječenje manije ili hipomanije**

Prvi postupak u liječenju manije i hipomanije je uklanjanje antidepresiva iz terapije ukoliko se nalaze u njoj. Ovisno o tome dali pacijent uzima ili ne antimaničnu terapiju bit će usmjereno daljnje liječenje. Ukoliko nije uzimao, ordinirati antipsihotike, najčešće olanzapin, kvetiapin ili risperidon, te valproat ili litij ovisno o prijašnjem odgovoru simptoma na njih. U slučaju potrebe kupiranja agitacije mogu se kratkotrajno ordinirati benzodiazepini. Ukoliko pacijent već ima antimaničnu terapiju potrebno je provjeriti koncentracije lijekova u plazmi, i ovisno u vrsti prepisanih lijekova, u slučaju neučinkovitosti monoterapije litijem ili valproatom u terapiju uvesti dodatno neki od antipsihotika.

### **9.2.2. Liječenje depresije**

Ukoliko pacijent ne uzima antimaničnu terapiju potrebno je uz antidepresiv uvesti u terapiju i antimanični lijek. Odluka o vrsti lijekova bit će doneseni na principu individualnih potreba pacijenta ili prethodnih iskustava istog. Pri prepisivanju antidepresiva potrebno je pacijentu objasniti način djelovanja i pogotovo da je potrebno određeno vrijeme da terapije počne djelovati u potpunosti te da ih instantni izostanak poboljšanja ne omete u redovitom pijenju terapije. Ako pacijent uzima antimaničnu terapiju potrebno je provjeriti uzima li je u dobroj dozi i ako je to potrebno modificirati doziranje iste. Agresivnost terapije će ovisiti o težini simptoma depresije i reakciji na primarno uvedenu terapiju.

### **9.2.3. Održavanje remisije**

Za održavanje remisije jako je važna dobra suradnja sa pacijentom i zato treba nakon postizanja remisije s pacijentom razgovarati te objasniti sve o njegovoj bolesti. Treba objasniti rizike koji mogu dovesti do pogoršanja, treba ga uputiti na psihoterapiju, kako samostalno tako i s članovima obitelji, i pokušati obitelj senzibilizirati na problem i tako pacijentu stvoriti bolju okolinu za život. Od farmakoterapije preporuča se stalna terapija litijem za stabilizaciju raspoloženja. Također postoje dokazi da litij u kombinaciji s antipsihotikom donosi zadovoljavajuću kontrolu bolesti, no zbog nuspojava o odođenju ove kombinacije kao stalne terapije treba razgovarati s pacijentom i obitelji (National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

## 10. Zaključak

Bipolarni afektivni poremećaj je jako složena bolest i svojom raznolikom prezentacijom simptoma zahtijeva veliki trud u liječenju. Svaka od tri faze bolesti; manija, depresija i faza održavanja, zahtijeva drukčije principe liječenja koje povezuje korištenje stabilizatora raspoloženja i svim fazama. Uz to što su sami simptomi bolesti heterogeni, treba imati na umu da je svaki pacijent drukčiji, da njegova prezentacija bolesti je drukčija od onog prethodnog, i s tim u vezi potrebno je individualizirati pristup svakom pacijentu koliko god je to moguće. Također zbog prirode bolesti nerijetko pacijenti naruše svoje socijalne kontakte i bivaju društveno izolirani, što ponekad predstavlja veliki izazov za rješavanje. Nadalje zbog specifičnosti stanja svijesti bolesnika, pri tome osobito osjećaja svemoćnosti u maniji, često se pojavljuje problem nesuradljivosti uzimanja propisane terapije jer su pacijenti u tom stanju uvjereni da im terapija nije potrebna. Imajući na umu sve navedeno jasno je koliko je liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja zahtjevno područje i iziskuje ulaganje velikih napora ne samo pacijenta i liječnika psihijatra, već i cijele pacijentove okoline. Samo stalna istraživanja novih mogućnosti liječenja osigurat će pacijentima i njihovim bližnjim bolji život i lakše funkcioniranje u društvu.

## 11. Zahvale

Zadovoljstvo mi je, na kraju pisanja ovog diplomskog rada, zahvaliti se svojoj mentorici prof.dr.sc Almi Mihaljević Peleš na iskazanom povjerenju koje mi je dano pri izradi ovog rada i bez čijih savjeta i prijedloga ovaj rad bi bilo daleko teže napisati i privesti kraju. Zahvaljujem se svim svojim profesorima i asistentima koji su me vodili i usmjeravali tijekom studija, a ponajviše svojoj obitelji i prijateljima koji su me podržavali i vjerovali u mene.



## 12. Literatura

National institute for health and care excellence, 2015. *NICE*. [Mrežno]

Available at: <http://www.nice.org.uk/>

[Pokušaj pristupa 2. svibnja 2015].

Angst, J. i dr., 2005. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 88(2), 217-233.

APA, 2002.. *American Psychiatric Association*. [Mrežno]

Available at:

[http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/bipolar-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar-guide.pdf)

[Pokušaj pristupa 16. travnja 2015.].

Berk, M. & Dodd, S., 2005. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disorder*, 7(1), 11-21.

Bowden, C. L. & Singh, V., 2005. Valproate in bipolar disorder:2000 onwards. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111(Supplement s426), 13-20.

Chia-Hui, C. & Shih-Ku, L., 2012. Carbamazepine treatment of bipolar disorder:a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry*, 23(12), 47.

El-Mallakh, R. & Jefferson, J. W., 1999. Prethymoleptic Use of Lithium. *American journal of Psychiatry*, 129-156.

Felicity, N., Hallam, K., Lucas, N. & Berk, M., 2007. The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. *Neuropsychiatry Disorder Treatment*, 3(4), 463-474.

Frank, E., Swartz, H. A. & Kupfer, D. J., 2000. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48(6), 593.-604.

Freeman, M., Gelenberg, A. J. & Wiegand, C. B., 2009. Lithium. U: C. N. AF. Schtzeberg, ur. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. s.l.: USA, 697-717.

Garfield, L. i dr., 2014. Common Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Side Effects in Older Adults Associated with Genetic Polymorphisms in the Serotonin Transporter and Receptors: Data from a Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 971-979.

Gašić Belša, I., 2015. *Plivamed.net*. [Mrežno]

Available at: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/6995/Kvetiapin-i-venlafaksin-kod-bipolarno-afektivnog-poremecaja-prikaz-slucaja.html>

[Pokušaj pristupa Svibnja 18. 2015].

Gentile, S., 2007. Atypical Antipsychotics for the Treatment of Bipolar Disorder. *CNS Drugs*, 21(5), 367-387.

- Henry, C. i dr., 2001. Antidepressant-Induced Mania in Bipolar patients: Identification of Risk Factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(4), 249-254.
- Hirschfeld, R. M. i dr., 2004. Rapid Antimanic Effect of Risperidone Monotherapy: A 3-Week Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 161(6), 1057-1065.
- Hoffman, S. G. i dr., 2012. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36(5), 427-440.
- Holmes, J. & Lindley, R., 1998. *The Values of Psychotherapy*. Revised edition ur. London: Karnac books.
- Hotujac, L., 2006.. *Psihijatrija*. 1. ur. Zagreb: Medicinska Naklada.
- Karlović, D., 2008. Apoptoza – mogući patofiziološki mehanizam u poremećajima. U: 18 ur. Zagreb: Biochemia Medica, 291-310.
- Katzung, B. G., 2011. Anskiolitici i sedativi-hipnotici. U: V. Trkulja , M. Klarica & M. Šalković-Petrušić, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 371-386.
- Katzung, B. G., 2011. Antidepresivi. U: V. Trkulja, M. Klarica & M. Šalković-Petrušić, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska Naklada, 509-530.
- Katzung, B. G., 2011. Antiepileptici. U: V. Trkulja, M. Klarica & M. Šalković-Petrušić, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska Naklada, 399-422.
- Katzung, B. G., 2011. Antipsihotici i litij. U: M. Klarica, V. Trkulja & Šalković-Petrušić, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 487-507.
- Katzung, B. G., 2011. Karbamazepin. U: V. Trkulja, M. Klarica & M. Šalković-Petrušić, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 405-406.
- Katzung, B. G., 2011. Lamotrigin. U: V. Trkulja , M. Klarica & M. Šalković-Petrušić, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 409.
- Kessler, U. i dr., 2014.. The Effect of Electroconvulsive Therapy on Neurocognitive Function in Treatment-Resistant Bipolar Disorder Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(11), 1306-1313.
- Leo, R. & Nerendran, R., 1999.. Anticonvulsant Use in the Treatment of Bipolar Disorder: A Primer for Primary Care Physicians. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1(3), 74-84.
- McElroy, S. L., Paule, K. J., Pope, H. G. & Hudson, J. I., 1992. Valproate in Treatment of Bipolar Disorder: Literature Review and Clinical Guidelines. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12(1).
- Mihaljević-Peleš, A. & Šagud, M., 2010. *Antipsihotici u kliničkoj praksi*. 1 ur. Zagreb: Medicinska naklada.
- Mihaljević-Peleš, A. & Šagud, M., 2014. *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. 1 ur. Zagreb: Medicinska naklada.

Perlis, R. H. i dr., 2006. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States I disorder: a randomized, duple-blind trial. *Journal od Clinical Psychiatry*, 67(11), 1747-1753.

Perlis, R. H. i dr., 2006.. Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *The American Journal od Psychiatry*, 163(2), 217-224.

Placebo, 2014.. *MSD Priručnik dijagnostike i terapije*. [Mrežno]  
Available at: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/poremecaji-raspolozenja/bipolarni-poremecaji>  
[Pokušaj pristupa 19. Travnja 2015.].

Štrkalj-Ivezić, S., 2011. *Psihoza, shizofrenija, shizoafektivni poremećaj, bipolarni poremećaj- Psihoedukacija između informacije i psihoterapije*. 1 ur. Zagreb: Medicinska naklada.

Thomas, M. D., 2008. *Bipolarni Poremećaj-manično-depresivni poremećaj*. 1 ur. Zagreb: Naklada Slap.

U.S. Department of Health and Human Services, 2015. *U.S. Food and Drug Administration*. [Mrežno]  
Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>  
[Pokušaj pristupa 19. Travnja 2015.].

Vacheron-Trystram, Braitman, A., Cheref, S. & Auffray, L., 2004. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale*, 30(5), 417-424.

Weisler, R. H., 2006. Carbamazepine extended-release capsules in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Disorder Treatment*, 2(1), 3-11.

## 13. Životopis

Zovem se Božidar Novoselović. Rođen sam 17. 10. 1989. U Slavonskom Brodu, gdje sam i odrastao. Pohađao sam Osnovnu školu Stjepana Radića u Oprisavcima, a potom upisao 2005.g. Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića u Slavonskom Brodu. Maturirao sam 2009.g. s odličnim uspjehom. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu, te sam trenutno student šeste godine istog studija. Do sada nisam imao radnog iskustva u struci, kao ni izvan nje. Od stranih jezika se aktivno koristim engleskim u govoru i pismu, a poznajem i osnove njemačkog i španjolskog jezika. Demonstrator sam pri Katedri za internu medicinu na predmetu Klinička propedeutika posljednje dvije godine te aktivni član odbojkaške sekcije u sklopu SportMefa proteklih šest godina.