

A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról*

178

Rihmer Zoltán^{1,2}, Szekeres György², Pestality Péter², Balázs Judit^{3,4}, Mirnics Zsuzsa⁵, Szili Ilona⁵, Döme Péter^{1,2}

¹ Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

² Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

³ ELTE PPK Pszichológiai Intézet, Budapest

⁴ Vadaskert Gyermekpszichiátriai Kórház és Szakambulancia, Budapest

⁵ Károli Gáspár Református Egyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

I. Az irányelv fejlesztésében résztvevők

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Pszichiátria és Pszichoterápia Tagozat: Prof. Dr. Rihmer Zoltán PhD, DSc., Dr. Szekeres György PhD, Dr. Pestality Péter, Dr. Balázs Judit PhD, Dr. Döme Péter PhD.
2. Klinikai Szakpszichológia és Pszichoterapeuta Klinikai Szakpszichológus Tagozat: Dr. Szili Ilona PhD, Dr. Mirnics Zsuzsanna PhD.

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Dietetika, humán táplálkozás (szakdolgozói) Tagozat: Zsákai Antal
2. Gyermekpszichiátriai Tagozat: Dr. Baji Ildikó PhD.
3. Háziórvostan Tagozat: Prof. Dr. Hajnal Ferenc PhD, Dr. Garay Erzsébet

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.” „Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Sötét Nappalok Fényes Éjszakák Egyesület: Vidor Eszter
2. Ébredések Alapítvány: Gecse Andrea

Független szakértő: Dr. Sümegi András

II. Előszó

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek – tudományos vizsgálatok által igazoltan – javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozatának kialakítása az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével történik. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az

* Jelen munka az Egészségügyi Közlönyben megjelent hivatalos irányelv némileg rövidített változata. Megjelent: Egészségügyi Közlöny, 2016; 65. évf 14. szám (Szeptember 5), 2050–2085. Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aeek.hu>

egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. Hatókör

Egészségügyi kérdéskör: bipoláris affektív betegségek.

Ellátási folyamat szakasza(i): diagnosztika, terápia, gondozás, rehabilitáció.

Érintett ellátottak köre: a bipoláris affektív zavar különböző megjelenési formáinak tüneteit mutató, felnőtt, illetve gyermek- és serdülőkorú lakosság.

Érintett ellátók köre: 1800 pszichiátria, 1804 pszichiátriai rehabilitáció, 1805 pszichoterápia, 2300 gyermek- és ifjúságpszichiátria, 2301 gyermek- és ifjúságpszichiátriai rehabilitáció, 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia, 7104 pszichoterápia (klinikai szakpszichológusi képesítéssel), 7600 diétetika, 6301 háziorvosi ellátás, 6302 házi gyermekorvosi ellátás, 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás.

IV. Meghatározások

1. Fogalmak

Bipoláris affektív betegség: különböző súlyosságú depressziós, mániás és kevert epizódok váltakozása hosszabb-rövidebb tünetmentes periódusok közbeiktatásával.

Bipoláris I típus: major/minor depressziós és mániás állapotok váltakozása.

Bipoláris II típus: major depressziós és hipomániás epizódok váltakozása.

Ciklotímia: igen enyhe (szubklinikus) depressziós, illetve hipomániás állapotok váltakozása.

Mániás epizód: legalább 1 hétig tartó, abnormálisan emelkedett vagy ingerlékeny hangulat mellett az alábbi 7 tünetből legalább három (ha a hangulat ingerlékeny, akkor legalább négy) fennáll: 1. fokozott önértékelés; 2. csökkent alvásigény; 3. fokozott beszédkésztetés; 4. gondolatrohanás; 5. szórt figyelem; 6. szokatlanul fel-fokozott aktivitás, nyugtalanság; 7. kritikátlan,

meggondolatlan cselekedetek (anyagi és szexuális téren egyaránt).

Depressziós epizód: lehangoltsággal, örömezés elvesztésével jellemzett hangulati állapot, melyhez étvágy- és testsúlyváltozás, álmatlanság/túlalvás, motoros agitáció/gátoltság, fáradtság, értéktelenségérzés/bűntudat, csökkent gondolkodási, koncentrációs és döntési képesség, halálhoz kapcsolódó gondolatok társulnak.

Hipomániás állapot: a mániánál enyhébb állapot a következő jellemzőkkel: 1. a minimális időtartam-kritérium négy nap, és 2. az állapot nem okoz lényeges károsodást a munkaképességben és szociális alkalmazkodásban, illetve nem vezet hospitalizációhoz.

Kevert affektív epizód: az állapot egy időben meríti ki mind a mániás, mind a major depressziós epizód kritériumait.

Kevert (diszfóriás) mánia: a mániás epizódon belül 2–4 depressziós tünet jelenik meg.

Depressziós kevert állapot: a depresszióhoz 3 vagy több hipomániás tünet társul, de a mánia diagnózisához szükséges egyéb kritériumok nem teljesülnek.

Rapid ciklusú bipoláris betegség: évente 4 vagy több affektív epizód.

Bipoláris spektrum betegség: az unipoláris depresszióhoz az a formája, ahol a major depresszió ciklotím vagy hipertím affektív temperamentum talaján lép fel, ha háromnál több depressziós epizód jelentkezett, vagy ha az első, illetve másodfokú rokonok között bipoláris I vagy II betegség fordult elő.

Komorbid állapotok: a bipoláris zavarhoz gyakran társuló egyéb pszichiátriai zavarok, mint szorongásos betegségek, figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar, alkohol- és/vagy droghasználat, (gyakran borderline típusú) személyiségzavar.

Hangulatstabilizáló készítmények vagy gyógyszercsoport: részben antimániás és antidepresszív, de mindenképpen fázisprofilaktikus hatással is rendelkező szerek csoportja.

Antipszichotikum: antimániás hatást is mutató, szkizofrénia kezelésére is használt gyógyszer-csoport.

Atípusos antipszichotikum (AAP): jelen irányelvben – a kémiai és pszichofarmakológiai

klasszifikációtól némileg eltérve – a következő szereket tekintjük az AAP csoportba tartozónak: olanzapin; risperidon; kvetiapin; aripiprazol; ziprazidon. Így a Magyarországon elérhető és pszichofarmakológiai szempontból AAP-nek minősülő szerek közül másokra (pl. klopazin, amiszulprid, sertindol) nem vonatkoznak azok a szövegrészek, ahol – a konkrét hatóanyagok nevesítése nélkül – az AAP rövidítést használjuk.

Antidepresszív terápia: akut depressziós epizód során – fázisprofilaktikus védelemben – végzett gyógyszeres kezelés.

Profilaktikus kezelés: a következő depressziós, hipomániás/mániás, illetve kevert epizódok megelőzése.

Pszichoedukáció: a páciensnek és családtagjainak szakszerű, de közérthető felvilágosítása a betegség lényegéről (többek között a korai figyelmeztető tünetekről és azok folyamatos monitorozásának szükségességéről), a betegség kezelés nélküli lefolyásáról, a terápiás alternatívákról, a terápiák esetleges mellékhatásairól.

2. Rövidítések

AAP: atípusos antipszichotikum (Atypical Anti-psychotics)

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim (Angiotensin-converting Enzyme)

ADHD: figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar (Attention Deficit Hyperactive Disorder)

BNO-10: a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. verziója

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

DB-RCT: kettős-vak randomizált kontrollált vizsgálat (Double-Blind Randomized Controlled Trial)

CBT: kognitív magatartás-terápia (Cognitive Behavioral Therapy)

CV: kardiovaszkuláris (cardiovascular)

CBZ: karbamazepin

ECT: elektrokonvulzív terápia (Electroconvulsive Therapy)

FFT: családterápia (Family-Focused Therapy)

FR: funkcionális gyógyítás (Functional Remediation)

HCL-32 kérdőív: 32 tételből álló, önbecslésen alapuló hipománia-tünetlista (Hypomania Checklist-32)

HS: hangulatstabilizáló

ISBD: International Society for Bipolar Disorders

LAM: lamotrigin

Li: lítium

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

SSRI: szelektív szerotoninviszavétel-gátló antidepresszívumok csoportja (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

RCT: randomizált kontrollált vizsgálat (Randomized Controlled Trial)

TAU: standard kezelés (Treatment As Usual)

TEMPS-A kérdőív: affektív temperamentum meghatározását szolgáló kérdőív

TMS: transzkraniális mágneses stimuláció (Transcranial Magnetic Stimulation)

VPA: valproát

3. Bizonyítékok szintje

Jelen irányelvben *Yatham és mtsai* beosztását (CANMAT és az International Society for Bipolar Disorders – ISBD) alkalmaztuk (3).

1. szint: Az eredményeket több, egy irányba mutató eredményekkel rendelkező (vagyis replikált), dupla-vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat (DB-RCT), vagy az ilyen vizsgálatok metaanalízise szolgáltatja.

2. szint: Az eredmény(ek) legalább egy DB-RCT-ből származik (származnak), amely(ek) placebo- vagy aktív szer-kontrollt alkalmazott (alkalmaztak).

3. szint: Az eredmények prospektív, nem kontrollált vizsgálatból származnak, amelybe legalább 10 személyt vontak be.

4. szint: Az eredmények esetismertetésből vagy szakértői véleményből („expert opinion”) származnak.

Azokon a szöveghelyeken, ahol evidenciaszintek nincsenek külön megjelölve, a fejlesztőcsoport szakértői véleményén és klinikai tapasztalatán alapul az adott állítás.

4. Ajánlások rangsorolása

A meghatározó ajánlásokat a fejlesztőcsoport erős vagy feltételes kategóriákba sorolta.

Erős ajánlás: a fejlesztő csoport megítélése szerint az ajánlás betartásával az elérhető előnyök *egyértelműen* meghaladják a hátrányokat.

Feltételes ajánlás: a fejlesztő csoport meggyőződése szerint az ajánlás betartásával az elérhető előnyök *feltehetően* meghaladják a hátrányokat.

Általában minél magasabb szintű a bizonyíték, annál valószínűbb az „erős ajánlás” megfogalmazásának lehetősége, de a döntést az ajánlás erősségének meghatározásáról egyéb faktorkok (pl. az ajánlás hazai alkalmazhatósága) is befolyásolhatják.

A gyógyszeres kezelés konkrét hatóanyagokra vonatkozó ajánlási szintjei („elsőként választandó”, „másodikként választandó” stb. módon jelölve az erősségi rangsorolást) a Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) és az International Society for Bipolar Disorders (ISBD) kollaboratív ajánlása szerint (3) a 2–6. táblázatban található. A fejlesztőcsoport úgy ítélte meg, hogy a CANMAT irányelv a magyar ellátórendszerben változtatás nélkül megvalósítható, kiemelve azonban, hogy egyes, az eredeti változatban szereplő szerek (még) nem kerültek forgalomba/nem törzskönyvezték a bipoláris zavar kezelésére hazánkban.

- **Elsőként választandó:** 1-es vagy 2-es szintű bizonyítékok és klinikai tapasztalat támasztják alá a kezelés hatásosságát és biztonságosságát.

- **Másodikként választandó:** 3-as vagy magasabb szintű bizonyítékok és klinikai tapasztalat támasztják alá a kezelés hatásosságát és biztonságosságát.

- **Harmadikként választandó:** 4-es vagy magasabb szintű bizonyítékok és klinikai tapasztalat támasztják alá a kezelés hatásosságát és biztonságosságát.

- **Nem ajánlott:** 1-es vagy 2-es szintű, a hatékonyság mellett szóló bizonyítékok állnak rendelkezésre.

Azon szöveghelyeken, ahol külön kiemeléssel nem szerepelnek ajánlások, az állítások fontos-

ságát, illetve betartásuk kötelezőségét a szóhasználat fejezi ki.

V. Bevezetés

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

181

A bipoláris affektív (mániás-depressziós) betegség az unipoláris depresszió, a szorongásos betegségek és a kóros szerhasználat után a pszichiátriában a negyedik leggyakoribb kórkép. Kiemelt népegészségügyi jelentőségét aláhúzza az a WHO-adat is, amely szerint 1990-ben a világon a leggyakrabban keresőképtelenséget okozó első tíz betegség között tartották nyilván (6, 10). Költséghatékonysági vizsgálatok szerint a nem kezelt bipoláris betegségre visszavezethető, anyagilag is megfogalmazható társadalmi kár (öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet, tartós betegállomány, korai rokkantosság stb.) sokkal nagyobb, mint a betegséggel kapcsolatos kezelési költségek (6, 10).

Nemzetközileg elfogadott diagnosztikai kritériumok alapján történt felmérés szerint a bipoláris betegségek előfordulása Magyarország felnőtt lakosságában a világon a legmagasabbak közé tartozik: a bipoláris I és II betegség együttes élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciái 5,0%, 2,7% és 1,4% (4, 5, 11–13). Ha a bipoláris spektrum betegséget is figyelembe vesszük, a bipoláris betegségek élettartam-prevalenciája (az unipoláris depresszió rovására) 7–8%-ra növekszik (12, 13, 16). Szemben az unipoláris depresszióval (amely a nőket kétszer gyakrabban érinti), bipoláris betegségben a nemi megoszlás egyforma, bár bizonyos diagnosztikai kategóriákban (bipoláris II, kevert affektív epizód, diszfóriás mánia, kevert depressziós epizód) a betegek kb. 60–65%-a nő. A bipoláris I betegség leggyakrabban a 18–25 éves kor táján kezdődik (az esetek több mint felében depressziós vagy kevert epizóddal), de nem számít ritkaságnak az ennél korábbi kezdet sem. A bipoláris II betegség átlagosan 5–6 évvel később kezdődik, az esetek 90%-ában major depressziós epizóddal. A megbetegedési rizikó 40 év felett csökken, és

idős korban a bipoláris betegség ritkán indul. Az életkor előrehaladtával a mániás epizódok száma és intenzitása csökken, a depressziós epizódok gyakorisága és hossza viszont megnő. A mániás és depressziós epizódok gyakran szezonális jelleggel kezdődnek, illetve térnek vissza: a depressziós epizód gyakoribb tavasszal és ősszel, a mániás fázis leggyakrabban nyáron jelentkezik. A téli depressziót az esetek kétharmadában tavaszi/nyári hipománia követi (bipoláris II), míg az ennél jóval ritkább nyári depresszió esetén többnyire télen jelentkező mániás epizód észlelhető (bipoláris I) (12–16).

Bipoláris zavarhoz az esetek több mint felében társul szorongásos betegség és/vagy alkohol-, illetve drogabúzus (dependencia), ami gyakran megnehezíti a felismerést, és rontja a terápiás választ, illetve a prognózist. Bipoláris I zavarban a komorbid alkohol-, drogbetegség, bipoláris II betegségben a szorongásos és táplálkozási kórképekkel való komorbiditás gyakoribb. Ugyancsak gyakori a komorbid személyiségzavar (gyakran borderline típusú), és a betegség a vártnál gyakrabban társul hipertóniával, diabetes mellitusszal, dohányzással és migrénnel, valamint – gyógyszeres kezelésben még nem részesült esetekben is – elhízással, illetve metabolikus szindrómával (4, 12–14, 17–22).

Jelen irányelv a bipoláris betegség diagnózisában és kezelésében tudományosan bizonyított és a gyakorlat által visszaigazolt ismereteken alapul. Nem térhet ki annak tárgyalására, hogy az említett gyógyszerek közül melyik készítmény, illetve molekula, valamint azoknak melyik generikuma aktuálisan milyen BNO kórképekre regisztrált, és milyen társadalombiztosítási támogatást élvez. Az itt közölt ismeretek gyakorlati alkalmazása során minden esetben a gyógyszerkészítményekre vonatkozó hatályos szabályok, így különösen a jogszabályok és az adott gyógyszer Magyarországon hatályos alkalmazási előiratai irányadók.

2. Felhasználói célcsoport

Jelen irányelv célja többértű. Elsődleges célja, hogy a Magyarországon pszichiátriai betegellá-

tást végző (lásd részletesen felsorolva a III. és a VII./1. alfejezetekben!) szakorvosi/szakorvosjelölti kör számára egységes útmutatóként szolgáljon a bizonyítékokon alapuló orvoslás, az elmúlt évek kutatásainak gyakorlata által is igazolt eredményeinek integrálásával. További célja a döntéshozók, ellátásszervezők részére áttekinthető irányvonal biztosítása, mely a szolgáltatások tervezéséhez *state of the art* támogatást nyújt. Szintén célja, hogy a betegképviselők és civil szervezetek számára az ellátás szabályaiba betekintést nyújtson.

Konkrét célok:

- csökkenjen a költséges kórházi felvételt igénylő esetek száma;
- a betegek a lehető leghosszabb ideig legyenek – a hangulati epizódok között – tünetmentesek;
- csökkenjen a bipoláris betegség miatti táppénzes napok (iskolai hiányzás, munkahelyi hiányzás) száma;
- a betegek életminősége javuljon;
- csökkenjen a betegek között a szuicid események száma.

VI. Az ajánlások szakmai részletezése

1. Diagnosztika

Ajánlás 1.

A bipoláris betegség kórisméjének felállításához elengedhetetlen a pszichiátriai vizsgálat, a páciens és családja kórelőzményi adatainak elemzése, a rejtett bipolaritást feltáró célzott kérdések és szükség esetén klinikai skálák alkalmazása (pl. a HCL-32). A további laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok a differenciáldiagnózis és komorbid állapotok tisztázása mellett már a kezelés megtervezéséhez is alapvető támpontokat adnak. (erős ajánlás) (12, 14–17, 25, 32, 42–70)

A bipoláris betegség diagnózisának megállapításához alapvető fontosságú a részletes, a szomatikus előzményekre is kiterjedő autoanamnézis, valamint a páciens családtagjaitól, esetleg a munkatársaktól, barátoktól nyert hetero-

anamnézis. Mivel a bipoláris zavar kórisméjének felállításában a pszichiátriai/pszichológiai tünetek feltérképezése alapvetően fontos, a kórisme megállapításának lényeges eszköze a célzott, szükség esetén megismételt pszichiátriai vizsgálat (exploráció) (14, 16, 17, 25, 42–47).

1.1. Belgyógyászati és neurológiai vizsgálat

A pácienssel való első találkozás során nélkülözhetetlen a páciens általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálatának elvégzése, amelynek eredménye alapján szükség esetén egyéb célzott kiegészítő laboratóriumi/egyéb műszeres vizsgálatok (ld. lent) valamint célzott szakkonzíliumok elrendelése és lebonyolítása válhat szükségessé. Bizonyos terápiák bevezetése előtt (pl. Li, ECT, tartós antipszichotikus terápia) célzott belszervi és laboratóriumi kivizsgálás is szükséges (vesefunkciók, kardiális állapot, metabolikus paraméterek).

1.2. Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok, célzott szakkonzíliumok

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, valamint a rutin belgyógyászati és neurológiai vizsgálat alapján felmerülő gyanú esetén célzott kiegészítő vizsgálatok (EEG, CT, labor stb.), szakkonzíliumok elrendelése válhat szükségessé. Ismert, vagy újonnan felfedezett testi betegség esetén a megfelelő társszakkmák igénybevétele, illetve velük való folyamatos együttműködés szükséges. A tudomány mai állása szerint olyan biológiai marker vagy agyi képalkotó eljárás, amely a bipoláris betegségek diagnózisát egyértelműen, azaz magas szenzitivitással és specifitással bizonyítaná, nincsen, illetve a rutin klinikai gyakorlatban nem érhető el. Ugyanakkor számos, az orvostudomány más területein régóta használt laboratóriumi vizsgálat adott esetben a differenciáldiagnózis, illetve a terápiás hatékonyság vonatkozásában komoly segítséget nyújthat (pl. szérumkortizolszint, pajzsmirigyfunkció-vizsgálat stb.). Bizonyos gyógyszeres terápiák beállítása előtt (pl. Li, antidepresszívumok,

antiepileptikumok) specifikus laboratóriumi vizsgálatok szükségesek:

- *vérkép* (a CBZ leukopeniát, ritkán súlyosabb vérképzési zavart – agranulocytosist, aplasztikus anaemiát – okozhat);
- *vesefunkció* (a Li a vesén át ürül, így beállítása előtt a vesefunkciók kontrollja szükséges; ezen felül hosszú távú Li-terápia esetén fennáll a veszélye a kreatininszint fokozatos növekedésének, és a páciensek egy igen kis hányadában a veseelégtelenség kialakulásának is);
- *pajzsmirigyfunkció és TSH* (Li hosszú távon – szubklinikus – hypothyreosist okozhat);
- *kalciumszint* (a Li ritkán hyperparathyreosist is okozhat);
- *májfunkció* (a CBZ által esetlegesen kiváltott májkárosodás monitorozása céljából);
- *nátriumszint* (a CBZ hyponatraemiát váltthat ki) stb.

A terápia során ezek időszakos kontrollja, valamint az adott gyógyszerek szérumszintjeinek meghatározása is szükséges vagy ajánlatos lehet (ld. az 1. táblázatot!).

• AAP-k beállításakor szükséges a *lipid, koleszterin, vércukor* szintjének meghatározása a gyógyszer beállítása előtt és folyamatos monitorozása a hosszú távú terápia során (ld. az 1. táblázatot!) (48–51).

• Megfontolandó *kismedencei UH-vizsgálat* hosszú távú VPA-terápia esetén (policisztás ovarium szindróma kialakulásának veszélye miatt).

• *EKG-vizsgálat* a kezelés indukálta QT_c-időmegnyúlás kizárása céljából végezhető (a bipoláris betegség terápiájában használt szerek közül egyes (A)AP-k vezethetnek QT_c-megnyúláshoz, míg terápiás vérszintek mellett a klasszikus HS-k (Li, CBZ, VPA, LAM) és a benzodiazepinek nem okoznak érdemi QT_c-változást (52, 53).

• Egyes antiepileptikum típusú HS-k (CBZ, VPA) használata következtében csökkent csontásványianyag-sűrűséget (BMD: bone mineral density) írtak le. Az összefüggés háttere nem teljesen tisztázott, de felmerül kóroki mechanizmusként a kalcium bélrendszerből történő csökkent felszívódása, a D-vitamin metabolizmusának megváltozása, a *másodlagos hyperpara-*

1. táblázat

Egyes szomatikus, illetve laboratóriumi paraméterek és a gyógyszer szintek monitorozásának rendje bipoláris betegek esetében

Megjegyzés: Amennyiben a hazai gyakorlat – az adott gyógyszer Pharmindexben megtalálható alkalmazási előírata – a külföldi ajánlásoktól lényegesen eltér, azt tájékoztatásként zárójelben, *dőlt betűvel* szedve jelezzük; megjegyezzük ugyanakkor, *hogyan irányadóként a jelen irányelv a nem dőlt betűs részeket teszi meg, kivéve azon ritka eseteket, melyekben a dőlt betűs rész ír elő szigorúbb monitorozási rendet.*

184

	Minden beteg esetében		Speciális gyógyszereket szedők esetében			
	A betegség diagnózisakor	Éves kontrollvizsgálat során	Atípusos antipszichotikum	Lítium	VPA*	CBZ
Pajzsmirigy-funkció/ TSH	Igen	Igen ¹		A terápia elején, majd hathavonta, vagy egyértelmű klinikai jelek esetén gyakrabban <i>(a terápia elején, majd 45 év alatti életkorban évenként)</i>		
Kalciumszint				A terápia elején, hat hónap múlva, majd évente		
Máj-funkció	Igen				A terápia elején, majd 3 havonta az első évben, utána évente <i>(a májfunkció rutinvizsgálata szükséges a terápia megkezdése előtt, illetve a kezelés első 6 hónapjában periodikusan, különösen a leginkább veszélyeztetett páciensek esetében, és azoknál, akik májbetegségben szenvedtek korábban).</i> (Aktuálisan zajló, illetve korábbi, súlyos – különösen gyógyszeres terápiával kapcsolatos – májbetegség esetén a VPA terápia ellenjavallott.)	A terápia elején, majd három hónapig havonta, majd félévente <i>(A kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a májfunkciót, majd ezt követően is rendszeresen (3-4 havonta vagy gyakrabban), különösen idős betegeknel, valamint olyan betegeknel, akiknél már előfordult májbetegség. Aktív májbetegség, vagy a májműködési zavar súlyosbodása esetén a kezelést haladéktalanul meg kell szakítani.)</i>
Elektrolit	Igen			3-6 havonta		Három hónapig havonta, majd félévente <i>(A karbamazepin mellett ismert a hyponatraemia)</i>

	Minden beteg esetében		Speciális gyógyszereket szedők esetében			
	A betegség diagnózisakor	Éves kontrollvizsgálat során	Atípusos antipszichotikum	Lítium	VPA*	CBZ
						<i>kialakulása. Alacsony nátriumszinttel járó vesebetegségben szenvedő betegeknél, vagy az egyidejűleg nátriumszint-csökkentő gyógyszerekkel (pl. diuretikumokkal, nem megfelelő ADH-szekréción kiváltó gyógyszerekkel) kezelt betegeknél a karbamazepin kezelés elkezdése előtt a szérumnátriumszintet meg kell mérni. Ezt követően a szérumnátriumszintet megközelítőleg két hét után, majd a kezelés első három hónapja alatt havonta, vagy a klinikai szükségleteknek megfelelően kell megmérni. Ezek a kockázati tényezők különösen idős betegeknél állnak fenn.)</i>
Vese-funkció (karbamid, kreatinin)	Igen			A kezelés elkezdésekor, majd 3–6 havonta; ennél gyakrabban, ha valamilyen klinikai jel ezt indokolná, illetve egyes gyógyszerek (pl. ACE-inhibitorok; vízhajtók; NSAID-ek) beállítása után.		Három hónapig havonta, majd félévente (A kezelés elkezdése előtt és a kezelés során rendszeres, teljes vizeletvizsgálat és BUN-meghatározás is szükséges.)
Teljes vérkép	Igen			Csak ha valamilyen klinikai tünet indokolja.	A terápia elején, majd 3 havonta az első évben, utána évente. (A kezelés elkezdése, ill. műtétek előtt vizeletvizsgálatokat (vérvépet, vérzési időt és alvadási	A terápia elején, majd három hónapig havonta, majd évente. (Mindazonáltal a kezelés előtt ellenőrizni kell a teljes vérvépet, beleértve a thrombocyt- és

	Minden beteg esetében		Speciális gyógyszereket szedők esetében			
	A betegség diagnosztikusakor	Éves kontrollvizsgálat során	Atípusos antipszichotikum	Lítium	VPA*	CBZ
					teszteket) kell végezni, a vérzésszövődmények kockázatának megítélése céljából. Szorosan kell ellenőrizni azokat a betegeket, akiknél már előfordult csontvelőkárosodás.)	reticulocytaszámot, továbbá a vas szérumszintjét is, majd az ellenőrzést a kezelés során rendszeres időközönként el kell végezni.)
Vércukor	Igen	Igen	A kezelés kezdete-kor, majd 3 havonta az első évben, majd évente (olanzapin esetében a kezdést követően 1 hónappal, majd 3 havonta az első évben, majd évente); gyakrabban, ha a szint emelkedett. <i>(olanzapin: beállításkor, majd 12 héttel az olanzapin-kezelés elindítása után, majd ezt követően évente)</i>		Ha egyéb rizikófaktorok indokolják.	
Lipidprofil	Igen	Igen	A kezelés kezdete-kor, majd 3 hónap múlva, utána évente; gyakrabban, ha a szint emelkedett <i>(olanzapin: rendszeresen ellenőrizni kell a lipidszinteket, pl. a kezelés elkezdése előtt, 12 héttel az olanzapinterápia elindítása után, valamint ezt követően ötvenként.)</i>		Ha egyéb rizikófaktorok indokolják.	
Vérnyomás	Igen	Igen	3 havonta az első évben, majd évente.		Ha egyéb rizikófaktorok indokolják.	
Pro-laktin	Csak gyermekekben és serdülőkben		A kezelés kezdete-kor csak risperidon-kezelés kapcsán; prolaktinszint-emelkedés klinikai jelei esetén.			

	Minden beteg esetében		Speciális gyógyszereket szedők esetében			
	A betegség diagnózisakor	Éves kontrollvizsgálat során	Atípusos antipszichotikum	Lítium	VPA*	CBZ
EKG	Amennyiben a kórtörténet vagy a klinikai kép indokolja		A kezelés elkezdésekor amennyiben a beteg kardiovaszkuláris (CV) rizikófaktorokkal rendelkezik, vagy már kialakult CV betegségben szenved; ha klinikai tünetek indokolják <i>(ziprazidon: Ha kardiális tünetek, mint palpitatio, vertigo, syncope, illetőleg görcsrohamok jelentkeznek, gondolni kell malignus kardiális aritmia lehetőségére és kardiológiai kivizsgálást kell végezni, beleértve az EKG-t is)</i>	A kezelés elkezdésekor, amennyiben a beteg kardiovaszkuláris (CV) rizikófaktorokkal rendelkezik vagy már kialakult CV betegségben szenved <i>(45 év feletti életkorban félévenként)</i>		
Testsúly/ testmárgasság	Igen	Igen ²	A kezelés elkezdésekor, majd havonta három hónapig, ezt követően háromhavonta; gyakrabban ha gyors testsúlynövekedés tapasztalható	A kezelés elkezdésekor, hat hónap múlva, aztán évente, illetve amennyiben gyors súlynövekedés észlelhető	Az első évben 3 havonta, majd évente	A kezelés elkezdésekor, majd amennyiben gyors testsúlynövekedés észlelhető, hat hónap múlva
Drogteszt/mellkasrtg	Amennyiben a kórtörténet, illetve a klinikai kép indokolja					
EEG/MRI/CT	Amennyiben organikus etiológia vagy komorbiditás sejthető					

	Minden beteg esetében		Speciális gyógyszereket szedők esetében			
	A betegség diagnózisakor	Éves kontrollvizsgálat során	Atípusos antipszichotikum	Lítium	VPA*	CBZ
Dohányzási és alkoholfogyasztási szokások felmérése	Igen	Igen				
Gyógyszerszint				1 héttel a terápia beállítása után, majd 1 héttel minden dózismódosítás után, míg a szint stabilá válik; ezt követően 3 havonta (az első 7–12 nap alatt 2 naponként, majd hetenként, kéthetenként, havonként, fél év elteltével kéthavonként, 1–2 év után 4–6 havonként)	Hatástalanság esetén, non-compliance vagy toxicitás gyanújakor	6 havonta ³
Egyéb	Terhességi teszt; szomatikus komorbiditás felmérése (beleértve a CV előzményeket); családi anamnézis felmérése CV szempontból				Egyéb rizikófaktorok jelenléte esetén csontsűrűség mérés; menstruációs ciklus esetleges változásaira az első évben 3 havonta, majd évente ajánlott rákérdezni	Egyéb rizikófaktorok jelenléte esetén csontsűrűség mérés; a kiütések megjelenésének monitorozása indokolt a terápia első hónapjaiban. Fogamzásgátló módszer hatékonyságának áttekintése ⁴

Források: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30193/30193.pdf>;

<http://www.pharmindex-online.hu/>; Ng és mtsai, 2009 [54]

¹ Rapid ciklusú betegekben hathavonta; amennyiben indokolt (kóros pajzsmirigyfunkció) esetén kiegészítve pajzsmirigyellenes antitestek vizsgálatával;

² Gyermekek és serdülőkorúak esetében fél évig havonta, majd félévente;

³ Megjegyzendő, hogy a CBZ terápiás és a toxikus tartománya közel esik egymáshoz;

⁴ Mivel a CBZ indukáló hatással rendelkezik a citokróm P450 enzimrendszerben, egyes hormonális fogamzásgátló módszerek hatékonyságát csökkenti;

* Lamotrigin-kezelés során a minden beteg esetében ajánlott éves kontrollvizsgálat javasolt, de ezen felül speciális monitorozási szempontok nincsenek (leszámítva természetesen a kiütések megjelenése iránt tanúsított állandó éberséget).

rathyroidismus és egyéb okok is. Így azok számára, akik ilyen szerezet szednek – és akiknél az osteoporosis egyéb rizikófaktora is fennállnak –, egyes irányelvek tanácsolják az időszakos *csontsűrűségmérést* (54).

1.3. Célzott pszichológiai vizsgálat

Az anamnézis, a pszichiátriai exploráció, esetleg a szomatikus kivizsgálás eredményének ismeretében szükség esetén indokoltá válhat klinikai pszichológus által végzett célzott pszichológiai exploráció és célzott pszichológiai, szükség esetén pszichológiai tesztvizsgálat is. A pszichológiai vizsgálatnak bizonyos differenciáldiagnosztikai kérdések eldöntésében (pl. szkizoaffektív betegség vs. pszichotikus depresszió/mánia; demencia vs. pszuedodemencia), valamint a premorbid személyiség meghatározásában van különös jelentősége. A szükséges pszichológiai teszt kiválasztása a klinikai szakpszichológus kompetenciája. A különböző (akár önkitöltő, akár a vizsgáló által felvett) pszichometriai becslőskálák (pl. rövidített Beck-, Zung-, Hamilton-féle Depresszió Skála, Montgomery-Asberg-skála) nem a diagnózis felállításához kellene, hanem az aktuális állapot súlyosságának dokumentálását szolgálják. Fontos, hogy a pszichológiai vizsgálatot célzottan, jól megfogalmazott kérdésfeltevés alapján kérjük, és a vizsgálat eredményétől függően, amennyiben szükségesé válik, a páciens további kivizsgálása és specifikus pszichoterápiás kezelése pszichiáter szakorvos irányítása mellett a klinikai szakpszichológus bevonásával történjen.

1.4. Diagnosztika és differenciáldiagnosztika

A bipoláris betegség BNO-kategóriák szerint történő besorolását illetően ld. az Ajánlás 3. pontot! A bipoláris betegség további differenciáldiagnózisa fontos terápiás és prognosztikai konzekvenciákat von maga után. Mánias vagy major depressziós epizód esetén differenciáldiagnosztikai probléma többnyire a pszichotikus súlyosságú mánia és depresszió, illetve az idős-

korban jelentkező bipoláris depresszió és mánia esetén merül fel. Előbbieket a szkizofréniától, illetve paranoid pszichózistól, és a pszichoaktív szerek okozta állapotoktól, utóbbiakat a demenciától, illetve egyéb organikus kórképektől kell elkülöníteni.

Ugyanakkor a fiatalabb életkorban jelentkező bipoláris depresszióban is gyakran észlelhető kognitív tünetek kapcsán a pszuedodemencia és a valódi demencia elkülönítésének problémája merül fel. A pszichotikus mánia és pszichotikus depressziót a családi és egyéni anamnézis, a betegség eddigi lefolyása, a tünetek kialakulásának dinamikája alapján viszonylag könnyű elkülöníteni a szkizofréniától, illetve a szkizoaffektív betegségtől. A mánias-depressziós kevert epizódok (amikor a beteg egy időben kimeríti mind a mánia mind a major depresszió kritériumait) elkülönítendőek a szkizofréniától és a szkizoaffektív betegségtől. A súlyos, stuporózus depresszió részeként ritkán megjelenő katatón gátoltság esetén a klinikai képet az organikus, illetve toxikus állapotoktól, valamint az egyébként nagyon ritka katatón szkizofréniától kell elkülöníteni.

Bipoláris betegség depressziós epizódjának észlelésekor fontos differenciáldiagnosztikai szempont az unipoláris depressziótól való elhatárolás: az anamnézisben szereplő mánias vagy hipománias epizódok (amelyek sokszor csak részletes auto- és heteroanamnézissel, illetve célzott biográfiai analízissel tárhatók fel), a fiatalkorban (25 éves kor alatt) kezdődő major depressziós epizód, valamint az esetlegesen antidepresszívum által indukált, rövidebb-hosszabb mánias/hipománias időszakok bipoláris betegség depressziós epizódját igazolják. Abban az esetben, ha a major depressziós páciens elsőfokú rokonai között bipoláris betegség fordult elő, vagy hipertím, illetve ciklotím affektív temperamentum talaján kialakuló major depressziós epizód esetén a depresszió (legalábbis a specifikus terápia és a hosszú távú prognózis vonatkozásában) bipolárisnak tekinthető (12, 14, 17, 55). A hazánkban is elérhető HCL-32 önkitöltő kérdőív (ld. a X. Melléklet fejezetben!) a depressziós betegek rejtett bipolaritásának feltárását segíti, bár ez nem helyette-

síti a szakszerű klinikai vizsgálatot (45). Legújabb vizsgálatok szerint (15, 16, 56–59) az úgynevezett agitált depresszió az esetek döntő többségében depressziós (=mániás-depressziós) kevert állapotnak felel meg, és ezek a depressziók is a bipoláris spektrumba tartoznak. Ennek jelentősége az antidepresszív farmakoterápia szempontjából alapvetően fontos: a bipoláris betegség depressziós fázisának hangulatstabilizáló nélküli kezelése mániás/hipomániás fázisváltást, rapid ciklusú lefolyást, illetve depressziós kevert állapotot eredményezhet, rontva az antidepresszív farmakoterápiára adott választ, és ezáltal a rövid és hosszú távú prognózist (15, 16, 25, 32, 55–57, 60–64).

A bipoláris betegség enyhébb formáit (pl. ciklotímia) az alkalmazkodási és személyiségzavaroktól (többnyire a borderline típustól) kell leggyakrabban elkülöníteni, bár ezek ugyanannál a páciensnél egyszerre is előfordulhatnak. A borderline személyiségzavar gyakran észlelhető bipoláris pácienseknél, és az agresszív, impulzív manifesztációk, illetve „dührohamok” (amelyekre általában a borderline személyiségzavar diagnózisát alapozzák) leggyakrabban bipoláris II pácienseknél figyelhetők meg. A probléma klinikai jelentőségét az adja, hogy borderline személyiségzavar és bipoláris betegség egyidejű fennállása esetén az utóbbi diagnózisa és adekvát terápia sokszor elmarad, vagy agresszív-impulzív megnyilvánulásokkal jellemzett bipoláris pácienseknél – tévesen – a borderline személyiségzavar diagnózisát állapítják meg (17, 65, 66).

A gyermekkori bipoláris betegséget a figyelemhiányos-hiperaktivitás zavartól (ADHD) kell elkülöníteni, mivel e két, külön diagnosztikai kategóriaként leírt betegség között jelentős a genetikai, klinikai és biológiai átfedés. Ha a páciens kimeríti a mania kritériumait is, mindenképpen bipoláris betegséget (is) kell kórismézni az ADHD mellett. A gyermekkorban észlelt mániás betegek döntő többsége egyben kimeríti az ADHD diagnosztikai kritériumait is, míg fordított esetben az „átfedés” csak kb. 20–25%-os. Gyermekkorban jelentkező major depresszió esetén a komorbid ADHD és a ciklotím affektív temperamentum a későbbi bipoláris transzfor-

mációra utal. Az ebben a korosztályban kezdődő bipoláris betegségben gyakori az irritabilitás, agresszió és pszichotikus tünetképződés. Az idős korban jelentkező major depressziós epizód esetén fontos differenciáldiagnosztikai probléma a depresszióhoz társuló pseudodementia és a valódi demencia elkülönítése (14, 42, 67–70).

Komorbid alkohol-, illetve drogabúzus/dependencia esetén lehetőség szerint meghatározandó a bipoláris betegség elsődleges vagy másodlagos jellege, mivel a rövid és hosszú távú terápia és a rehabilitáció szempontjából ennek is jelentősége van. Alkoholbetegség esetén az úgynevezett másodlagos mania vagy hipomania nem fordul elő, viszont drogabúzus/dependencia során valóban kialakulhatnak a bipoláris betegségtől független „maniform” epizódok. Sokszor az elsődleges vagy másodlagos jelleg nem állapítható meg egyértelműen; ilyenkor valószínűleg koincidienciáról van szó. A szenvedélybetegség kialakulását megelőző időszakra is centráló részletes (hetero) anamnézis sokszor segít a kérdés eldöntésében. Amennyiben a páciens kimeríti a bipoláris betegség bármely formájának diagnosztikai kritériumait, szorongásos betegség vagy személyiségzavar egyidejű fennállása nem indokol differenciáldiagnosztikai megfontolásokat, mivel bipoláris pácienseknél igen gyakori a – terápiás választ és a lefolyást is negatívan befolyásoló – komorbid szorongásos betegség, illetve személyiségzavar. Ilyenkor egyszerre több diagnózis is megállapítható (12, 14, 17).

Ajánlás 2.

Bipoláris betegségnek már a gyanúja esetén is rendkívül fontos, hogy mind az autoanamnézis, mind a heteroanamnézis felvétele során célzottan kérdezzünk rá a családban előfordult pszichiátriai betegségekre, szuicid magatartásra, a korábbi (akár szubklinikus) depressziós, illetve hipomániás epizódokra, a depressziós epizód során esetlegesen észlelhető hipomániás tünetekre, valamint a premorbid személyiségre, mivel a hipertím vagy ciklotím személyiség talaján fellépő depresszió bipoláris zavarra utal. (erős ajánlás) (14, 16, 17, 25, 42–47, 71).

Az életvezetésben észlelhető nagyfokú egyenetlenségek (kiemelkedő aktivitás/produktivitás váltakozása visszafogott, inaktív időszakokkal) bipoláris betegség gyanúját veti fel, illetve adott esetben erősíti meg. A *rejtett bipolaritás* feltárására a 32 igen/nem választ tartalmazó önkitöltő HCL-32 kérdőív (lásd a X. fejezetben), míg az *affektív temperamentum* típusok felmérésére a 110, szintén igen/nem választ igénylő önkitöltő TEMPS-A kérdőív szolgál; mindkettő validált, illetve elérhető magyar nyelven is (14, 16, 17, 25, 42–47, 71).

Ajánlás 3.

A rendelkezésre álló információk alapján, a vonatkozó tankönyvi alapismeretek birtokában (beleértve a DSM-IV tünettani leírásait is) a bipoláris betegség különböző formáinak diagnózisa és kódolása a WHO által kiadott BNO-10 kritériumai szerint történik (WHO, 1992). Mint az ismert, mind a DSM, mind a BNO szakértői konszenzuson alapuló diagnosztikai kritériumrendszer. (erős ajánlás) (23, 24).

A következő besorolási lehetőségek közül kell választani: Bipoláris affektív betegség, jelenleg hipomániás epizód (F31.0); Bipoláris affektív betegség, jelenleg mániás epizód, pszichotikus tünetek nélkül (F31.1); Bipoláris affektív betegség, jelenleg mániás epizód, pszichotikus tünetekkel (F31.2); Bipoláris affektív betegség, jelenleg enyhe vagy közepes depressziós epizód (F31.3); Bipoláris affektív betegség, jelenleg súlyos depresszió, pszichotikus tünetek nélkül (F31.4) vagy pszichotikus tünetekkel (F31.5); illetve Bipoláris affektív betegség, jelenleg kevert epizód (F31.6). (A diszfóriás mániának, illetve a kevert depressziós epizódnak a BNO-10-ben külön kódja nincsen, előbbi a mániás, utóbbi a major depressziós epizód alatt kódolandó). A depressziós és hipomániás időszakok váltakozásával járó bipoláris II betegség az F31.8 alatt, míg a ciklotímia a tartós affektív zavar (F34.0) alatt kódolandó. Definitív organikus betegséghez (pl. stroke, Parkinson-betegség, epilepszia, hipertónia, rosszindulatú daganatos kórképek stb.) társuló, illetve az említett betegségek kialakulása után fellépő bipoláris zavar elvileg di-

agnosztizálható és kódolható organikus bipoláris zavarként is (F06.30-F06.33), bár ilyenkor az esetek döntő többségében a szomatikus kórkép által provokált vagy komorbid depresszióról van szó. A pszichoaktív szerek által indukált bipoláris tünetcsoportok az F10.54-F10.56 kódszámok alatt jelölendők, de fontos annak ismerete is, hogy a kóros szerhasználat gyakrabban következménye, mint (kiváltó) oka a bipoláris betegségnek (23, 24).

2. Terápia

Ajánlás 4.

Bipoláris betegség bármely klinikai manifesztációja esetén biológiai (gyógyszeres, illetve nem gyógyszeres) kezelés feltétlenül szükséges, de nemcsak az aktuális affektív epizódot kell kezelni, hanem a gyakori visszaesések/visszatérések megelőzése céljából HS terápia bevezetése is szükséges. (erős ajánlás) (4–7, 9, 14, 25–32, 48, 72).

A *biológiai kezelést* – főképp bipoláris depresszióban és a fenntartó kezelés részeként – *nem biológiai terápiákkal* (pszichoedukáció, nem specifikus szupportív, illetve specifikus pszichoterápiák) kell kombinálni, mivel bizonyított (bizonyítékszint a fenntartó kezelésben 1-es), hogy *a legjobb eredményt a kétféle kezelés együttes alkalmazása adja*. Az antidepresszáns kezelésre mutatott terápiarezisztencia lényegesen gyakoribb mind bipoláris I és II, mind bipoláris spektrumzavar esetén, mint unipoláris depresszióban. A kezeletlen bipoláris betegség rontja a később bevezetett terápiára való reagálást és fokozza a komplikációk kialakulásának esélyét. Gyakori hiba, hogy az anamnesztikus adatok mellőzése miatt bipoláris pácienseknél csak az aktuális affektív epizódokat kezelik (depresszió esetén sokszor mint unipoláris depressziót), és a HS terápia (vagy a hangulatstabilizáló hatású AAP-kel történő terápia) bevezetése elmarad, vagy akár 8–10 évet is késik, lényegesen növelve ezáltal a biológiai és pszichoszociális komplikációk kialakulásának esélyét (4–7, 9, 14, 25–32, 48, 72).

Ajánlás 5.

A bipoláris depresszió kezelésében nem az antidepresszívumok, hanem a HS-k (illetve ezek egyes kombinációi: Li+LAM; Li+VPA), illetve egyes AAP-k (kvetiapin vagy olanzapin+fluoxetine kombináció) játszzák a legfontosabb szerepet. (erős ajánlás) (2–5, 9, 14, 38–40, 43, 44, 48, 63, 73–85) (ld. a 2. és 3. táblázatot és az 1. ábrát!)

Tekintettel arra, hogy a bipoláris betegség depressziós epizódja kezelés nélkül átlagosan 3–4 hónapig, de gyakran akár 1 évig vagy tovább is eltart, a terápiás beavatkozás mindenképpen szükséges. Követéses vizsgálatok szerint a bipoláris I páciensek háromszor, míg a bipoláris II páciensek tizenötször annyi időt töltenek depressziós állapotban, mint mániás vagy hipomá-

niás epizódban, és a hosszú távú lefolyás során a profilaktikus kezelésben nem részesülő bipoláris betegek idejüknek csak kb. 50%-ában tünetmentesek (9, 14, 43, 44).

A típusos antipszichotikumok (pl. haloperidol) biztosan nem rendelkeznek antidepresszív hatással, jelentőségük bipoláris depresszióban a bipoláris depresszió pszichotikus formáinak adjuváns terápiájában lehet, bár a jól ismert hátrányok miatt ilyen esetekben is az AAP-k preferálandók. Az AAP-k bipoláris pácienseknél a mániás epizód kezelése során nem provokálnak depressziót, és a 2000-es évek elejétől egyre több adat szólta mellett, hogy ezeknek a készítményeknek bipoláris depresszióban akut antidepresszív hatásuk is van, sőt ritkán hipomániát vagy mániát provokálnak (39, 73, 74). Az utóbbi évek kutatásainak egybehangzó ered-

2. táblázat

Bipoláris I betegség – depressziós epizód kezelése (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)

Elsőként	monoterápiaként	Li; LAM; kvetiapin.
választandó szerek	kombinációban	Li vagy VPA + SSRI*; olanzapin + SSRI*; Li + VPA; Li vagy VPA + bupropion.
Másodikként	monoterápiaként	VPA; lurazidon.
választandó szerek	kombinációban	kvetiapin + SSRI*; kiegészítés modafinil-lel; Li vagy VPA + LAM; Li vagy VPA + lurazidon.
Harmadikként	monoterápiaként	CBZ; olanzapin; ECT.
választandó szerek	kombinációban	Li + CBZ; Li + pramipexol; Li vagy VPA + venlafaxin; Li + MAOI; Li vagy VPA vagy AAP + triciklusos antidepresszívum; Li vagy VPA vagy CBZ + SSRI* + LAM; kvetiapin + LAM.
Nem ajánlott szerek	monoterápiaként	gabapentin, aripiprazol, ziprazidon.
	kombinációban	kiegészítés ziprazidon-nal, kiegészítés levitiracetam-mal.

* = kivéve paroxetin

MAOI = monoamin-oxidáz-gátló

A táblázat egy-egy sora egy-egy ajánlásnak feleltethető meg, ahol az ajánlásbesorolás az első oszlopban olvasható.

3. táblázat

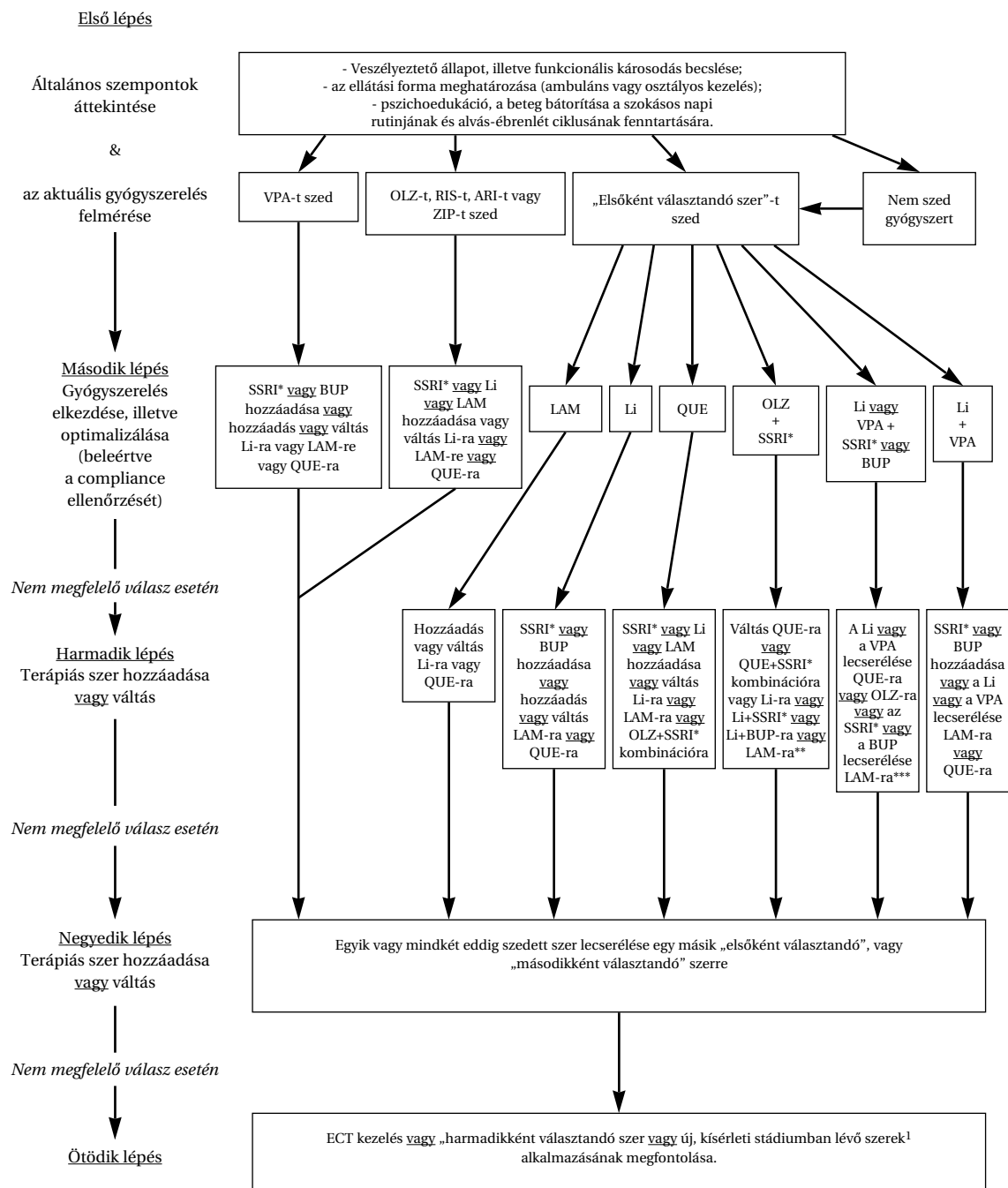
Bipoláris II betegség – depressziós epizód kezelése (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)

Elsőként	monoterápiaként	kvetiapin
választandó szerek		
Másodikként	monoterápiaként	Li; LAM; VPA; Li vagy VPA + antidepresszívumok; Li + VPA;
választandó szerek	vagy kombinációban	AAP + antidepresszívum
Harmadikként	monoterápiaként	gondosan válogatott és követett, jól együttműködő (ritka) esetekben antidepresszívum monoterápia (elsősorban azoknak, akiknek ritkán vannak
választandó szerek	vagy kombinációban	hipomán epizódjaik); kvetiapin + LAM; kiegészítő ECT terápia; kiegészítő N-acetilcisztein terápia; kiegészítő terápia pajzsmirigyhormonnal (T3)

A táblázat egy-egy sora egy-egy ajánlásnak feleltethető meg, ahol az ajánlásbesorolás az első oszlopban olvasható.

1. ábra

A bipoláris I betegség depressziós epizódjának kezelési algoritmus (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)



* Kivéve paroxetin; ** vagy SSRI kicserélése egy másik SSRI-ra; *** vagy SSRI kicserélése egy másik SSRI-ra (vagy BUP-ra), vagy BUP lecserélése SSRI-ra

OLZ = olanzapin; RIS = risperidon; ARI = aripiprazol; ZIP = ziprazidon; BUP = bupropion; QUE = kvetiapin

¹ Új, kísérleti stádiumban lévő szerek: kiegészítés pramipexollal, omega-3 zsírsavval, riluzollal, topiramáttal, N-acetil ciszteinnel, ketaminnal, armodafinillel vagy kronoterápiával

Az ábrában szereplő hatóanyagok dózizását ld. a 8. táblázatban.

ményei szerint tehát a bipoláris depresszió kezelésében nem az antidepresszívumok, hanem a HS-k, illetve egyes AAP-k játsszák a legfontosabb szerepet. Bipoláris depresszióban az antidepresszív monoterápia kontraindikált (14, 63, 75).

Mai tudásunk szerint a bipoláris depresszió akut epizódjának gyógyszeres kezelésében a kvetiapin monoterápiának (1-es szintű bizonyíték) és az olanzapin-fluoxetin kombinációnak (1-es szintű bizonyíték) van a legnagyobb jelentősége. A legújabb adatok szerint az olanzapin monoterápia is hatékony a bipoláris depresszió kezelésében (1-es szintű evidencia). Ezen kívül felmerül egy HS hatású szer és egy antidepresszívum (pl. Li+SSRI vagy VPA+SSRI; Li+bupropion; VPA+bupropion – mind a négy kombináció 2-es szintű evidencián alapul), vagy két HS kombinációjának (pozitív eredmények a Li+LAM és a Li+VPA kombinációkra vannak), vagy egy „klasszikus” HS és egy AAP kombinációja (kvetiapin+LAM; 3-as szintű evidencia) beállítása, természetesen minden esetben a páciens aktuális állapotának, illetve az adott szerekre esetleg korábban mutatott klinikai válaszáának, valamint az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásainak figyelembevételével. Rando-mizált, kontrollált vizsgálatok szerint a Li, a LAM és a VPA és a CBZ monoterápia (evidencia szintek: VPA: 1; LAM: 1; Li: 1; CBZ: 2) a placebónál szignifikánsan hatékonyabb bipoláris I és bipoláris II depresszióban, és ha a páciens jól reagált antidepresszívumként az említett szerek valamelyikére, ez a jó profilaktikus hatás indikátora is lehet (ugyanakkor az eredmények nem teljesen egyértelműek a négy említett HS-sel végzett monoterápia alkalmazásával bipoláris depresszióban, illetve minőségi problémák vannak velük). Ha a páciens nem reagál hangulatstabilizálóval vagy AAP-mal végzett monoterápiára, Li-augmentáció (ha a páciens nem ezt a HS gyógyszert szedte) nagyon gyakran hatásos. A Li-kezelés, akár adjuváns formában is, szükség esetén más szerekkel kombinálva, kifejezetten ajánlott nagy szuicid rizikójú páciensek esetében, mivel szignifikánsan csökkentheti a szuicid kísérletek számát még a nonreszpondereknél is. Ugyanakkor fontos annak hangsúlyozása is, hogy a Li viszonylag szűk terápiás

ablaka miatt a jó együttműködés és a szérum-Li-szint folyamatos monitorozása szükséges. Bipoláris vagy bipoláris spektrum depresszióban – ha a páciens valamilyen okból aktuálisan nem kap Li-ot – részleges vagy hiányzó terápiás válasz esetén a Li-augmentáció igen hatásos lehet. Bipoláris páciens depressziós epizódjának kezelésében, különösen a szorongással, agitációval, illetve inszomniával járó esetekben célszerű (átmenetileg) benzodiazepineket, illetve altatókat is alkalmazni (2–5, 38, 40, 48, 76–85).

Az **Ajánlás 5.** ponthoz kapcsolódóan ld. még a 2. és 3. táblázatokat és az 1. ábrát!

Ajánlás 6.

Az AAP-k jelentőségét a bipoláris betegség kezelésében aláhúzza az a tény is, miszerint mindegyikük jól dokumentált antimániás hatásán kívül a kvetiapinnak és az olanzapinnak (fluoxetinnel kombinálva) bipoláris depresszióban akut antidepresszív hatása is van. Továbbá igazolt fázisprofilaktikus hatásuk van monoterápiaként a következő AAP-knek: kvetiapin, olanzapin, aripiprazol, elnyújtott hatású risperidon injekció. Ezen felül kevert affektív epizódokban az aripiprazol, az olanzapin, a risperidon és a ziprazidon hatékonyak (erős ajánlás) (2, 6, 33–41, 86).

Az AAP-k jelentőségét a bipoláris betegség kezelésében aláhúzza az a tény is, amely szerint mindegyikük jól dokumentált antimániás, illetve egyesek (ld. Ajánlás 5.) antidepresszív hatásán kívül monoterápiaként a kvetiapinnek, az aripiprazolnak, az olanzapinnak és az elnyújtott hatású risperidon injekciónak fázisprofilaktikus hatása is van (a részleteket ld. Ajánlás 10.) (2, 6, 33–41). Szemben az unipoláris depresszióval, ahol az antidepresszívumra adott 20%-nál nagyobb mértékű tünetcsökkenés a depresszió összpontszámában a második hét végére nagy biztonsággal jelzi előre a hosszú távú jó választ, bipoláris depresszió aripiprazol, LAM, olanzapin-fluoxetin, illetve kvetiapin kezelése során a korai javulás nem bizonyult megbízható prediktornak. A javulás hiánya viszont a második hét végén megbízható előrejelzője a későbbi gyenge/hiányzó terápiás válasznak (86).

Ajánlás 7.

A HS-k (vagy HS hatású AAP-k) egyidejű alkalmazása nélkül végzett akut antidepresszív monoterápia bipoláris depresszióban gyakran hipomániás/mániás fázisváltást, rapid ciklusú lefolyást, illetve depressziós kevert állapotot indukál (ezáltal növeli az öngyilkosság kockázatát is), valamint terápiaerezisztens depresszióhoz vezet. Így bipoláris depresszióban az antidepresszív monoterápia alapvetően kontraindikált, és csak igen ritka, egyedi esetek (elsősorban egyéb terápiára nem reagáló, ritkán jelentkező hipomániás epizódokkal jellemezhető II típusú bipoláris betegség) kezelésében merülhet fel létjogosultsága. (erős ajánlás) [2–6, 13, 14, 25, 28, 29, 32, 36, 38, 50, 56, 57, 59, 61–64, 77, 82, 87–108] (ld. a 3. táblázatot!)

Bipoláris I és II depresszió esetén az antidepresszív terápia során észlelhető rezisztencia kétszer gyakoribb, mint unipoláris depresszióban. Bipoláris I és II depresszióban a HS-eket, illetve egyes AAP-okat részesítsük előnyben! Ha az igen súlyos depresszió miatt antidepresszívum adása (SSRI vagy bupropion vagy egyéb kettős hatású szer) mégis szükséges – ez bipoláris II depresszióban nem ritka –, akkor azokat mindig HS és/vagy AAP szerekekkel (kvetiapin vagy olanzapin) együtt, nagy körültekintéssel kell alkalmazni. Li-ot nem szedő pácienseknél az antidepresszívumok eredményesen augmentálhatók ezzel a készítménnyel (2, 14, 25, 32, 38, 62, 63, 82, 87–92). Hipomániás/mániás fázisváltás HS együttes alkalmazása nélkül az esetek közel felében fordul elő, Li-mal, illetve egyéb HS-sel (LAM, VPA, CBZ) való kombináció alkalmazásakor ennek esélye kb. harmadára csökken (3, 14, 38, 61, 87, 93, 94).

Ha a bipoláris depresszió kezelése során alkalmazott gyógyszerek között antidepresszívum is volt, és a beteg az akut kezelés hatására remisszióba került, a gyógyszerelést a HS gyógyszer/gyógyszerek megtartásával, az antidepresszívum lassú, fokozatos csökkentésével még több hétig, vagy hónapig kell alkalmazni, fokozottan figyelve az esetleges hipomániás tünetekre. Ezek jelentkezése esetén az antidepresszívum azonnali elhagyása és a HS (átmeneti)

megemlése, manifeszt hipománia/mánia esetén klonazepám vagy akár kis dózisu AAP átmeneti hozzáadása szükséges. Ugyanakkor, ha az antidepresszívum adását túl korán szüntetjük meg, a páciens – akár ugyanabba – a depressziós epizódba visszaeshet, mivel a HS hatású gyógyszerek rövid távon relatíve kevésbé hatékonyak, és elsősorban az újabb epizódokat előzik meg (14, 87).

Mivel a bipoláris depressziós epizód spontán időtartama 1–3 hónappal rövidebb az unipoláris depresszióénál, a bipoláris depresszió antidepresszív farmakoterápiájának fenntartó fázisa általában rövidebb ideig tart, mint unipoláris depresszióban. Amikor a páciens az esetlegesen alkalmazott AAP vagy antidepresszívum teljes elhagyása után, csak HS kezelés mellett is tünetmentes állapotban van, a depressziós epizód már lezajlott. Ezt követően a csak HS-sel – beleértve a kvetiapint, olanzapint és aripiprazolt is – végzett profilaktikus terápia célja, hogy a következő depressziós, illetve hipomániás/mániás epizódokat megelőzzük. Az antidepresszívumoknak önmagukban, monoterápiaként való alkalmazásuk során bipoláris betegségben HS hatásuk biztosan nincsen, és hosszú távon is gyakran provokálnak mániás/hipomániás epizódokat vagy rapid ciklusú lefolyást, elsősorban nőknél, főleg komorbid manifeszt vagy szubklinikus hypothyreosis esetén (4–6, 25, 29, 32, 36, 61, 88, 94–97).

A súlyos (hospitalizált), de tartós kezelésben nem részesülő bipoláris betegek 15–19%-a öngyilkosságban hal meg, és az öngyilkosok 65–75%-a (többnyire nem kezelt) bipoláris vagy unipoláris major depresszióban szenved halála idején. Az összes pszichiátriai betegség közül a bipoláris zavar esetében a legnagyobb az öngyilkosság rizikója (13, 14, 28). 4-es szinten bizonyított, hogy az unipoláris depresszióhoz hasonlóan, a bipoláris betegség eredményes akut és hosszú távú HS-kezelése (elsősorban a Li-, kevésbé, illetve kérdéses módon a VPA-, illetve a CBZ-terápia) lényegesen (kb. 80%-kal) csökkenti a további öngyilkossági kísérletek, illetve a befejezett szuicídiumok számát (14, 28, 64, 77, 98–100). Kétségtelen ugyanakkor, hogy miközben evidenciának számít, hogy a súlyos, szuici-

dális depressziós betegeknel az antidepresszív farmakoterápia hatására bekövetkező javulással párhuzamosan csökken, illetve megszűnik a szuicid készletesség (14, 28, 101–103), az unipoláris major depresszióban végzett randomizált, placebokontrollált gyógyszervizsgálatok szerint az ilyen vizsgálatokban egyébként igen ritkán előforduló szuicídiumok a placebót kapó betegekhez képest (nem szignifikánsan) gyakrabban lépnek fel az aktív készítményt szedők között. *Kahn és mtsai* (104) kilenc, az FDA-hoz benyújtott, az unipoláris major depresszióról szóló randomizált, kontrollált vizsgálat (összbetegszám: 48277) adatait elemezve azt találta, hogy az SSRI-t vagy egyéb antidepresszívumokat kapó betegek között az évente elkövetett befejezett öngyilkosságok aránya (bár nem szignifikánsan) magasabb volt, mint a placebót szedők között. Az antidepresszívumok jól dokumentált, és a betegek döntő többségénél jelentkező szuicídiumprevenciós hatása mellett van tehát egy igen kis létszámú alcsoport, ahol a gyógyszer ronthatja a gyógyítani kívánt állapotot. Legújabb adatok szerint az a csekély szubpopuláció, ahol ez a jelenség felléphet, a fel nem ismert és unipoláris depresszióként (tehát hangulatstabilizáló nélkül) kezelt bipoláris depressziós betegek közül kerül ki, mivel bipoláris depresszióban a hangulatstabilizáló és anxiolitikum nélkül végzett antidepresszív farmakoterápia

(elsősorban fiatal-, illetve gyermekkorban) agított depressziót, illetve depressziós kevert állapotot provokálhat, és ezzel növelheti a szuicídium rizikóját (25, 50, 56, 57, 59, 62, 105–107). Ugyanakkor az utóbbi 30 évben angol nyelven publikált összes közlemény adatainak elemzése szerint a hosszú távú Li-kezelésben nem részesülő bipoláris betegekhez képest a tartós Li-terápia szignifikánsan (több mint 80%-kal) csökkenti a szuicid kísérletek és a befejezett szuicídiumok arányát, és ez a rizikócsökkenés több mint 50%-os még a Li-ra részlegesen reszponder vagy nonreszponder betegeknel is (14, 77, 98, 108).

2.1. Mániás/hipomániás epizód gyógyszeres kezelése

Ajánlás 8.

Hipomániás/mániás epizód során a HS kezelés (vagy alternatívaként HS hatású AAP-k adása) mindenképpen indokolt, részben a későbbi profilaktikus kezelés bevezetéseként, de elsősorban azért, mert több HS hatású szernek (legkifejezettebben a VPA készítményeknek, de a Li-nak, a CBZ-nek, illetve az összes AAP-nek is) egyben akut, antimániás hatása is van (erős ajánlás) (2–4, 6, 7, 14, 27, 29, 36–38, 42, 48, 73, 74, 84, 109–116) (ld. a 4. táblázatot és a 2. ábrát!)

4. táblázat

A mániás epizód kezelése (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)

Elsőként	monoterápiaként	Li; VPA; olanzapin*; risperidon; kvetiapin; aripiprazol; ziprazidon;
választandó szerek		asenapin; paliperidon
	kombinációban	Li vagy VPA együtt adása a következő AAP-k közül az egyikkel: risperidon; kvetiapin; olanzapin; aripiprazol; asenapin.
Másodikként	monoterápiaként	CBZ; ECT; haloperidol
választandó szerek	kombinációban	Li + VPA
Harmadikként	monoterápiaként	klórpromazin; klozapin; kariprazin
választandó szerek	kombinációban	Li vagy VPA + haloperidol; Li + CBZ
Nem ajánlott szerek	monoterápiaként	gabapentin; topiramát; LAM; verapamil; tiagabin.
	kombinációban	risperidon + CBZ; olanzapine + CBZ

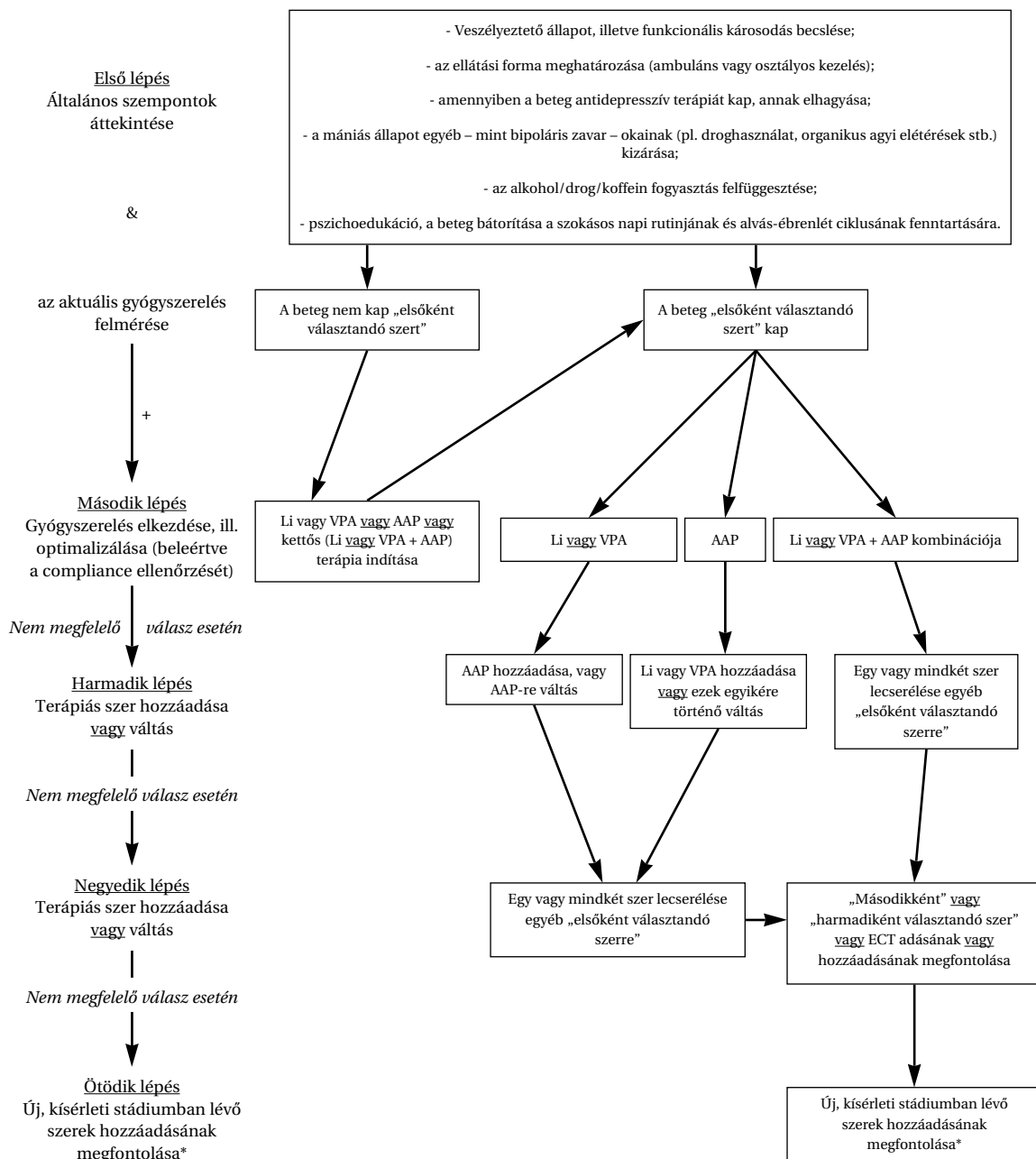
Megjegyzés: A klinikai tapasztalatok alapján a hipomániás epizód kezelésében ugyanazok a szerek hatékonyak, mint amelyek a mániás epizódban.

* A lehetséges metabolikus mellékhatások rendszeres monitorozása javasolt.

A táblázat egy-egy sora egy-egy ajánlásnak feleltethető meg, ahol az ajánlásbesorolás az első oszlopban olvasható.

2. ábra

Az akut mániás epizód kezelési algoritmus (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)



* Új, kísérleti stádiumban lévő szerek: zotepin, levetiracetam, fenitoin, mexiletin, omega-3-zsírsavak, kalcitonin, rapid triptofán depléción, allopurinol, amisulprid, folsav, memantin.

Az ábrában szereplő hatóanyagok dózizását ld. a 8. táblázatban.

2.1.1. Hangulatstabilizálók

Mániás/hipomániás epizód során a HS kezelés mindenképpen indokolt, részben a későbbi profilaktikus kezelés bevezetéseként, de elsősorban azért, mert több HS szernek (legkifejezettebben a VPA-nak, a Li-nak és a CBZ-nek) egyben akut, antimániás hatása is van (mindhárom szer hatékonysága 1. szinten bizonyított). Bár a LAM nem rendelkezik antimániás hatással, egyéb antimániás gyógyszeres kezelés mellé fázisprofilaktikumként az akut szakaszban már ez a szer is beállítható, viszont a LAM monoterápiaként nem javasolt az akut mánia kezelésére, ahogy a gabapentin és a topiramát sem. Li-tól klasszikus, úgynevezett eufóriás mániában, VPA-tól és CBZ-től kevert affektív epizód, illetve diszfóriás vagy pszichotikus mánia során várható jobb eredmény. Ilyen esetekben – mivel a páciens többnyire osztályos kezelésben részesül – a HS gyógyszert rövid idő alatt – a Li-t és CBZ-t fokozatosan, a VPA-t ennél gyorsabban – a lehető legmagasabb terápiás dózistartományban kell beállítani. Mivel ez az antimániás hatás csak kb. 8–10 nap múlva jelentkezik (a hipomániás epizódok kivételével), a motoros nyugtalanság, illetve az egyéb magatartásbeli tünetek kontrollálása miatt gyakran szükséges (A)AP-k vagy nagy potenciálú benzodiazepinek (sokszor kombinált) alkalmazása is (2–4, 7, 14, 27, 29, 38, 73, 74, 84, 109). A Li vagy a VPA kombinálása AAP-kel (risperidon, kvetiapin, olanzapin, ziprazidon, aripiprazol, asenapin) a mánia hatékony kezelésében igazolt (1. v. 2. szintű bizonyíték az egyes hatóanyagokra) (3, 84).

2.1.2. Antipszichotikumok

Az összes, a szkizofréria kezelésében is hatékonyan bizonyult klasszikus (típusos) és új (atípusos) *antipszichotikummal* kapcsolatban ismételt bizonyított, hogy kifejezett akut, antimániás hatással rendelkeznek. A klasszikus antipszichotikumok közül a legtöbb randomizált, kontrollált vizsgálat a haloperidolról és a klórpromazinnal van. Az AAP-k közül az aripiprazol, a klopazin, az olanzapin, a kvetiapin, a risperidon és a ziprazidon monoterápia antimániás hatását számos randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította. A legerősebb antimániás

hatást a mánia *sürgősségi kezelésében* a kezelés első vonalába sorolt AAP-k közül a risperidon-tól (2. szintű bizonyíték) és az olanzapintól (2. szintű bizonyíték), és kevésbé a kvetiapintól várhatjuk (3. szintű bizonyíték). A *nem sürgősségi kezelésben* az AAP monoterápia a következő szerekkel javasolt: olanzapin, risperidon, paliperidon, kvetiapin, ziprazidon és aripiprazol (1. szintű bizonyíték). Újabb vizsgálatok szerint az AAP-k közé tartozó asenapin ezen gyógyszer család többi tagjához hasonlóan hatékony a bipoláris I páciensek mániás és kevert affektív epizódjának akut kezelésében (1. szintű bizonyíték a „tisztá” mánia kezelésében). Az antipszichotikumok hatása mániában a HS-ekhez képest sokkal hamarabb, akár már a második-harmadik napon jelentkeznek (3, 4, 7, 27, 29, 36, 48, 73, 110–115).

A jelentős pszichomotoros nyugtalansággal, hetero-/autoagresszivitással járó állapotokban, pszichotikus mániában mindenképpen antipszichotikus kezelés szükséges. Ez im., iv. vagy per os formában egyaránt lehetséges, de többnyire napi 1–3 alkalommal történő parenterális adagolás, vagy 2–4 napi kiürüléssel járó (akutard típusú) depó injekciós készítmény alkalmazása a célszerű. A per os gyógyszeres kezelés ellen opponáló veszélyeztető állapotú páciensek kezelése céljából im. olanzapin (2. szintű bizonyíték), im. ziprazidon (2. szintű bizonyíték), im. aripiprazol (2. szintű bizonyíték) vagy im. haloperidol/benzodiazepin kombináció (2. szintű bizonyíték) adható (3).

Nem pszichotikus (ún. klasszikus vagy eufóriás) mániában magas dózisú HS vagy antimániás szer, illetve adjuváns klonazepam terápia ajánlott, de szükség esetén itt sem nélkülözhetők az antipszichotikumok. Tekintettel arra, hogy a bipoláris páciensek különösen érzékenyek a típusos antipszichotikumok extrapiramidális mellékhatásaira, beleértve a későn jelentkező, de gyakran irreverzibilis tardív diszkinéziát is, ilyen esetekben az AAP-k preferálandók. Csak ezek elégtelen hatása esetén válasszunk esetleg klasszikus készítményeket. Az AAP-knek a típusos szerekkel szembeni másik nagy előnyük, hogy nem indukálnak depressziós fázisváltást, amely a hagyományos antipszi-

chotikumokkal történő kezelés esetén még a leggondosabb terápiavezetés mellett is gyakran fordul elő. Amennyiben a mániás páciens az alkalmazott akut antipszichotikus terápia mellett remisszióba került, a kezelést a mániás epizód spontán lecsengésének várható időtartamáig (kb. 2–4 hónap) még folytatni kell (fenntartó kezelés) (4, 6, 7, 29, 36–38, 73, 110, 113, 116).

Ha a mániás/hipomániás páciens állapota jól kontrollált és stabil, az antipszichotikum adagját lassan, fokozatosan csökkenteni kell, ügyelve arra, hogy ne túlságosan korán csökkentsük/szüntessük meg e szerek adását. Ilyenkor ugyanis a páciens a még le nem zajlott mániás fázis tüneteinek gyors kiújulását mutathatja. Ugyanakkor, ha az antipszichotikumok adását későn csökkentjük/állítjuk le, könnyen depressziós epizódot provokálhatunk. Ideális esetben a beteg kezelésének 2–4 hónapjában az antipszichotikus kezelés már megszüntethető, ilyenkor a páciens már csak HS gyógyszer/gyógyszereket (beleértve az ilyen hatással is rendelkező atípusos antipszichotikumokat is) kapjon (2, 4, 7, 27, 29, 38)!

2.1.3. Benzodiazepinek

Randomizált, kontrollált vizsgálatok bizonyítják, hogy a klonazepam akut, antimániás hatékonysága szignifikánsan jobb, mint a placebóé, és megegyezik a haloperidol és Li ilyen jellegű hatásaival. A lorazepamnak és az alprazolámnak klinikailag jelentős antimániás hatása nem bizonyított. A mindennapi gyakorlatban sokszor az említett gyógyszercsoportok egy-egy tagjának kombinációja (pl. hangulatstabilizáló + antipszichotikum + klonazepam) szükséges. Hipomániában lehetőleg kerüljük az antipszichotikumokat, és csak akkor használjuk őket, ha a hangulatstabilizáló adagjának optimalizálása és klonazepam vagy egyéb benzodiazepin (pl. alprazolam) bevezetése eredménytelen volt. A mániás epizód tüneteinek javulásával párhuzamosan a benzodiazepinek adagja is fokozatosan csökkentendő, illetve elhagyandó. A nagy potenciálú benzodiazepineknek jelentős szerepük van a bipoláris betegek mániás/hipomániás epizódjai során gyakran észlelhető komorbid szorongásos betegségek kezelésében is. Ilyen-

kor a HS terápia mellett e szereket is hosszú távon, a lehető legalacsonyabb dózisban kell alkalmazni a szorongásos betegségekre vonatkozó terápiás irányelvek szerint (7, 27, 29, 36, 42, 109). Megjegyzendő, hogy a mániás állapot sürgősségi ellátásában a benzodiazepin *monoterápia* nem ajánlott (3). (Az Ajánlás 8-hoz kapcsolódóan ld. még az 4. táblázatot és a 2. ábrát!)

2.2. Kevert affektív epizód, valamint diszfóriás mánia kezelése

Ajánlás 9.

Kevert affektív epizód esetén, valamint diszfóriás mániában a HS szerek közül célszerű elsősorban a VPA-t vagy a CBZ-t alkalmazni, gyakran (atípusos) antipszichotikumokkal (aripirazol, olanzapin, risperidon, ziprazidon), illetve klonazepámmal vagy alprazolámmal együtt. (feltételes ajánlás) (2, 4, 14, 25, 27, 29, 32, 34, 36, 38, 41, 56, 57, 59, 61, 93, 102, 117–119).

Kevert affektív epizód esetén, valamint diszfóriás mániában a Li kevésbé, illetve ritkábban hatékony, ezért ilyenkor a HS szerek közül célszerű elsősorban VPA-t vagy CBZ-t vagy AAP-t (aripirazol, olanzapin, risperidon, ziprazidon) alkalmazni. Ezek mellé a klinikai gyakorlatban gyakran adunk klonazepámot vagy alprazolámot. Kombinációs (HS+AAP) terápiaik tekintetében az olanzapin+Li, illetve az olanzapin+VPA használatával vannak pozitív eredmények. Kevert affektív epizód, illetve diszfóriás mánia esetén különösen nem ajánlott a típusos antipszichotikumok alkalmazása, mert igen könnyen depressziót, esetleg rapid ciklusú lefolyást, vagy később jelentkező tardív diszkinéziát provokálhatunk (2, 4, 25, 27, 29, 36, 38, 41, 102, 117). Néhány esettanulmány szerint az antimániás gyógyszerelés adjuválása kis dózisu SSRI készítménnyel gyors és markáns javulást eredményezett diszfóriás mániában (118, 119).

Kevert depressziós epizód esetén az antidepresszív monoterápia (a hipomániás tünetek fokozása révén) gyakran rontja a klinikai állapotot. Ilyenkor a pszichomotoros nyugtalanság

kialakulása/fokozódása, irritabilitás, esetleg agresszív, impulzív megnyilvánulások, szuicidalitás, valamint hipomániás/mániás fázisváltás esélye is sokkal nagyobb. Ezen betegeknél az antidepresszív kezeléssel egy időben (vagy pár nappal azelőtt) HS, esetleg kis dózisu (atípusos) antipszichotikus gyógyszeres kezelést célszerű elkezdni, vagy napi 300 mg adagban kvetiapin terápiát alkalmazni (14, 32, 34, 56, 57, 59, 61, 93, 102).

2.3. Hosszú távú (profilaktikus) kezelés

Ajánlás 10.

Mivel a bipoláris betegség az esetek döntő többségében visszatérően, de előre pontosan meg nem jósolható módon jelentkező epizódokban zajlik, általában – korai kezdetű, fa-

miliáris esetekben pedig mindig – hosszú távú profilaktikus kezelés javasolt, amelynek eszközei a HS-k (elsősorban a Li vagy a LAM), illetve egyes AAP-k (elsősorban kvetiapin, olanzapin és aripiprazol) (erős ajánlás) (2–4, 6, 14, 18, 29, 35–38, 40, 48, 62, 63, 71, 73, 74, 76–79, 84, 88, 115, 116, 120–136) (ld. a 5. és 6. táblázatot!).

A jól beállított és eredményes profilaktikus gyógyszeres kezelés abbahagyása után, függetlenül attól, hogy Li-ról vagy egyéb HS-ről van szó, a betegek több mint a felénél három hónapon belül megjelenik a mániás, depressziós vagy kevert affektív epizód (14, 76, 120).

2.3.1. Lítium és antiepileptikumok

A bipoláris betegség profilaktikus kezelésében a Li volt az első hatékony szer, és a széleskörű alkalmazása során eltelt közel 60 év alatt szá-

5. táblázat

Bipoláris I betegség fenntartó kezelése (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)

Elsőként választandó szerek	monoterápiaként	Li; LAM; VPA; olanzapin*; kvetiapin; elnyújtott hatású risperidon injekció; aripiprazol
	kombinációban	Li vagy VPA + kvetiapin vagy elnyújtott hatású risperidon injekció vagy aripiprazol vagy ziprazidon
Másodikként választandó szerek	monoterápiaként	CBZ, paliperidon
	kombinációban	Li + VPA; Li + CBZ; Li vagy VPA + olanzapin; Li + risperidon; Li + LAM; olanzapin + fluoxetin
Harmadikként választandó szerek	monoterápiaként	asenapin
	kombinációban	terápia kiegészítése fenitoinnal vagy klozapinnal vagy ECT kezeléssel vagy topiramáttal vagy omega-3 zsírsavval vagy gabapentinnel vagy azenapinnal
Nem ajánlott szerek	monoterápiaként	gabapentin; topiramát; antidepresszívumok
	kombinációban	kiegészítő terápia flupentixollal

*a lehetséges metabolikus mellékhatások rendszeres monitorozása javasolt

A táblázat egy-egy sora egy-egy ajánlásnak feleltethető meg, ahol az ajánlásbesorolás az első oszlopban olvasható.

6. táblázat

Bipoláris II betegség fenntartó kezelése (Yatham és mtsai, 2013 alapján) (3)

Elsőként választandó szerek	monoterápiaként	Li, LAM, kvetiapin
Másodikként választandó szerek	monoterápiaként	VPA; Li vagy VPA vagy AAP + antidepresszívum; kiegészítő kvetiapin;
	vagy kombinációban	kiegészítő LAM; a következő szerek közül kettőnek a kombinációja: Li/VPA/ AAP
Harmadikként választandó szerek	monoterápiaként	CBZ; AAP; ECT; fluoxetin
Nem ajánlott szerek	monoterápiaként	gabapentin

A táblázat egy-egy sora egy-egy ajánlásnak feleltethető meg, ahol az ajánlásbesorolás az első oszlopban olvasható.

mos randomizált, kontrollált és számtalan nyílt vizsgálat eredménye szerint a bipoláris I és bipoláris II betegségben észlelhető profilaktikus hatékonysága ismételten bizonyított (1. szintű bizonyíték) (84). Bár a Li mind a depressziós, mind a mániás/hipomániás epizódok profilaxisában szignifikánsan hatékonyabb, mint a placebo, a mániás fázisok profilaxisát illetően az effektivitás nagyobb. Magasabb szérumszinteken esetén a mániás és kevert állapotok visszatérésének esélye kisebb, tehát a dominánsan mániás lefolyást mutató bipoláris I betegeknél magasabb szérumszinteket kell tartani, míg bipoláris II páciensek esetében relatíve alacsonyabb szintek is hatékonyak lehetnek. Ugyanakkor a bipoláris betegek közel fele nem, vagy csak részlegesen reagál a profilaktikus Li-kezelésre. A Li jó profilaktikus hatásának prediktorai: bipoláris betegségre pozitív családi anamnézis, különösen, ha az illető rokon jól reagált Li-ra, hipertím temperamentum, korai betegségkezdés, mánia-depresszió-intervallum típusú ciklusok, teljes remisszió az aktuális epizódok között, eufóriás mánia és típusos (gátolt) depresszió az előzményben, illetve komorbid pszichiátriai betegségek hiánya. Ha az első- vagy másodfokú rokonok között Li-ra jól reagáló bipoláris személy azonosítható, a jó terápiás válasz a páciensnél szinte biztosra vehető. Ugyanakkor a bipoláris betegség vonatkozásában negatív családi anamnézis, diszfóriás, illetve pszichotikus mánia, depresszió-mánia-intervallum típusú ciklusok, a rapid ciklusú lefolyás, komorbid szorongásos, vagy alkohol-/drogbetegség, valamint személyiségzavar esetén a profilaktikus Li-hatás gyengébb (4, 6, 14, 18, 29, 36, 38, 71, 79, 121–124).

A HS-ek közül – a Li mellett – a legtöbb nemzetközi ajánlás („guideline”) a LAM-ot veszi be az elsőként választandó fenntartó kezelést biztosító szerek közé. A VPA-t a guideline-ok egy része, míg a CBZ-t ezek mindegyike a fenntartó kezelésre szolgáló szerek második vonalába sorolja (a fenntartó kezelésben a CBZ hatékonyságára 2. szinten bizonyított) (3, 40). A Li hatékonyabb a mániás epizódok profilaxisában, a LAM viszont a depressziós epizódok kivédésében. A VPA egyformán hatékony mindkét epi-

zód megelőzésében, és különösen azoknál, akik anamnézisében pszichotikus vagy diszfóriás mánia, kevert affektív epizód vagy rapid ciklusú lefolyás szerepel. A profilaktikus értelemben vett LAM-responderekre jellemző a családi és egyéni anamnézisben szereplő komorbid szorongásos, illetve alkohol-/drogbetegség, bipoláris II diagnózis, atípusos depressziós tünetek, fluktuáló – gyakran rapid ciklusú – lefolyás és a megelőzően Li-ra mutatott kedvezőtlen klinikai válasz. CBZ-ra elsősorban az atípusos, bipoláris II diagnózisú, gyakran pszichotikus tünetekkel és komorbid pszichiátriai betegségekkel jellemzett páciensek reagálnak jól, bár a responderek aránya a Li-mal és VPA-tal kezeltékhez képest valamivel alacsonyabb (4, 6, 14, 18, 29, 38, 40, 48, 78, 125–128).

Bár a beteg ideális esetben jól reagál és nem esik vissza a fenti készítmények valamelyikével végzett monoterápia mellett, a klinikai válasz sokszor elégtelen vagy részleges, és két hangulatstabilizáló szer kombinációjára (pl. Li + anti-epileptikum) vagy egy HS és egy AAP (aripiprazol, olanzapin, kvetiapin stb.) együttes adására van szükség. A Li-ra nem, vagy csak részlegesen reagáló betegeknél, ha non-compliance kizárható, és a szérumszintek a terápiás tartomány felső határán vannak, célszerű csökkentett Li-dózis mellett azt anti-epileptikummal kombinálni, vagy egy másik profilaktikumra váltani. Ugyanakkor, ha a bipoláris páciens egyéni vagy családi anamnézisében szuicid kísérlet szerepel, illetve egyéb szuicid rizikófaktorok állnak fenn, a Li öngyilkosság-prevenációs hatásának ismeretében érdemes a Li-ot megtartani, és mellé egy másik HS-t beállítani (2, 4, 6, 29, 37, 38, 77, 129).

2.3.2. Atípusos antipszichotikumok

Újabb vizsgálatok szerint az AAP-knek jelentős szerepük van a bipoláris betegség hosszú távú kezelésében is. Az olanzapin monoterápia szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebónál, leginkább az újonnan jelentkező mániás, kevésbé a depressziós epizódok kivédésében (mánia megelőzése tekintetében 1. szintű bizonyíték) (3, 6, 130, 131). Hasonló eredményekről számoltak be kvetiapin alkalmazása során is: a kveti-

pin mind monoterápia formájában, mind Li-mal vagy VPA-val kombinálva szignifikáns hatékonyságot mutatott a bipoláris betegség mániás, illetve depressziós epizódjainak megelőzésében (mind a monoterápia, mind a kombinációk hatékonysága 1. szinten bizonyított), míg az aripiprazol monoterápia csak a mániás epizódok megelőzésében bizonyult hatékonyabbnak a placebónál (1. szintű bizonyíték). Az elnyújtott hatású risperidon injekció hatása a bipoláris betegség fenntartó terápiájában 1. szinten bizonyított (főleg a mániás fázist védi ki) (3, 6, 132). Összefoglalva: a kvetiapinnak mind a mániás, mind a depressziós és a kevert epizódokat illetően, az olanzapinnak és az aripiprazolnak, továbbá az elnyújtott hatású risperidonnak pedig a mániás epizódokat illetően van hosszú távú fázisprofilaktikus hatása is bipoláris betegségben. A legfrissebb adatok szerint a paliperidon is rendelkezik fázisprofilaktikus hatással (2-es szintű evidencia) (3).

Ezenfelül az atípusos antipszichotikumnak HS-sel való kombinálása lényegesen hatékonyabb e tekintetben, mint a HS monoterápia (kvetiapin+Li vagy VPA: 1. szintű bizonyíték; olanzapin + Li vagy VPA: 1. szintű bizonyíték; elnyújtott hatású risperidon + TAU: 2. szintű bizonyíték; aripiprazol + Li vagy VPA: 2. szintű bizonyíték; ziprazidon + Li vagy VPA: 2. szintű evidencia) (3, 6, 35, 37, 38, 132–135). Az AAP-k hosszú távú kezelés során nem, vagy csak nagyon ritkán provokálnak depressziós epizódot. Legújabb vizsgálatok szerint az új AAP, az asenapin, az olanzapinhoz hasonlóan hatékony a bipoláris I mániás betegek hosszú távú kezelésében (3, 35, 36, 38, 73, 74, 79, 115, 116).

2.3.3. Antidepresszívumok

Bár az antidepresszívumok sokszor nem nélkülözhetők a bipoláris betegség depressziós epizódjának akut és fenntartó kezelésében, ezen készítményeknek a bipoláris betegség hosszú távú (profilaktikus) terápiájában rendkívül korlátozott jelentőségük van. Bipoláris II depresszió profilaktikus antidepresszív gyógyszeres kezelése során gyakran tapasztalható a tachifilaxis jelensége, ami azt jelenti, hogy az ismételten alkalmazott és kezdetben hatékony szerek elve-

szítik a hatásukat, míg végül krónikus, terápia-rezisztens depresszió alakul ki. Bipoláris depressziós betegek hosszú távú (6 hónapon túli) HS terápiája mellett alkalmazott antidepresszívumok nem csökkentik a depresszió, de növelik a hipománia/mánia kialakulásának esélyét. Ha a profilaktikus gyógyszeres kezelésben részesülő bipoláris páciens antidepresszívumot is kap, és ilyen körülmények között következik be a „visszaesés”, pontosabban az újabb mániás vagy depressziós epizód megjelenése, az antidepresszívumot mindenképpen el kell hagyni (3, 14, 38, 62, 63, 88, 136).

(Az Ajánlás10-hez kapcsolódóan ld. még az 5. és 6. táblázatokat!)

2.4. A rapid ciklusú bipoláris betegség kezelése

Ajánlás 11.

Rapid ciklusú páciensnél semmiképpen se alkalmazzunk antidepresszívumot! (erős ajánlás) (4, 6, 14, 17, 29, 38, 74, 96, 137–139)

A rapid ciklusú bipoláris betegség az összes bipoláris páciens 10–20%-ában, s gyakoribb nőknél és bipoláris II diagnózis esetén. Sokszor a HS kezelés nélkül végzett antidepresszív farmakoterápia következménye, de ismerünk spontán rapid ciklusú lefolyást is. Ez elsősorban 40 év feletti nőknél észlelhető, ahol gyakran szubklinikus hypothyreosis is kimutatható (14, 17, 96). A rapid ciklusú bipoláris zavar gyengébben reagál Li-ra és jobban antiepileptikumokra, főleg VPA-ra és LAM-ra vagy AAP-re. Gyakran viszont a Li és egy antiepileptikum vagy egy HS és AAP kombinált alkalmazása eredményes. Rapid ciklusú betegnél semmiképpen se alkalmazunk antidepresszívumot. Ha HS kezelés mellett jelentkeznek a rapid ciklusok, és a páciens antidepresszívumot is szed, utóbbit feltétlenül állítsuk le. Szubklinikus vagy manifeszt hypothyreosis esetén pajzsmirigykészítményekkel (T3, T4) történő szupplementáció szükséges az egyidejűleg alkalmazott egy, esetleg két HS gyógyszer mellett. Néha csak három HS együttes alkalmazása hatásos, és újabb, részben kontrollált megfigyelések szerint AAP-tól, akár

monoterápiában, akár HS-sel való kombinációban láthatunk jó eredményt. Kis beteganyaggon végzett kontrollált vizsgálatok szerint kalciumcsatorna-gátlók (nimodipin, verapamil) is hatékonyak lehetnek (4, 6, 14, 29, 38, 74, 137–139).

2.5. Nem gyógyszeres biológiai kezelések

Ajánlás 12.

Hatékony kiegészítő, nem gyógyszeres biológiai terápiák a bipoláris depresszióban a részleges alvásmegvonás és a fényterápia. A relaxációban végzett ECT elsősorban depresszióban, de mániában, illetve kevert affektív epizódban is igen hatékony, különösen a farmakoterápiára rezisztens, negativizmussal, esetleg stuporosus tünettannal járó esetekben. (feltételes ajánlás) (2–6, 8, 14, 29, 38, 140–145).

A bipoláris depresszió kezelésében akár az akut szakban alkalmazott antidepresszív terápia kiegészítéseként, akár – ha gyógyszeres kezelés valamilyen okból kifolyólag kontraindikált, illetve nem kivitelezhető – önmagában hatékony módszer lehet a *részleges alvásmegvonás*, vagy főleg téli depresszió esetén (amely gyakran bipoláris II lefolyást mutat) a *fényterápia*. A részleges alvásmegvonás során a páciens hajnali 1 órakor felkel és aznap este 22 óráig ébren marad. Fontos, hogy ezt is mindig HS gyógyszeres kezeléssel egy időben, vagy annak bevezetése után alkalmazzuk, ellenkező esetben könnyen hipomániás vagy mániás epizódot, esetleg depressziós kevert állapotot provokálhatunk. Pszichotikus major depresszió esetén, valamint olyankor, ha komorbid pánikbetegség is fennáll, az alvásmegvonást lehetőleg ne, vagy csak megfelelő „farmakoterápiás védelemben” alkalmazzuk, mert a pszichotikus, illetve szorongásos tünetek fokozódhatnak. Az alvásmegvonás kombinálása az alvásmegvonást követő 3 éjszakan az elalvás és az ébredés időpontjának szabályozásával („sleep phase advance”) és fényterápiával igazoltan hatékony bipoláris depresszióban (3-as szintű bizonyíték) (3, 140). A relaxációban végzett ECT elsősorban dep-

resszióban (annak is a pszichotikus tünetekkel és/vagy táplálkozási negativizmussal és/vagy magas szuicid veszélyeztetettséggel járó formában) ajánlott. Az ECT hatékonyságára unipoláris depresszióban I. szintű bizonyítékaink vannak, míg bipoláris depresszióban nem történt vele RCT, de számos nem RCT elrendezésű vizsgálat igazolta a hatékonyságát bipoláris depresszióban is). Mániában (3. szintű bizonyíték), illetve kevert affektív epizódban is ajánlott, különösen a farmakoterápiára rezisztens esetekben. Az ECT egyes adatok szerint azoknál a pácienseknél, akiknél a bipoláris depresszió kezelésében hatékonyan bizonyult, a fenntartó kezelésben is hatékony. Az alvásmegvonás, a fényterápia és az ECT általános szempontjai megegyeznek az unipoláris depresszió esetén leírt elvekkel. A *transzkraniális mágneses stimulációval (TMS)* kapcsolatban bipoláris betegségben még kevés adat áll rendelkezésre, de a módszer antidepresszív és antimániás hatékonyságával kapcsolatos eredmények biztatóak. Mai tudásunk szerint a bipoláris betegség kezelésében speciális, idegsebészeti beavatkozásnak nincsen helye (2–6, 8, 14, 29, 38, 141–145).

2.6. Pszichoterápiás intervenciók

Ajánlás 13.

A nem biológiai terápiák közé tartozik a pszichoedukáció, amelynek része, hogy felhívja mind a páciens, mind a környezetében élők figyelmét a korai figyelmeztető tünetek monitorozásának jelentőségére és szükségességére. Szupportív pszichoterápia minden esetben szükséges, míg a többi beavatkozás, például a kognitív magatartásterápia alkalmazása a páciens állapotától, személyiségétől, szociális kapcsolatrendszerétől és egyéb tényezőktől függ. (feltételes ajánlás) (7, 30, 31, 38, 48, 146–158).

A pszichoterápiás indikáció szempontjából mérlegelendő: a betegség időtartama, a betegség aktuális fázisa (pszichoterápiát elsősorban a bipoláris depresszió, illetve a fenntartó kezelés kiegészítéseként javasolt végezni), a beteg szen-

vedésnyomása, a komorbiditás, a személyiség-szerveződési szint, a beteg kapcsolatrendszere, a mögöttes problémák, traumák jellege és súlyossága, a beteg személyiségbeli erőforrásai, teherbírása és számos más körülmény (7, 48). A bipoláris betegségekre adaptált pszichoterápiás modalitások (mint csoport) hatékonysága meta-analízisekkel igazolt a relapszus-prevenció tekintetében (1-es szintű bizonyíték) (48). A *pszichoterápiás intervenciók* közül a pszichoedukáció és a szupportív pszichoterápia minden esetben szükséges, míg a többi beavatkozás alkalmazását a páciens állapota, személyisége, szociális kapcsolatrendszere és egyéb tényezők (nem utolsó sorban az elérhető ellátórendszer adottságai, a benne dolgozók speciális képzettsége) határozza meg. A nem gyógyszeres terápiák (így a pszichoterápiák) felértékelődnek azokban az esetekben, amikor a gyógyszeres terápia nem alkalmazható (pl. a beteg a megfelelő pszichoedukáció mellett sem hajlandó elfogadni a farmakoterápiát), vagy az különleges kockázatokat rejt magában (pl. terhesség).

2.6.1. Pszichoedukáció

A pszichoedukáció, vagyis a páciens és családtagjainak/barátaiknak a betegség lényegéről (többek között a „korai figyelmeztető tünetekről” és azok folyamatos monitorozásának szükségességéről), a betegség kezelés nélküli lefolyásáról (ennek részeként az adherencia/compliance jelentőségéről), a terápiás alternatívákról, a terápiák esetleges mellékhatásairól szóló szakszerű, de közérthető felvilágosítása a terápiás stratégia rendkívül fontos része. Ezen túl a pszichoedukáció fontos eleme a betegek/hozzá tartozók tájékoztatása azokról a tényezőkről, amelyek a relapszusok kialakulását fokozzák (vagy a lefolyás egyéb kedvezőtlen irányú változását – pl. rapid ciklus – provokálják), így lehetőség szerint kerülésük javasolt (pl. 1. alkohol és egyéb addiktív szerek fogyasztása; 2. a circadián (alvás-ébrenlét) ritmus felborulása, melyet okozhat az életmódból/életeseményből fakadó alvásmegvonáson túl például az időzónák átívelő utazás vagy évszakváltozás is; 3. pszichoszociális stresszorok vagy túlzásba vitt célirányos tevékenység). További eleme a psi-

choedukációnak a figyelem ráirányítása azokra az eseményekre, amelyek bekövetkeztek sűrűn fel kell keresni a kezelőorvost (öngyilkossági gondolatok megjelenése, gyógyszeres kezelés melletti teherbeesés stb.). Több kontrollált és nem kontrollált vizsgálat szerint bipoláris betegségben az egyéni, illetve családtagok részvételével tartott speciális pszichoedukációs program lényegesen növeli a kezeléssel való együttműködést, és ezáltal indirekt módon annak hatékonyságát (30, 31, 38, 48, 146–152).

2.6.2. Szupportív pszichoterápia

Nem specifikus, egyéni szupportív pszichoterápiát a betegség akut szakának kezelésében, valamint a hosszú távú terápia során egyaránt alkalmazni kell, ez egyben a jó orvos–beteg kapcsolat kialakításának feltétele is. Mindenképpen törekedni kell a megfelelő szociális támogatás megszervezésére, kiépítésére; ennek hiánya bipoláris pácienseknél fokozott relapszusokkockázattal jár. Amennyiben a páciens patológiás családi légkör veszi körül, amely mind a tünetek kiújulásában, mind a kezeléssel való elégtelen kooperációban fontos szerepet játszhat, családterápia is szükséges lehet (146, 153, 154).

2.6.3. Egyéni és csoportos kognitív magatartásterápia

Több kontrollált és nem kontrollált vizsgálat szerint az egyéni vagy csoportos formában végzett kognitív magatartásterápia – amely többek között segít a páciensnek felismerni és helyesen értékelni az esetleges relapszus prodromális tüneteit, illetve stimulálja a páciens a megfelelő professzionális segítség igénylésében – hatékony lehet a depressziós, hipomániás és mániás relapszusok számának csökkentésében (ugyanakkor az eddigi eredmények a CBT relapszus-prevenációs hatékonyságáról nem egyértelműek) (48). A terápia elsősorban akkor eredményes, ha HS kezeléssel együtt alkalmazzák (30, 31, 146, 155).

2.6.4. Interperszonális és szociálisritmus-terápia

Az interperszonális és szociálisritmus-terápia az unipoláris depresszióban régóta sikeresen

alkalmazott interperszonális terápiának a bipoláris betegségre továbbfejlesztett, illetve adaptált formája. A strukturált kezelés a szociális szerepekre, emberközi kapcsolatokra, azoknak a betegség által megváltoztatott jellegére, valamint az életvezetéssel kapcsolatos biológiai és szociális ritmusokra koncentrál, és különös figyelmet szentel a stresszteli élethelyzetekkel való megküzdésnek is. Kontrollált vizsgálatok szerint ez a kezelés a HS terápiával együtt alkalmazva hatékonyabbnak bizonyult a bipoláris páciensek relapszusainak megelőzésében, mint a csak HS gyógyszeres kezelés (31, 146).

2.6.5. Családterápia (family-focused therapy, FFT)

Az FFT kidolgozásához a szkizofrénia terápiájában alkalmazott és hatékonynak bizonyult családi pszichoedukációs módszerek szolgáltatták az alapot; elve ugyanaz, mint ott, az ún. „expressed emotion” (a családtagok és/vagy a gondozó személyek páciens irányába mutatott túlzott kritikussága, ellenségessége és érzelmi bevonódása) szintjének csökkentése. Célja – pszichoedukáció alkalmazásával, illetve a problémamegoldó és a kommunikációs készségek (pl. aktív hallgatás, konstruktív visszajelzések) fejlesztésével – a családon belüli stresszhelyzetek, konfliktusok és túlzott affektív készenléti állapot csökkentése, és ezen keresztül a relapszusok megelőzése. A gyógyszeres terápiával szimultán alkalmazott FFT hatékonyságát több RCT igazolta (48, 156, 157).

2.6.6. Funkcionális gyógyítás (functional remediation, FR)

Nemrégiben jelent meg az első RCT a fenti módszer alkalmazhatóságáról, illetve hatékonyságáról bipoláris betegségben. Az FR célja a bipoláris betegséget – az aktuális állapottól/fázistól függetlenül – gyakran kísérő neurokognitív károsodás és a következményes funkcionális deficit korrigálása. A módszer a neurokognitív különféle doménjeit (figyelem, memória, problémamegoldás, kommunikáció stb.) fejleszti. A vizsgálat eredménye szerint a munkahelyi és szociális működés tekintetében az FR alkalmazása számottevő javulással jár együtt, míg a

klasszikus neurokognitív és klinikai jellemzők tekintetében nem okoz szignifikáns javulást (48, 158).

2.7. A bipoláris betegség kezelése időskorban

Ajánlás 14.

Idős bipoláris páciensek kezelésekor alapvetően az általános elvekkel megegyező, de lényeges speciális szempontokat is figyelembe kell venni. (erős ajánlás) (4–6, 27, 29, 38, 50, 155, 159).

A bipoláris betegség incidenciája és prevalenciája *időskorban* csökken. Időskorú bipoláris páciensek gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének irányelvei nagy részben megegyeznek az eddig tárgyaltakkal (megjegyezve ugyanakkor, hogy specifikusan ebben a betegpopulációban kevés vizsgálat történt a különböző kezelések hatékonyságának és biztonságosságának felmérésére, mivel az időseket típusosan kizárják a randomizált kontrollált vizsgálatokból, ennek megfelelően a lenti ajánlások leginkább szakértői véleményeken alapulnak – „4-es szintű evidencia”) (159). Idősebb korban jelentkező első mániás vagy depressziós epizód differenciáldiagnosztikai lépéseket tehet szükségesé (például organikus vagy gyógyszer indukálta affektív epizód kizárása stb.). Idős bipoláris páciensek kezelése alapvetően az általános elvekkel megegyező, de esetükben az alábbi lényeges speciális szempontokat is figyelembe kell venni:

1. Időskorban is a HS-ek képezik a bipoláris betegség kezelésének tengelyét.

2. Ha nem kerülhető el az antidepresszív farmakoterápia, időskorban kerüljük a tri- vagy tetraciklusos készítményeket, és előnyösebb mellékhatásprofiljuk miatt válasszunk új generációs (SSRI, SSRE, SNRI, RIMA, illetve kettős hatású vagy melatonerg) szereket, esetleg részleges alvásmegvonást.

3. Idős pácienseknél az antidepresszívumra adott terápiás válasz lassabban alakul ki, és sokszor kisebb dózisok is elégségesek. Mivel időskorban a vese Li-kiválasztó képessége csökken, a szokványosnál kisebb adagokat kell alkalmaz-

ni, illetve ha a páciens már évtizedek óta szedi a Li-ot, 60 éves kor felett gyakoribb szérumszint-ellenőrzések és a dózis csökkentése szükséges.

4. Mániás/hipomániás epizód esetén először a HS adagját emeljük (mivel a LAM kivételével ezen készítményeknek antimániás hatásuk is van), súlyosabb esetekben klonazepám vagy AAP-k adása is szóba jön (utóbbiak kapcsán megemlítendő, hogy az idősek már eleve, biológiailag fogékonyabbak a metabolikus zavarokra (testsúlynövekedés, metabolikus szindróma, diabétesz), így az AAP-k nagy részének kedvezőtlen metabolikus mellékhatásai ebben a populációban valószínűleg még gyakrabban jelentkeznek) (159).

5. A többnyire mindig jelen lévő komorbid testi betegségekre, illetve az azok kezelésében alkalmazott gyógyszerekkel való interakciókra figyelemmel kell lenni. Szükség esetén belgyógyászati, kardiológiai stb. szakkonzíliumokat is vegyünk igénybe!

6. Farmakoterápiára rezisztens, illetve súlyos, szuicid veszéllyel, táplálkozási negativizmussal, illetve katatón stuporosus állapottal járó depressziós esetekben az altatásban és relaxációban végzett ECT-t is mérlegelni kell.

7. Idős bipoláris páciens kezelése során különös figyelmet kell fordítani a gondozásra és a

kellő szociális támogatás megszervezésére (4–6, 27, 29, 38, 50, 155). Nagyon fontos, hogy az idős bipoláris beteg depressziós epizódját ne tévesszük össze az időskori demenciával; az időskori major depresszió ugyanis gyakran pszeudodemenciával jár.

2.8. Bipoláris betegség várandósság, illetve a szoptatás alatt

Ajánlás 15.

Várandósság és szoptatás esetén a kezelés elmaradásának kockázatát és a kezelés esetleges magzati, anyai szövődeményeit együttesen kell mérlegelni (erős ajánlás) (2–6, 14, 29, 38, 142, 155, 161–169) (ld. a 7. táblázatot!).

A várandósság, illetve a szoptatás alatt a nők 10–20%-ában jelentkezik major depresszió, amely nagyon gyakran bipoláris jellegű. Az ezen időszakban fellépő depresszió ártalmas a magzatra nézve is, és növeli a szülési komplikációk gyakoriságát, míg a posztpartum depresszió kedvezőtlenül befolyásolja a csecsemő testi és szellemi fejlődését. Bipoláris depresszióban, főleg ha a páciens nem reagált kellőképpen HS-re és/vagy AAP-re, az adjuváns antidepresszív

7. táblázat

A pszichiátriai gyógyszerelés kockázata a várandósság és a szoptatás időszakában (Yatham és mtsai, 2013) (3)

Hatóanyag	Terhességi kockázat ^a	Kockázat szoptatás esetén ^b
SZORONGÁSOLDÓK		
<i>Benzodiazepinek</i>		
Alprazolam	D	L3
Klórdiazepoxid	D	L3
Klonazepam	D	L3
Klorazepat	D	L3
Diazepam	D	L3 (tartós használat esetén L4)
Lorazepam	D	L3
Oxazepam	D	L3
<i>Altató hatású benzodiazepinek</i>		
Esztazolam	X	L3
Flurazepam	X	L3
Kvazepam	X	L2
Temazepam	X	L3
Triazolam	X	L3

7. táblázat (folytatás)

A pszichiátriai gyógyszerelés kockázata a várandósság és a szoptatás időszakában (Yatham és mtsai, 2013) (3)

Nem benzodiazepin szorongásoldók, altatók

Buspiron	B	L3
Klorálhidrát	C	L3
Eszopiklon	C	N/A
Zaleplon	C	L2
Zolpidem	B	L3

ANTIPILEPTIKUMOK ÉS HANGULATSTABILIZÁLÓK

Lítium	D	L4
Valproát	D	L2
Karbamazepin	D	L2
Lamotrigin	C	L3

HANGULATJAVÍTÓK

Tri- és heterociklusos szerek

Amitriptilin	C	L2
Amoxapin	C	L2
Klomipramin	C	L2
Dezipramin	C	L2
Doxepin	C	L5
Imipramin	C	L2
Maprotilin	B	L3
Nortriptilin	C	L2
Protriptilin	C	N/A

SSRI-k

Citalopram	C	L3
Escitalopram	C	L3 idősebb csecsemőknél
Fluoxetin	C	L2 idősebb csecsemőknél, L3 újszülöttek esetén
Fluvoxamin	C	L2
Paroxetin	D	L2
Szertralin	C	L2

Egyéb hangulatjavítók

Bupropion	B	L3
Duloxetin	C	N/A
Mirtazapin	C	L3
Nefazodon	C	L4
Trazodon	C	L2
Venlafaxin	C	L3

ANTIPSZICHOTIKUMOK

Típusos szerek

Klórpromazin	C	L3
Flufenazin	C	L3
Haloperidol	C	L2
Loxapin	C	L4
Perfenazin	C	N/A
Pimozid	C	L4
Tioridazin	C	L4
Tiotixen	C	L4
Trifluoperazin	C	N/A

Atípusos szerek

Aripiprazol	C	L3
-------------	---	----

7. táblázat (folytatás)

A pszichiátriai gyógyszerelés kockázata a várandósság és a szoptatás időszakában (Yatham és mtsai, 2013) (3)

Klozapin	B	L3
Olanzapin	C	L2
Kvetiapin	C	L4
Risperidon	C	L3
Ziprazidon	C	L4

N/A = nincs adat

^a Az FDA (American Food and Drug Administration) az egyes szereket biztonság szempontjából az alábbiak szerint osztályozza: A = ellenőrzött vizsgálatok nem igazolnak kockázatot; B = humán alkalmazás esetén nem bizonyított a kockázat; C = kockázat nem zárható ki; D = kockázat bizonyított; X = várandósság alatt ellenjavallt.

^b Szoptatás esetén a kockázati kategóriák értelmezése: L1 = legbiztonságosabb; L2 = biztonságos; L3 = mérsékelten biztonságos; L4 = veszély lehetséges; L5 = ellenjavallt.

farmakoterápia szükséges lehet, és speciális megfontolásokat igényel. A várandósság alatti gyógyszeres terápia lehetséges következményei: 1. teratogenitás; 2. perinatális szindrómák; 3. posztnatális fejlődési és magatartási következmények. Legújabb adatok szerint az SSRI és egyéb új generációs antidepresszívumok nem növelik szignifikánsan a fejlődési rendellenességek gyakoriságát. Ugyanakkor egy friss metaelemzés szerint a terhesség alatti antidepresszív kezelés szignifikáns társulást mutat az újszülöttek alacsonyabb gesztációs korával, alacsonyabb Apgar-értékeivel és születési súlyával. Ugyanakkor a várandósság alatti antidepresszív kezelés mellékhatása olyan csekély mértékű mind a gesztációs kor, mind az Apgar-értékek és a születési súly tekintetében, hogy az klinikai szempontból elhanyagolható. Ugyanez a vizsgálat a spontán abortusz antidepresszív terápia melletti esélyhányadosát 1,47-nek találta, ugyanakkor az ehhez tartozó 95%-os konfidencia-intervallum alsó határa 0,99 volt, ami jelzi, hogy statisztikai szempontból az eredmény validitása megkérdőjelezhető, az a szignifikancia határán van ($p=0,055$) (160). Összességében a várandósság alatti súlyos hangulat-zavar esetében gondos mérlegelés szükséges: ha a terápia elmaradása nagyobb veszélyt hordoz magában, mint a terápia jelentette kockázat, akkor ezen gyógyszerek alkalmazására szükség lehet. Ilyenkor törekedjünk a lehető legalacsonyabb dózis beállítására, és az antidepresszívumokat kombináljuk omega-3-zsírsavval vagy folsavval, mivel ezek a szerek az antidepresszív

farmakoterápia hatékonyságát szignifikánsan növelik (4-es szintű evidencia). Mivel hosszabb távú (15–25 éves) követéses vizsgálatok még nincsenek, így kérdéses, hogy a döntően fiatal felnőttkorban kezdődő affektív, illetve szorongásos betegségek előfordulási gyakoriságára a magzati korban (különösen az első hetekben) átélt antidepresszívum- vagy antipszichotikum-expozíció milyen hatással van (2, 4, 14, 38, 161).

A Li kardiovaszkuláris fejlődési zavart (Ebstein-anomália) okozó hatása ritkább (4,45–7,6/1000 élveszületés), mint azt régebben hittük, de a velőcső-záródási anomáliákat okozó hatása nem kizárható, így a folsavterápia a Li-ot szedőknek is javasolható már a teherbe esés tervezésének időszakában, illetve a perikoncepcionális időszak során is. A késői terhességben adott Li-terápia perinatális komplikációkhoz vezethet az újszülöttben (pl. sárgaság, letargia, hipotónia, cianózis), ezért ezekben az esetekben a szülést olyan intézménybe célszerű tervezni, amely rendelkezik neonatális intenzív részleggel, illetve, mivel ezek a mellékhatások az újszülött vérében mérhető Li-szinttel állnak összefüggésben, programozott szülés esetén az anya Li-terápiáját a császármetszés/szülés beindítása előtt 1–2 nappal, míg nem programozott szülés esetén annak megindulásakor le kell állítani (162).

A CBZ kb. 1, a VPA-származékok kb. 3–5%-ban okoznak velőcső-záródási anomáliákat, míg az összes foetalis malformáció gyakorisága VPA-expozíció esetén akár 6,2–13,3%, míg CBZ esetén 2,2–5,4%. A legújabb adatok szerint, azok

a gyermekek, akik in utero VPA-expozíciónak voltak kitéve, alacsonyabb IQ-t produkálnak. A kongenitális transzformációk kockázata szempontjából – jelenlegi ismereteink szerint – a legbiztonságosabb antiepileptikum típusú HS a LAM (malformáció gyakorisága: 1,4–4,9%). Az antiepileptikum típusú HS terápiát (és mint fent már említettük, a Li-ot) kapó fogamzóképes korú nők mindegyikében indokolt a folsavterápia (melyet a terhesség idején is, legalább az első trimeszterben, folytatni kell) (4-es szintű evidencia). A folsav egyrészt csökkenti a velőcsőzáródási anomáliák gyakoriságát, másrészt mérsékli azon gyermekek IQ-csökkenését, akik in utero VPA-hatásnak voltak kitéve (utóbbi 2-es szintű evidencia).

Várandósság alatt a HS-ek szintjének monitorozására különös gondot kell fordítani: a LAM-clearance akár 50%-kal nőhet terhésekben, a Li szintje hyperemesis gravidarum jelentkezése esetén – a dehidráció kapcsán – a toxikus tartományba kerülhet, míg késői terhességben a glomerularis filtrációs ráta emelkedése miatt a Li-szint csökkenhet. Megjegyzendő, hogy a GFR szülés után gyorsan visszaáll, így, amennyiben a terápiát a szülés utáni közvetlen időszakban újraindítjuk (mint említettük a szülést közvetlenül megelőzően, az újszülött érdekében a Li-terápiát fel kell függeszteni), a céldózis a terhesség előttinek felelhet meg (162–164).

A várandósság alatt jelentkező bipoláris depresszió kezelésére enyhébb – nem szuicidális – esetekben elsősorban célzott pszichoterápia javasolt, téli depresszióban fényterápia, nem komplikált terhességben esetleg részleges alvásmegvonás (figyelembe véve az alvásmegvonás napján néha jelentkező szimpatikotóniát, extrém ritkán méhkontrakciókat) is alkalmazható. Súlyos esetekben a terhesség alatt is nagy biztonsággal kivitelezhető ECT is szükséges lehet (4, 142, 155, 161, 162, 165–168). Amennyiben ismert és HS-re beállított bipoláris páciensnél tervezett graviditásról van szó, a terhesség 1–3. hónapjában lehetőség szerint kerüljünk minden pszichotróp szert, illetve a terhességet megelőző időszakban nagyon lassan (6–8 hét alatt) építsük le az addig alkalmazott HS-t, mert a visszaesés esélye a gyors leállásnál sokkal na-

gyobb! Ha a páciens HS (főleg Li) szedése mellett esett teherbe, ez sem jelent feltétlenül indikációt a terhesség megszakítására, bár antiepileptikumok szedése esetén a fejlődési rendellenességek kockázata az átlagnál nagyobb (4, 6, 38, 161, 169). Ilyen esetekben a lítium adását átmenetileg függesztjük fel, és az esetlegesen kialakult magzati malformációk kimutatása végett a graviditásnak ezen korai szakában célzott nőgyógyászati vizsgálatok is indokoltak lehetnek.

A bipoláris betegség kezelésében használatos gyógyszerek többnyire megjelennek az anyatejben, de szerencsére igen alacsony koncentrációban. A triciklusos antidepresszívumokkal, SSRI-készítményekkel és a moklobemiddel, valamint egyes antipszichotikumokkal kapcsolatos vizsgálatokban a csecsemőben mérhető szérumszintek az anyai szérumkoncentráció 1–6%-ának felelnek meg, vagy ki sem mutathatók. A relatíve legmagasabb koncentráció az anyatej első cseppjeiben és az utolsó frakciójában mutatható ki. A Li és a CBZ viszonylag magas (40–60%), a VPA relatíve kisebb (5–10%) koncentrációban jelenik meg az anyatejben, ezért ilyen gyógyszereket szedő anya esetében, ha a nagy visszaesési rizikó miatt az említett szerek még néhány hónapra sem hagyhatók ki, a szoptatást célszerű mellőzni. Mániás epizód jelentkezése esetén a minél hamarabb elkezdett és az adott szituációt – gesztációs kor, szoptatás ténye vagy hiánya, családi helyzet stb. – messze-menően figyelembe vevő kezelési stratégia kidolgozása szükséges (antipszichotikus/hangulatstabilizáló kezelés, rövid hospitalizáció vagy nappali kórházi ellátás stb.) Ha antipszichotikus terápia mellett döntünk, válasszuk a hagyományos, nagy potenciálú szereket (pl. haloperidol a lehető legalacsonyabb dózisban), mert ezek a készítmények nem rendelkeznek teratogén hatással. Egyébként a benzodiazepinek ilyen jellegű hatása is rendkívül csekély (4, 5, 29, 161, 165, 166). Általános alapelvként kimondható, hogy a terhes, illetve szoptató anya bipoláris betegségének kezelését mindig a *kockázatok és előnyök gondos mérlegelése* után, messze-menően individuálisan, a családtagok bevonásával és fokozott ellenőrzés mellett kell végezni

(3, 4, 38). Az egyes pszichofarmakonokkal történő – terhesség és szoptatás alatti – kezeléshez társuló kockázatok felsorolását a 7. táblázat tartalmazza.

2.9. Bipoláris betegség gyermek- és serdülőkorban

Ajánlás 16.

Speciális megfontolásokat igényel a bipoláris betegség kezelése gyermek- és serdülőkorban. Fontos tudni, hogy a gyermekkori major depressziós epizódok jelentős részének háttérében bipoláris betegség áll, így ebben a csoportban a HS adása az antidepresszívum mellé különösen fontos, még abban az esetben is, ha a betegnek korábban (aktuálisan) csak depressziós epizódja volt (van). (erős ajánlás) (2, 4, 12, 14, 17, 25, 38, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 67, 69, 70, 105, 170–201).

A bipoláris betegség (I és II típus együttesen) élettartam prevalenciája *serdülőkorban* (a 14–18 éves populációban) kb. 1–2,1%. Az USA-ban mért adatok magasabb előfordulási gyakoriságot mutatnak; Európában alacsonyabb értékeket találtak, míg hazai adatok nem állnak rendelkezésünkre. Ennél fiatalabb korban a bipoláris zavar ritkább (170–172). Fontos tudni, hogy a gyermek-, illetve serdülőkorban induló bipoláris betegség általában súlyosabb és rosszabb prognózisú is, mint a felnőttkorban induló forma. Ennek megfelelően a gyermek-, serdülőkorú bipoláris betegek – összehasonlítva a felnőtt betegekkel – kevesebb időt töltenek tünetmentesen, jóval gyakrabban van kevert affektív epizódjuk, és adott hosszúságú időszak alatt körükben többször történik fázisváltás. A WHO adatai szerint a 15–19 éves populációban a bipoláris betegség a rokkantság negyedik leggyakoribb oka a világon. Ezeknek a betegeknek a gyógyszeres kezelése kapcsán előrebocsátandó, hogy a gyermek-serdülő populációban sokkal kevesebb jó minőségű gyógyszervizsgálat történt, így a betegség különböző fázisaira, illetve a fázisprofilaxisra javasolható szerek köre szűkebb, mint a felnőttek esetében (4, 12, 57,

105, 173–177). *Alapelvként, illetve kiindulási pontként elfogadhatjuk a NICE (2) ajánlását, miszerint a bipoláris depressziós és az akut mániás fázis kezelésének a felnőtteknek szóló útmutatás szerint kell történnie, azzal a kitételrel, hogy a gyógyszereket alacsonyabb dózissal kell kezdeni.* Fontos megjegyezni, hogy jelen ajánlás tudományos eredményeken alapul és az alkalmazási előiratok ettől többnyire eltérnek.

Az első klinikai manifesztáció rendszerint *depresszió*, amely gyakran kevert, és az esetek többségében inszomniával, illetve disztímiás, depresszív, szorongásos, irritábilis, agresszív tünetekkel jelentkezik. Emiatt ezek a gyermekek gyakran antidepresszív kezelésben részesülnek. A HS nélkül alkalmazott antidepresszívumok viszont nagyon gyakran hipomániás/mániás vagy kevert állapotot provokálnak ebben a korosztályban is, ez utóbbi pedig lényegesen fokozza a szuicid rizikót (4, 12, 57, 105, 173–177). Az SSRI készítmények ugyan sokszor hatékonyak gyermekkori bipoláris depresszióban (105, 173, 174, 176, 178), de a gyakori mániás „átcsapás”, illetve az antidepresszívumok destabilizáló hatása miatt, a depressziós fázis gyógyszeres kezelésének legfontosabb – és elsőként bevezetendő – eleme a HS terápia; adatok leginkább a Li-mal és a LAM-mal kapcsolatban vannak. Kiemelendő, hogy az AAP-k közül a bipoláris betegség depressziós epizódjának kezelésére gyermek-, illetve serdülőkorban csak a kvetiapinnal történt dupla vak, placebokontrollált vizsgálat, ez azonban nem igazolta, hogy a kvetiapin hatékony lenne ebben a populációban és indikációban (173, 174).

Gyermekkori *bipoláris depresszióban* pszichoedukációs elemeket is magába foglaló specifikus *pszichoterápiákat* (melyek általában a felnőttkorban alkalmazott – és az Ajánlás 13. pontban részletezett [pl. interperszonális és szociálisritmus-terápia; kognitív magatartás-terápia; családterápia] – vagy egyéb speciális módszerek [pl. dialektikus viselkedésterápia] gyermek- és serdülőkorú páciensekre adaptált változatai) mindenképpen alkalmazni kell, súlyos major depresszióban *hangulatstabilizálókkal* és *antidepresszívumokkal* együtt. Az extrém súlyos, közvetlen szuicid veszéllyel járó esetek-

ben hospitalizáció, illetve 14 éves kor felett akár elektrokonvulzív kezelés is indikált lehet (4, 38, 67, 69, 70, 174, 176, 179–182).

A típusos (eufóriás) *mánia* ebben a korosztályban ritka. Kezelésében – legalábbis a jelenlegi, felnőttekre vonatkozóan lényegesen kevesebb szakirodalmi ismeretanyag szerint – hatékonyabbak az AAP-k, mint a klasszikus HS szerek (183). Ennek megfelelően, a mániában ajánlott elsőként választandó szerek az AAP-k közül kerülnek ki (monoterápiában alkalmazva), de megjegyzendő, hogy az American Academy of Child and Adolescent Psychiatry ajánlása a Li és a VPA elsőként történő választását is megengedi (184). Mániás epizódban serdülőknél ket-tős vak, placebokontrollált vizsgálat támasztotta alá az aripiprazol (185–188), az olanzapin (189–191), a risperidon (192, 193), a kvetiapin (183, 194), míg nyílt vizsgálat a ziprazidon (195, 196) hatékonyságát. Risperidon esetében a prolaktinszint növekedésére, olanzapinnál a metabolikus zavarokra, különösen a súlynövekedésre kell tekintettel lenni (2). *Fragaus és mtsai* (197) átfogó tanulmányukban kiemelik, hogy ennél a korosztálynál a többi AAP alkalmazásakor is oda kell figyelni az esetleges súlynövekedésre. A NICE (2006) ajánlása szerint a magasságot és a testsúlyt rendszeresen ellenőrizni kell, fél évig havonta, ezután 6 havonta. Viszonylag kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy a kombinációs terápiák (AAP + „klasszikus” fázisprofilaktikum) hatékonyabbak-e mániában, mint az AAP-monoterápia, ennek ellenére a NICE (2006) ajánlása szerint, amikor az AAP-terápia nem kellően hatékony, Li, illetve VPA hozzáadása megfontolandó. „Klasszikus” fázisprofilaktikummal végzett monoterápiára nem reagáló esetekben a vizsgálatok alátámasztják AAP kombinálásának hatékonyságát (183). Igen gyenge bizonyítékok támasztják alá az omega-3-zsírsavak hatékonyságát a mániás epizód kezelésében. A gyermek- és serdülőkorú betegcsoportban az ECT-t az egyéb terápiás próbálkozásokkal dacoló mániás epizód kezelésére kell fenntartani (173, 174, 198).

A *fenntartó kezeléssel* kapcsolatban elmondható, hogy ebben a korosztályban az eddigi vizsgálatok alapján az ajánlások nem egybe-

hangzóak. A NICE (2006) ajánlása szerint elsőként választandó szerként megfontolandók az AAP-k közül azok, amelyek kevésbé okoznak súlynövekedést, illetve prolaktinszint-növekedést, és másodikként választandók a „klasszikus” fázisprofilaktikumok, míg az American Academy of Child and Adolescent Psychiatry ajánlása ebben a populációban a „klasszikus” fázisprofilaktikumokkal történő kezelést preferálja (184). Gyógyszeres kezelés mellett fontos a szülőknek adott támogatás, hogy segíteni tudják gyermeküket a mindennapi életvitelben (2).

Gyermek- és serdülőkorú major depressziós epizódban szenvedőknél komorbid ADHD esetén közel ötszörösére nő a bipoláris transzformáció esélye. ADHD diagnózisa esetén viszont fontos, hogy figyeljünk az ilyenkor gyakran jelenlévő komorbid bipoláris betegségre is, mivel az ADHD-ban igen hatékony stimuláns terápia (metilfenidát, amfetamin) és a nem stimuláns csoportba tartozó atomoxetin is mániás epizódokat, illetve rapid ciklusú lefolyást indukálhat. Így az ADHD-val komorbid bipoláris betegség esetén az eutímia eléréséig HS-t javasolt adni, majd ezt követheti a stimuláns vagy az atomoxetin terápia.

A gyermekkori depresszió gyógyszeres kezelése során megjelenő szuicid magatartást vizsgálva *Whitthinton és mtsai* (199) elemezték az összes, közölt és nem közölt randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit. Az összesen 2262, 6 és 18 év közötti, major depresszióban szenvedő gyermek közül az aktív kezelésben részesülők 4,7%-ánál, míg a placebo-t kapók 2,4%-ánál észleltek szuicid fantáziákat, szándékot vagy kísérletet, de egyetlen egy beteg sem követett el befejezett öngyilkosságot. Az antidepresszívumok tehát gyermekkorban is javítják a depressziót, és csökkentik a szuicid rizikót a betegek többségénél. Ugyanakkor egy kis, vulnérabilis alcsoportban (elsősorban a későbbiekben bipolárisra váló, vagy kevert tüneteket mutató betegek) agitációt, nyugtalanságot, diszfóriát, mániás-depressziós kevert állapotot, illetve hipomániás epizódokat okozhatnak, növelve ezzel a szuicid rizikót (25, 56, 57, 59, 60, 62, 105, 176, 200, 201).

Mivel a bipoláris betegség fiatalabb korban

kezdődik, mint az unipoláris depresszió, a gyermekkori major depressziók jelentős része potenciálisan bipoláris, amelynek jó klinikai markere az első- és/vagy másodfokú rokonoknál előforduló bipoláris betegség (14, 17, 105). Ilyen esetekben az antidepresszívumot mindig HS hatású gyógyszerekkel együtt (vagy azok bevezetése után), illetve szükség esetén anxiolitikumokkal, de elsősorban pszichoterápiával kombinálva kell alkalmazni, és a betegek állapotának alakulására a szülők bevonásával különös figyelmet kell fordítani (4, 57, 59, 60, 63, 200).

3. Veszélyeztető állapotok

Ajánlás 17.

A bipoláris betegség részeként megjelenő szinte mindegyik hangulati epizód (mánia; kevert affektív epizód; depresszió) elérhet olyan sú-

lyossági szintet, amikor a beteg – pszichés állapotának (akut) zavara következtében – „saját vagy mások életére, testi épségére, egészségére jelentős veszélyt jelenthet és a megbetegedés jellegére tekintettel a sürgős intézeti gyógykezelésbe vétel nem indokolt”, illetve „saját vagy mások életére, testi épségére, egészségére közvetlen és súlyos veszélyt jelent”. Az előbbi állapotot a jog „veszélyeztető állapot”-nak, míg az utóbbit „közvetlen veszélyeztető állapot”-nak hívja. Az ilyen állapotú betegek észlelésekor az aktuálisan hatályban lévő Egészségügyi Törvény (Eü.T.) idevágó paragrafusai írják elő a teendőket (jelenleg ez az Eü.T. X. Fejezete, a „Pszichiátriai betegek gyógykezelése és gondozása” címmel). Ide kapcsolódóan jegyezzük meg, hogy a pszichiátriai betegek intézeti felvételének és az ellátásuk során alkalmazható korlátozó intézkedések szabályairól a 60/2004. (VII. 6.) számú ESzCsM rendeletet (is) rendelkezik. (erős ajánlás) (lásd még a VII./2.4. pontot).

8. táblázat

A bipoláris betegség kezelésében használatos hangulatstabilizátorok, illetve atípusos antipszichotikumok szokványos napi terápiás dózisa és monoterápiában való alkalmazásuk hatékonysága

Hatóanyag	Szokványos napi terápiás dózis (mg)	Hatékonyság		
		Mánia	Depresszió	Profilaxis
lítium	500–1500	++	++	++
valproát	600–2400	++	++	++
lamotrigin	100–400	–	++	++
karbamazepin	200–800	++	+	+
olanzapin	5–20	++	+	++
kvetiapin	300–800	++	++	++
ziprazidon	80–160	++	+?	+?
aripiprazol	15–30	++	-?	+
klozapin	100–400	++	+?	+?
risperidon	2–6	++	?	+?
asenapin	10–20	++	?	+

Jelmagyarázat: + = mérsékelt hatás; ++ = kifejezett hatás; ? = nem kellőképpen bizonyított hatás

Megjegyzések:

- A kvetiapin optimális adagja bipoláris depresszióban napi 300 mg.
- Közismert, hogy a populáció egy része „gyors metabolizáló” (vagyis a szervezetükbe jutott gyógyszerek az átlagosnál hamarabb bomlanak le). Gyors metabolizálónál (erre utal, hogy kellő kooperáció esetén mellékhatások még magasabb dózisok esetén sem jelentkeznek és a javulás csak a maximális dózis mellett indul meg, de csak részleges) az ajánlott maximális dózis túlléphető, illetve túllépendő. A populációban hasonló gyakorisággal előforduló „lassú metabolizáló” (erre utal az alacsony dózisok mellett jelentkező sok és intenzív mellékhatás) viszont „szubterápiás” adagokra is jól reagálhatnak.
- A karbamazepin enziminduktor, ezért alkalmazása mellett az antidepresszívumok szérumszintje csökkenhet; ellenkező hatású a valproát, amelynek enzimgátló tulajdonsága miatt sok vele együtt adott pszichotróp szer szérumszintje emelkedhet (3, 14)

VII. Javaslatok az ajánlások alkalmazásához

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

- *Pszichiáter és gyermekpszichiáter szakorvos:* a bipoláris zavar diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése és egyéb biológiai terápiája, gondozása, pszichoedukáció nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után család-gondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók.
- *Pszichiáter és gyermekpszichiáter szakorvos-jelölt (rezidens):* pszichiáter és gyermekpszichiáter szakorvos utasítására és felügyelete mellett a bipoláris zavar diagnosztizálása, gyógyszeres kezelése és egyéb biológiai terápiája, gondozása, pszichoedukáció nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után család-gondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók.
- *Pszichoterapeuta végzettséggel rendelkező orvos vagy pszichológus:* a bipoláris zavar pszichoterápiája; pszichoedukáció nyújtása.
- *Klinikai szakpszichológus:* pszichodiagnosztikai tesztek elvégzésével segíti a differenciáldiagnózis folyamatát, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után család-gondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók.
- *Háziorvos:* a bipoláris zavarban szenvedő beteg állapotának és kezelésének követése, valamint a szakellátás *felkérésére* meghatározott gondozási feladatokban való részvétel. A következőket érdemes tudni a háziorvos konkrét szerepéről, illetve kompetenciájáról a bipoláris beteg ellátásában/gondozásában (idézet az utoljára érvényben lévő Háziorvosi Hatásköri Listából): „A csoportban felsorolt betegségek és állapotok gyanúja esetén a háziorvos kezdeményezi a szakellátás általi további ellátást (diagnózis felállítása, terápiás és gondozási jellegű ellátás), mely a továbbiakban is

a szakellátás irányításával, annak elsődleges felelősségével zajlik. Ebben a folyamatban a háziorvos meghatározott feladatkörökben vesz részt, *a szakellátás részéről érkező konzíliumkérés formájában.* ... Eközben az adott betegséggel rendelkező beteg egyéb szempontból történő gondozása, a szakellátás által irányított kezelés mellékhatásainak otthoni ellátási szakaszban, *a szakellátás írásos kérésére történő észlelése és visszajelzése, az egyes szakellátók közötti betegirányítás koordinációja, a beteg együttműködésének támogatása továbbra is a háziorvosi gondozás feladatkörébe tartozik.*”

Ilyenkor a háziorvos feladatait nem automatikusan, saját jogon és felelősséggel látja el, hanem a *szakellátás, a beteg ellátásáról készült összefoglalóban a tájékoztatásán túl felkéri a háziorvost a szakellátási vizitek közötti ellátási-gondozási feladatok elvégzésében való közreműködésre, ennek keretében javaslatot ad a szükséges ellátási feladatokra vonatkozóan.*

Ebbe a kategóriába nem tartoznak azok a vizsgálatok, amelyek egy következő szakellátáshoz szükségesek, mint eredmények. Ezekhez a Járóbeteg szabálykönyv (9/2012. (II. 28.) NEFMI rendelet) 6. § (2) pontja szerint („Amennyiben a járóbeteg-szakellátó intézmény szakorvosa az ellátott számára a megjelenést követően további, más egészségügyi szolgáltató által elvégezhető egészségügyi eljárás elvégzését tartja szükségesnek, az egészségügyi szolgáltatótól nem kérheti.”) a szakellátó adja ki a beutalót a beteg számára, annak területileg illetékes szakellátásaira, és erre nem a háziorvost utasítja – jó esetben kéri.

- *Közösségi pszichiátriai ellátás keretein belül szociális munkás, illetve nővér/ápoló:* rehabilitációval is kapcsolatos feladatok elvégzése szükség esetén a beteg otthonában. A beteg környezetében élőkől a beteg állapotára vonatkozó információk beszerzése és a megfelelő terápiás tanácsok nyújtása, közösségi pszichiátriai posztgraduális képzés után család-gondozás, stresszkezelés és más közösségi gondozás keretébe tartozó intervenciók.

- *Dietetikus*: a bipoláris zavarban szenvedő páciens dietetikai gondozása, ideális esetben a pszichiáter szakorvossal, a háziorvossal, és az ellátást biztosító egészségügyi szakemberekkel történő együttműködésben. Amennyiben a páciens/kliens speciális táplálkozási igényű, tápláltsági állapotát tekintve nagy rizikójú kategóriába tartozik, illetve kvantitatív és/vagy kvalitatív szempontból egyénre szabott étrendet igényel, dietetikus szakember bevonása javasolt a gondozásába.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Veszélyeztető állapotú beteg ellátása esetén pszichiátriai osztályos elhelyezés szükséges. Amennyiben közvetlen veszélyeztető állapot áll fenn – a jogi előírások messzemenő betartásával* –, fizikai és kémiai kényszerintézkedés foganatosítható, amely megkívánja a fokozott személyi (orvos, nővér, ápoló) és technikai (szubintenzív) háttérrel, így javasolt ezt a pszichiátriai osztály akut felvételes (ún. „figyelő”) részlegén végezni, ahol fontos a betegek biztonságának és felügyeletének megfelelő biztosítása. Egyes terápiás intervenciók (ECT; nagy dózisú intravénás gyógyszerelés – antipszichotikum, benzodiazepin) kizárólag fekvőbeteg-osztályon, a megfelelő aneszteziológiai-intenzív háttér gyors elérhetősége (szükség esetén már a sürgősségi ellátás során, a kórházba szállítás kapcsán) – és természetesen a jogi előírások betartása* – mellett végezhető. A betegnek az osztályról való elbocsátása után, a remisszió eléréséig történő további kezelése és gondozása ambuláns feladat, ami történhet az osztályhoz kapcsolódó szakambulancián, pszichiátriai gondozóintézetben, illetve a pszichiáter szak-

orvos javaslata alapján háziorvossal kooperálva a háziorvosi rendelőben, magánrendelőben.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A pszichiátriai kezelésbe vétel során (különösen, ha ez a beteg akarata ellenére történik) a beteget és hozzátartozóit fel kell világosítani a betegség és a kezelés lényegéről, illetve a kezelés elmaradásának lehetséges következményeiről (a konkrét helyzet adta lehetőségeknek megfelelő mértékben). A (közvetlen) veszélyeztető állapotban lévő beteg akarata ellenére történő kezelésbe vételkor (ún. „sürgősségi gyógykezelés” kapcsán) a beteget és hozzátartozóját a beteg jogairól, a 72 órán belül kötelezően megtartandó, független elmeszakértői vizsgálatról, illetve az ehhez kapcsolódó, a felvétel jogszerűségét vizsgáló ún. „bírói szemle” tényéről és a betegjogi képviselő elérhetőségéről informálni kell*. Amennyiben a beteg biztosan (vagy vélhetőleg) a legközelebbi hozzátartozói tudta nélkül kerül felvételre, akkor (már csak a heteroanamnézis beszerzése miatt is) a felvétel tényét – a felvevő osztály illetékes orvosának megítélése szerint – a hozzátartozóval közölni lehet.

A betegszervezetekkel történő egyeztetés eredményeként jelen irányelv szövegezésében különös hangsúlyt kapott a relapszusok korai figyelmeztető jeleinek hangsúlyozása és a hozzátartozók, illetve barátok szerepének kiemelése a betegség korai stádiumban történő felismerésében, továbbá a nem kellő betegségtudat és -belátás esetén – amennyiben szükséges – a beteg szándékainak megerősítése a megfelelő szakmai segítség igénybevételét illetően.

* A jogi háttér tekintetében lásd az aktuálisan hatályban lévő Egészségügyi Törvény (Eü.T.) idevágó részét (jelenleg ez az Eü.T. X. Fejezete, a „Pszichiátriai betegek gyógykezelése és gondozása” címmel) és a 60/2004. (VII. 6.) számú ESzCsM rendeletet (lásd még a VII./2.4. mellékletet!).

1.4. Egyéb feltételek

Az irányelv alkalmazását elősegítő tényező lehet az irányelv minél szélesebb körben való elérhetőségének biztosítása (pl. publikálása önálló formában vagy a gyakorló orvosok által a gyógyszerfelíráshoz gyakran használt – a gyógyszerek alkalmazási előíratát tartalmazó – zsebkönyvek mellékleteként). Az irányelv alkalmazásának gátló tényezője lehet az ország egyes részein közismerten kifejezett mértékűvé vált szakemberhiány, illetve az, hogy egyes hatóanyagok – amelyeket az USA-ban, illetve az EU egyes országokban törzskönyveztek a bipoláris betegség (bizonyos fázisainak) kezelésére (pl. asenapin, lurazidon) – hazánkban elérhetetlenek, míg más hatóanyagok (pl. paliperidon, elnyújtott hatású risperidon injekció), amelyek igazoltan hatékonyak a bipoláris betegség (bizonyos fázisainak) kezelésében, ugyan elérhetőek hazánkban, de nem bipoláris zavar indikációjában. Az alkalmazás további gátja a köztudatban sajnos még mindig jelen lévő – sőt az utóbbi néhány évben fokozódó – gyógyszer- és pszichiátriaellenesség, továbbá a pszichiátriai betegek és a pszichiáterek stigmatizációja.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. 32 tételes hipománia-tünetlista (HCL-32) (Angst, et al., 2005 alapján) (45).

Lásd részletesen a X. Melléklet fejezetben!

2.2. Táblázatok

1. táblázat: Egyes szomatikus, illetve laboratóriumi paraméterek és a gyógyszer szintek monitorozásának rendje bipoláris betegekben
2. táblázat: Bipoláris I betegség – a depressziós epizód kezelése
3. táblázat: Bipoláris II betegség – a depressziós epizód kezelése
4. táblázat: A mániás epizód kezelése
5. táblázat: Bipoláris I betegség – fenntartó kezelés

6. táblázat: Bipoláris II betegség – fenntartó kezelés
7. táblázat: A pszichiátriai gyógyszerelés kockázata a terhesség és a szoptatás időszakában
8. táblázat: A bipoláris betegség kezelésében használatos hangulatstabilizátorok, illetve atípusos antipszichotikumok szokványos napi terápiás dózisa és monoterápiában való alkalmazásuk hatékonysága.

2.3. Algoritmusok

1. ábra: A bipoláris I betegség depressziós epizódjának kezelési algoritmus
2. ábra: Az akut mániás epizód kezelési algoritmus

2.4. Egyéb dokumentumok

Az irányelv Ajánlás 17-es pontjával kapcsolatos jogszabályi háttér az alábbi törvények és rendeletek jelentik:

1. 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről, X. Fejezet: PSZICHIÁTRIAI BETEGEK GYÓGYKEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA. Elektronikus elérhetőség: net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99700154.TV#ljb515param

2. 60/2004. (VII. 6.) ESzCsM rendelet a pszichiátriai betegek intézeti felvételének és az ellátásuk során alkalmazható korlátozó intézkedések szabályairól. Elektronikus elérhetőség: net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0400060.ESC

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A megfelelő szakmai ellátás indikátorai egyedi és statisztikai szinten ragadhatók meg. Egyedi szinten a páciens állapotának javulását különböző pszichiátriai (objektív, tehát a vizsgáló által kitöltött) becslőskálákon, vagy a páciens által megválasztott ún. önkitöltő (szubjektív) kérdőíveken szokás rögzíteni, de inkább csak a különböző klinikai kutatások, illetve a gyógy-

szervizgálatok során. A mindennapi klinikai gyakorlatban ezek a módszerek (részben az időhiány miatt is) nem alkalmasak az ellátás színvonalának objektiválására, már csak azért sem, mert a páciens saját állapotának summás értékelése, valamint a hozzátartozók megítélése (romlott, változatlan, kicsit javult, sokat javult, teljesen tünetmentes) önmagában a legalkalmasabb és legautentikusabb vélemény. Csak egyedi elemzéssel lehet megállapítani azt is, hogy adekvát-e a terápia a csupán részlegesen vagy egyáltalán nem reagáló betegeknél. Statisztikailag megragadható szinten az osztályról elbocsátott páciensek adott időszakon (pl. 1 éven) belüli (depressziós, mániás vagy kevert epizódok miatti) rehospitalizációs rátája, a rapid ciklusú lefolyást mutató bipoláris páciensek aránya, az osztályról való elbocsátás után még hosszabb ideig (minimálisan 2 hónapig) betegállományban lévők aránya, az adott betegség miatti leszálalékolások aránya, illetve egy megadott időszak alatt a szuicid kísérletek és befejezett szuicídiumok aránya jelenthetik a megfelelő indikátorokat. Ambulánsan kezdett terápia esetén a betegállományon és a szuicid eseményeken kívül objektív mutató lehet még az is, hogy az ambuláns kezelésbe vételt követő bizonyos időn (pl. 2 hónapon) belül a páciensek hány százalékát kellett mégis osztályos kezelés céljából kórházba utalni, vagy a visszaesés miatt az ambuláns terápiát módosítani.

VIII. Az irányelv felülvizsgálatának terve

Az irányelv tervezett felülvizsgálata érvényességének lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A frissítés megkezdésére a Pszichiátriai Tagozat aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztő csoport minden tagját, illetve a Tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/eket. A fejlesztőcsoport vezetője (prof. dr. Rihmer Zoltán) folyamatosan követi, hogy az irányelv alapjául szolgáló külföldi szakmai irányelvek/releváns szakirodalmi források, illetve az irányelvben, a (közvetlen) veszélyeztető állapotú betegek ellátásával, illetve

az ún. „korlátozó intézkedésekkel” kapcsolatos jogszabályi háttér frissült-e, s ha igen, a változásokat összegyűjtve prezentálja azokat a fejlesztőcsoportnak, amely konszenzus alapján eldönti, hogy szükséges-e bármilyen mértékű hivatalos változtatás kezdeményezése az érvényességi idő lejárta előtt. (Ide kapcsolódóan jegezzük meg, hogy természetesen amennyiben a fent említett, az irányelv tartalmát érintő jogszabályi háttér változik, az annak hatályba lépésével – és nem annak a jelen irányelv frissített verziójába való átvezetésével és a frissített irányelv megjelenésével – válik kötelezően alkalmazandóvá minden érintett számára.) A változtatás mértékéről a fejlesztőcsoport konszenzus alapján dönt.

IX. A fejlesztés módszere

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A Pszichiátriai Szakmai Kollégium Tanácsadó Testülete 2013 februárjában, az előző, a bipoláris betegségek kezeléséről szóló protokoll vezető szerzőjét, *prof. dr. Rihmer Zoltánt* felkérte az új verzió elkészítésére, illetve a társszerzők személyére vonatkozó javaslat tételére. A fejlesztőcsoport által készített irányelv-tervezetek kezdetben a GYEMSZI (Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet), később az OBDK (Országos Betegjogi, Ellátottjogi, Gyermekjogi és Dokumentációs Központ) módszertani szakértőihez kerültek módszertani értékelés céljából. Az irányelv-tervezeteket mindkét szervezet szakértői minimális mértékben (leginkább formai és módszertani szempontok alapján) átdolgozták.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Prof. dr. Rihmer Zoltán a protokoll előző verziójának megjelenése óta a szakirodalmat folyamatosan figyeli és gyűjti, illetve a jelen verzió elkészítéséhez további, célzott irodalomkuta-

tást végzett *dr. Szekeres György, dr. Pestality Péter* és *dr. Döme Péter*. A célzott irodalomkutatáshoz a PubMed adatbázist használtuk (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). A következő keresőszavakat, illetve ezek kombinációt alkalmaztuk a keresésnél: „bipolar disorder”; „mania”; „bipolar depression”; „hypomania”; „treatment”; „guideline”. A célzott irodalomkeresést az előző irányelv megjelenésének időpontja (2006) és 2013. 06. 15. közötti időszakban megjelent, elsősorban angol nyelvű szakirodalomra szűkítettük le. A felhasznált, 2006 előtt publikált irodalmi forrásokat az irányelv előző verziójából vettük át.

A jelen szakmai irányelv elkészítéséhez az I. fejezetben említett külföldi irányelveket és az összes egyéb idézett szakirodalmat használtuk fel, mert ezek kompetens szintézisével a hazai ellátási gyakorlatban jól használható, a témát teljességében lefedő irányelv készíthető.

A IV/3. fejezetben bemutatott bizonyítékbesorolást a 2013-as CANMAT bizonyíték-értelmezése alapján, módosítás nélkül vettük át. Azokon a szöveghelyeken, ahol külön nem jeleltük az evidenciaszinteket, a fejlesztőcsoport szakértői véleményén és klinikai tapasztalatán alapul az adott állítás. Az ajánlásokat alátámasztó bizonyítékokat az ajánlások szakmai részletezésénél tárgyaljuk.

3. Ajánlások kialakításának módszere

Az irányelv nyolc nemzetközi irányelv ajánlásának adaptációjával és további releváns szakirodalmi adatok alapján készült. A felhasznált irányelvekben és egyéb szakirodalmi forrásokban található információk és ajánlások egységesítése (harmonizálása) a fejlesztőcsoporton belüli konszenzusos döntések végeredménye. A szövegben az információ forrását minden esetben megjelöltük. A CANMAT irányelv ajánlásainak rangsorolása az abból átvett besorolás szerint történt, a meghatározó ajánlásokat a fejlesztőcsoport erős vagy feltételes kategóriákba sorolta. Általában minél magasabb szintű a bizonyíték, annál valószínűbb az „erős ajánlás” megfogalmazásának lehetősége, de az ajánlás erősségének meghatározását jelentő döntést egyéb faktorok (pl. az ajánlás hazai alkalmazhatósága) is befolyásolták. Azokon a szöveghelyeken, ahol külön kiemeléssel nem szerepelnek ajánlások, az állítások fontosságát, illetve betartásuk kötelezőségét a szóhasználat fejezi ki.

X. Melléklet

A bipoláris betegség diagnózisát segítő kérdőív, a 32 tételes hipománia-tünetlista (HCL-32) (*Angst et al.* 2005. alapján) (45). Ha a kérdőív 3. fejezetében feltett 32 kérdésre adott „igen” válaszok száma 14 vagy több, a bipolaritás fennállta igazoltnak tekinthető.

Kor: év, Nem:

ENERGIA, AKTIVITÁS, HANGULAT

Hangulatingadozások olykor, mindenkinél előfordulnak. Egyszer az ember jókedvű, feldobott, míg máskor rosszkedvű, nyomott. Ezek az ingadozások mindenkinél máshogy jelennek meg. A kérdőív célja, hogy a hangulatingadozások során megjelenő feldobottság mértékét és jellemzőit vizsgálja.

218

1. Először is: **hogyan érzi Ön magát ma, megszokott állapotához képest?** *(Kérjük csak EGY választ jelöljön)*

- sokkal rosszabbul, mint általában
- rosszabbul, mint általában
- kicsit rosszabbul, mint általában
- úgy, mint általában, nem jobban és nem rosszabbul
- egy kicsit jobban, mint általában
- jobban, mint általában
- sokkal jobban, mint általában

2. **Hogyan érzi magát általában másokhoz képest?**

Kérjük, hogy mai hangulatától függetlenül jelölje meg az Önre leginkább jellemző választ aszerint, hogy általában hogyan érzi magát másokhoz képest.

Másokhoz képest aktivitásom, energiám, hangulatom... (Kérjük csak EGY választ jelöljön)

- mindig eléggé stabil és egyenletes
- általában jobb
- általában rosszabb
- a feldobott, illetve nyomott szakaszok váltakozása általában jellemző

3. **Kérjük, próbáljon visszaemlékezni egy olyan időszakra, amikor feldobott állapotban volt.**

Hogyan érezte magát? Kérjük minden kérdésre erre az időszakra vonatkozóan válaszoljon, mostani állapotától függetlenül.

<i>Ebben az állapotban</i>	<i>Igen</i>	<i>Nem</i>
1. Kevesebb alvásra van szükségem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Energikusabbnak és aktívabbnak érzem magam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Nagyobb az önbizalmam, magabiztosabb vagyok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Jobban élvezem a munkám.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Jobban keresem mások társaságát (többet telefonálok vagy szórakozom).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Szívesebben és gyakrabban utazom.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Gyorsabban vezetek, illetve vezetés közben több kockázatot vállalok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Több/túl sok pénzt költök.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Több kockázatot vállalok a mindennapjaimban (munka / kikapcsolódás).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Fizikailag aktívabb vagyok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Több programot, elfoglaltságot, feladatot tervezek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Több ötletem van / kreatívabb vagyok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Kevésbé vagyok féltékeny vagy gátlásos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Szívesebb és extravagánsabb a ruhám / sminkem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Szívesebben és gyakrabban találkozom másokkal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Jobban érdekel a szex és/vagy szexuális vágyam fokozott.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Többet flörtölök/szexuálisan aktívabb vagyok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Többet beszélek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Gyorsabban gondolkodom.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Többet viccelődöm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<i>Igen</i>	<i>Nem</i>
21. Könnyebben terelődik el a figyelmem, szórakozottabb vagyok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Számos új dologba kezdek bele.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. A gondolataim témáról témára cikáznak.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Gyorsabban/könnyebben csinálom a dolgaimat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Türelmetlenebb vagyok/hamarabb leszek irritált.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Mások számára könnyen kimerítő/irritáló lehetek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Többször bonyolodom vitába.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Jobb a kedvem/optimistább vagyok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Több kávét iszom.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Többet dohányzom.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Több alkoholt fogyasztok.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Több szert szedek (nyugtatók, szorongásoldók, stimulánsok...).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. A fentebbi kérdések, amelyek a feldobott időszakokra vonatkoznak, milyen gyakran jellemzőek Önre...

(Kérjük csak EGY választ jelöljön)

- Néha Ha ez a válasza, akkor kérjük, válaszolja meg az 5-9 kérdéseket.
 Legtöbbször, általában Ha ez a válasza, akkor csak az 5-6 kérdést válaszolja meg.
 Sose volt ilyen feldobott időszakom Ha ez a válasza, hagyja abba a kérdőív kitöltését.

5. A feldobott időszakok hatása életének különböző területeire

	<i>pozitív és negatív</i>	<i>pozitív</i>	<i>negatív</i>	<i>nincs hatással</i>
Családi élet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szociális élet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Munka:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szabadidő:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Más emberek reakciója és véleménye az Ön feldobott időszakairól:

Az Önhez közel álló emberek hogyan reagálnak ezekre, illetve hogyan kommentálják az ilyen időszakokat?
(Kérjük csak EGY választ jelöljön)

- pozitívan (bátorítóan és/vagy támogatóan)
 semleges
 negatívan (aggódva, mérgesen, irritáltan és/vagy kritikusan)
 pozitívan és negatívan egyaránt
 sehogyan sem

7. Átlagosan mennyi ideig tart Önnél egy feldobott periódus? *(Kérjük csak EGY választ jelöljön)*

- 1 napig vagy kevesebb ideig
 2-3 napig
 4-7 napig
 1 hétnél hosszabb ideig
 1 hónapnál hosszabb ideig
 nem tudom megítélni/nem tudom

8. Az elmúlt 12 hónapban volt ilyen feldobott időszaka?

- Igen Nem

9. Ha igen, kérjük becsülje meg, hogy az elmúlt 12 hónap során hány napon át volt ilyen feldobott állapotban:

Összesen körülbelül: nap

Fordította: Dr. Rihmer Annamária, Dr. Seregi Krisztina, Dr. Gonda Xénia, Dr. Rihmer Zoltán

Irodalom

1. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Pszichiátriai Szakmai Kollégium. Bipoláris betegségek. Egészségügyi Közlöny https://kollegium.gyemszi.hu/conf/upload/oldiranyelvek/PSZICH_Bipoláris_betegsegek_mod0_v0.pdf
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2006). The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. Clinical Guideline 38. www.nice.org.uk
3. YATHAM LN, KENNEDY SH, PARIKH SV 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;15:1–44.
4. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2002;159(Suppl. 1):1–50.
5. GRUNZE H, KASPER S, GOODWIN G ET AL: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of bipolar disorders, Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:115–124.
6. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM ET AL: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154–219.
7. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM ET AL: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85–116.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Bipolar affective disorder (SIGN Guideline No 82) 2005 <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign82.pdf>
9. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM ET AL: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:81–109.
10. WOODS SW: The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 13):38–41.
11. SZÁDÓCZKY E, PAPP Z, VITRAI J, FÜREDI J: A hangulat- és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil* 2000;141:17–22.
12. RIHMER Z, ANGST J: Epidemiology of bipolar disorder. In: Kasper S, Hirschfeld RMA (Eds.). *Handbook of Bipolar Disorder*. New York: Marcel Dekker; 2005; 21–35.
13. RIHMER Z, ANGST J: Mood disorders – Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds.): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2009; 1645–1653.
14. GOODWIN FK, JAMISON KR: Manic-Depressive Illness. Bipolar disorders and recurrent depression. New York: Oxford University Press; 2007.
15. ZIMMERMANN P, BRÜCKL T, NOCON A ET AL: Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1341–1352.
16. ANGST J, CUI L, SWENDSEN J ET AL: Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 2010;167:1194–1201.
17. AKISKAL HS: Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: A review. In: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (eds.): *Bipolar Disorder*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry. Chichester: John Wiley and Sons; 2002; 1–52.
18. GROF P: Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: Monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 5):53–61.
19. RIHMER Z, SZEKERES GY, DÓME P: Bipoláris és kapcsolódó zavarok. In: *A Pszichiátria Magyar Kézikönyve*, 5. átdolgozott, bővített kiadás (Szerk.: Fűredi J. és Németh A), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2015;256–265.
20. MAINA G, SALVI V, VITALUCCI A ET AL: Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;110:149–155.
21. LINEBERRY TW, ALLEN JD, MASH J, GALARDY CW: Population-base prevalence of smoking in psychiatric inpatients: A focus on acute suicide risk and major diagnostic groups. *Compr Psychiatry* 2009;50:526–532.
22. BALDESSARINI RJ, BOLZANI L, CRUZ N ET AL: Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord* 2010;121:143–146.
23. World Health Organization. *Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Description and Diagnostic Guidelines*. WHO, Geneva. 1992.
24. BÁNKI CM, NÉMETH A: Klasszifikációs rendszerek. In: *A Pszichiátria Magyar Kézikönyve*, 5. átdolgozott, bővített kiadás (Szerk.: Fűredi J. és Németh A), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2015, 196–203.
25. GHAEMI NS, BOIMAN EE, GOODWIN F: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804–808.
26. GOLDBERG JF, ERNST CL: Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:985–991.
27. GRUNZE H, KASPER S, GOODWIN G ET AL: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:5–13.
28. RIHMER Z, KISS K: Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002;4(Suppl. 1):21–25.
29. GOODWIN GM: For the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations for the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17:149–173.
30. GONZALEZ-PINTO A, GONZALEZ C, ENJUTO S ET AL: Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: An update. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:83–90.
31. JONES S: Psychotherapy of bipolar disorder: A review. *J Affect Disord* 2004;80:101–114.
32. SHARMA V, KHAN M, SMITH A: A closer look at treatment resistant depression: Is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005;84:251–257.
33. TOHEN M, VIETA E, CALABRESE J ET AL: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079–1188.
34. THASE ME, MACFADDEN W, WEISLER RH ET AL: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression. A double-blind, placebo controlled study (The BOLDER II Study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600–609.
35. ALTAMURA AC, MUNDO E, DELL'OSSO B ET AL: Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of bipolar disorder: A 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008;110:135–141.
36. FOUNTOULAKIS KN, VIETA E: Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:999–1029.
37. SUPPET T, VIETA E, LIU S ET AL: Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: Results from North American Study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (Trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166:476–488.
38. YATHAM LM, KENNEDY SH, SCHAFFER A 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 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225–255.
39. NIVOLI AMA, COLOM F, MURRU A ET AL: New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2011;129:14–26.

40. VIETA E, VALENTÍ M:
Pharmacological Management of Bipolar Depression: Acute Treatment, Maintenance, and Prophylaxis. *CNS Drugs* 2013;27:515–529.
41. FOUNTOULAKIS KN, KONTIS D, GONDA X ET AL:
Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:1015–1026.
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington, D.C., American Psychiatric Publishing; 2013.
43. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ ET AL:
The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530–537.
44. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ ET AL:
A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261–269.
45. ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F ET AL:
HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 2005;88:217–233.
46. RÓZSA S, RIHMER A, KŐ N ET AL:
Az affektív temperamentum: A TEMPS-A kérdőívvel szerzett hazai tapasztalatok. *Psychiatr Hung* 2006;21:147–160.
47. GOTO S, TERAU T, HOAKI N, WANG Y:
Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: A supportive evidence for bipolar II 1/2 and IV. *J Affect Disord* 2011;129:34–38.
48. GEDDES JR, MIKLOWITZ DJ:
Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1672–1682.
49. GITLIN M, FRYE MA:
Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2012;14(Suppl 2):51–65.
50. RIHMER Z, SZEKERES GY, DÓME P:
Hangulatstabilizátorok. In.: *A Pszichiátria Magyar Kézikönyve*, 5. átdolgozott, bővített kiadás (Szerk.: Füredi J. és Németh A), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2015, 52–59.
51. AHMED SN, SIDDIQI ZA:
Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15:156–164.
52. BEACH SR, CELANO CM, NOSEWORTHY PA ET AL:
QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013;54:1–13.
53. WENZEL-SEIFERT K, WITTMANN M, HAEN E:
QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:687–693.
54. NG F, MAMMEN OK, WILTING I ET AL:
The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009;11:559–595.
55. BOTTLENDER R, SATO T, KLEINDIENST N ET AL:
Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004;78:149–152.
56. BENAZZI F:
How could antidepressants worsen unipolar depression? *Psychother Psychosom* 2003;72:107–108.
57. BENAZZI F:
Suicidal ideation and depressive mixed states. *Psychother Psychosom* 2005;74:61–62.
58. BENAZZI F, KOUKOPOULOS A, AKISKAL HS:
Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry* 2004;19:85–90.
59. AKISKAL HS, BENAZZI F, PERUGI G, RIHMER Z:
Agitated „unipolar” depression re-conceptualized as a bipolar mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005;85:245–258.
60. MONTGOMERY SA, SCHATZBERG AF, GUELFU JD ET AL:
Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl. 1):39–56.
61. BOTTLENDER R, RUDOLF D, STRAUSS A, MÖLLER HJ:
Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001;63:79–83.
62. RIHMER Z, AKISKAL HS:
Do antidepressants (h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006;94:3–13.
63. PACCHIAROTTI I, BOND DJ, BALDESSARINI RJ ET AL:
The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170:1249–1262.
64. RIHMER Z, GONDA X:
Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2398–2403.
65. BENAZZI F:
Major depressive disorder with anger: A bipolar spectrum trait? *Psychother Psychosom* 2003;72:300–306.
66. PERLIS RH, SMOLLER JW, FAVA M ET AL:
The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;79:291–295.
67. KENT L, CRADDOCK N:
Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003;73:211–221.
68. KÖCHMAN FJ, HANTOUCHE EG, FERRARI P ET AL:
Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;85:181–189.
69. DANIELYAN A, PATHAK S, KOWATCH RA ET AL:
Clinical characteristics of bipolar disorder in very young children. *J Affect Disord* 2007;97:51–59.
70. BIEDERMAN J, PETTY CR, BYRNE D ET AL:
Risk for switch from unipolar to bipolar disorder in youth with ADHD: A long-term prospective study. *J Affect Disord* 2009;119:16–21.
71. RYBAKOWSKI JK, DEMBINSKA D, KLIWICKI S, AKISKAL KK, AKISKAL HH:
TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013;145:187–189.
72. RIHMER Z, DOME P, GONDA X:
Antidepressant Response and Subthreshold Bipolarity in “Unipolar” Major Depressive Disorder. Implications for Practice and Drug Research. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:449–452.
73. KETTER TA, WANG PW, NOWAKOWSKA C, MARSCH WK:
New medication treatment options for bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2004; (Suppl. 422):18–33.
74. BERK M, DODD S:
Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Drugs* 2005;65: 257–269.
75. GHAEMI SN, KO JK, GOODWIN FK:
„Cade’s Disease” and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125–134.
76. KOVÁCS, G, BUJDOSÓ Z, MAGYAR I:
A lítium elhagyásának hatása maniaco-depresszív betegeknek. *Ideggyógy Sz* 1987;40:104–108.
77. AHRENS B, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B:
Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001;34:132–136.
78. WINSBERG ME, DEGOLIA SG, STRONG CM, KETTER TA:
Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II patients. *J Affect Disord* 2001;67:207–212.
79. KECK PE JR, MCELROY S:
Redefining mood stabilization. *J Affect Disord* 2003;73:163–169.
80. YATHAM LM:
Newer anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (Suppl. 10):28–35.
81. GEDDES JR, CALABRESE JR, GOODWIN GM:
Lamotrigine for treatment of bipolar depression: Independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4–9.
82. INOUE T, ABEKAWA T, NAKAGAWA S ET AL:
Long-term naturalistic follow-up of lithium augmentation: Relevance to bipolarity. *J Affect Disord* 2011;129:64–67.
83. BAUER M, RITTER P, GRUNZE H, PFENNIG A:
Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14 (Suppl 2):37–50.
84. YATHAM LN, KENNEDY SH, O’DONOVAN C ET AL:
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for

the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl 3):5–69.

85. TOHEN M, KATAGIRI H, FUJIKOSHI S, KANBA S:
Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: A pooled analysis of controlled studies. *J Affect Disord* 2013;149:196–201.

86. KEMP DE, GANOCY SJ, BRECHER M ET AL:
Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord* 2011;130:171–179.

87. GHAEMI NS, ROSENQUIST KJ, KO JY ET AL:
Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:163–165.

88. GHAEMI NS, WINGO AP, FILKOWSKI MA, BALDESSARINI RJ:
Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: Meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:347–356.

89. ALTSZULER L, SUPPES T, BLACK D ET AL:
Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003;160:1252–1256.

90. RYBAKOWSKI J, SUWALSKA A, LOJKO D ET AL:
Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: Results from the Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007;40:153–158.

91. WOO YS, CHAE J-H, JUN T-Y ET AL:
The bipolar diathesis of treatment-resistant major depressive disorder. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2008;12:142–146.

92. SUPPES T:
Is there a role for antidepressants in treatment of bipolar II depression? *Am J Psychiatry* 2010;167:738–740.

93. HENRY C, SORBARA F, LACOSTE J ET AL:
Antidepressant-induced mania in bipolar patients: Identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:249–255.

94. GIJSMAN HJ, GEDDES JR, RENDELL JM ET AL:
Antidepressant for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537–1547.

95. MCGIRR A, VAHRINGER PA, GHAEMI SN ET AL:
Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry*, 2016; 3: 1138–1146.

96. YILDIZ A, SACHS GS:
Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003;64:814–818.

97. HADJIPAVLOU G, MOK H, YATHAM LN:
Pharmacotherapy of bipolar II disorder: A critical review of current evidence. *Bipolar Disord* 2004;6:14–25.

98. BALDESSARINI RJ, TONDO L, DAVIS P ET AL:
Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625–639.

99. SONDERGARD L, LOPEZ AG, ANDERSEN PK ET AL:
Mood stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. *Bipolar Disord* 2008;10:87–94.

100. YEREVANIAN BI, CHOI YM:
Impact of psychotropic drugs on suicide and suicidal behaviors. *Bipolar Disord* 2013;15:594–621.

101. BEASLEY CM, DORNSEIF BE, BOSMOWORTH JC ET AL:
Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991;303:685–692.

102. MONTGOMERY SA, DUNNER DL, DUNBAR GC:
Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:5–13.

103. ZISOK S, TRIVEDI MH, WARDEN D ET AL:
Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: An examination of citalopram in the STAR*D study. *J Affect Disord* 2009;117:63–73.

104. KAHN A, KAHN S, KOLTS R ET AL:
Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo. Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790–792.

105. FAEDDA GL, BALDESSARINI RJ, GLOVINSKY IP ET AL:
Treatment-emergent mania in pediatric bipolar disorder: A retrospective case review. *J Affect Disord* 2004;82:149–158.

106. REEVES RR, LADNER ME:
Antidepressant-induced suicidality: An update. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:227–234.

107. STÜBNER S, GROHMANN R, VON STALENDORFF I ET AL:
Suicidality as a rare adverse event of antidepressant medication: Report from the AMPS multicenter drug safety surveillance. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1293–310.

108. MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, LEVITZKA U:
Lithium reduces pathological aggression and suicidality. *Neuropsychobiology* 2010;62:43–49.

109. CURTIN F, SCHULTZ P:
Clonazepam and lorazepam in acute mania: A Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord* 2004;78:201–208.

110. ERTUGRUL A, MELTZER HY:
Antipsychotic drugs in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:277–284.

111. KECK PE JR, VERSIANI M, POTKIN S ET AL:
Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: A three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2004;160:741–748.

112. LYSSENG-WILLIAMSON KA, PERRY CM:
Aripiprazole in acute mania associated with bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2004;18:367–376.

113. PERLIS RH, WELGE JA, VORNIK LA ET AL:
Atypical antipsychotics in the treatment of mania: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:509–516.

114. SMITH LA, CORNELIUS V, WARNOCK A ET AL:
Acute bipolar mania: A systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:12–20.

115. BISHARA D, TAYLOR D:
Asenapine monotherapy in acute treatment of both schizophrenia and bipolar I disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:483–490.

116. VIETA E, ANGST J, REED C, BERTSH J, HARO JM, EMBLEM advisory board:
Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J Affect Disord* 2009;118:118–123.

117. GONZALEZ-PINTO A, LALAGUNA B, MOSQUERA JL ET AL:
Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord* 2001;66:247–253.

118. RIHMER Z, KISS HG, KECSKÉS I ET AL:
SSRI supplementation of antimanic medication in dysphoric mania: A case report. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:30–31.

119. KISS HG, RIHMER Z, KECSKÉS I ET AL:
Diszfóriás mániák: Irodalmi összefoglalás és esetismertetések. *Psychiatr Hung* 1999;14:398–407.

120. FRANKS MA, MACRITCHIE KAN, MAHAMOOD T ET AL:
Bouncing back: Is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. *J Psychopharmacol* 2008;22:452–456.

121. GOODWIN GM, GEDDES JR:
Latest maintenance data on lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:51–55.

122. GROF P, DUFFY A, CAVAZZONI P ET AL:
Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2003;63:942–947.

123. GEDDES JR, BURGESS S, HAWTON K ET AL:
Long-term therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217–222.

124. KLEINDINEST N, SEVERUS WE, GREIL W:
Are serum lithium levels related to the polarity of recurrence in bipolar disorders? Evidence from a multicenter trial. *Curr Opin Psychiatry* 2007;22:125–131.

125. CALABRESE JR, VIETA E, SHELTON MD:
Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:57–66.

126. GOODWIN GM, BOWDEN CL, CALABRESE JR ET AL:
A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432–441.

127. GRUNZE H, KASPER S, GOODWIN G ET AL:
The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders,

- part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:120–135.
128. HARTONG EG, MOLEMAN P, HOOGDUIJN CAL ET AL: Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:144–151.
129. BALANCE: Investigators and Collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385–395.
130. TOHEN M, GREIL W, CALABRESE JR ET AL: Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: A 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281–1290.
131. TOHEN M, CALABRESE J, SACHS G ET AL: Randomized, placebo controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:247–256.
132. GIGANTE AD, LAFER B, YATHAM LN: Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2012;26:403–420.
133. YOUNG A, MCELROY S, OLAUSSON B ET AL: Quetiapine monotherapy up to 52 weeks in patients with bipolar depression: Continuation phase data from EMBOLDEN I and EMBOLDEN II. (Abstract). 21th ECNP Conference, 2008, Barcelona, Spain.
134. MACFADDEN W, ALPHS L, HASKINS JT ET AL: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord* 2009;11:827–839.
135. BOWDEN CL, VIETA E, ICE KS ET AL: Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:130–137.
136. AMSTERDAM JD, SHULTS J: Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with bipolar depressive episode? *J Affect Disord* 2009;115:234–240.
137. ZARATE CA JR, TOHEN M, BANOV MD ET AL: Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995;56:108–112.
138. VIETA E, PARRAMON G, PADRELL E ET AL: Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:335–340.
139. LANGOSCH JM, DRIELING T, BIEDERMANN NC ET AL: Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:555–560.
140. WU JC, KELSOE JR, SCHACHAT C ET AL: Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:298–301.
141. BENEDETTI F, ZANARDI R, COLOMBO C, SMERALDI E: Worsening of delusional depression after sleep deprivation: Case reports. *J Psychiatr Res* 1999;33:69–72.
142. RIHMER Z, PESTALITY P: A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczy E, Rihmer Z (szerk.): *Hangulatzavarok*. Budapest: Medicina, 2001; 320–353.
143. BURT T, LISANBY HS, SACKHEIM HA: Neuropsychiatric application of transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:73–103.
144. MICHAEL N, ERFURTH A: Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004;78:253–257.
145. LOO C, KATALINIC N, MITCHELL PB, GREENBERG B: Physical treatments for bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord* 2011;132:1–13.
146. MIKLOWITZ DJ: Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: State of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1408–1419.
147. PROUDFOOT J, DORAN J, MANICAVASAGAR V, PARKER G: The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2011;133:381–387.
148. STAFFORD N, COLOM F: Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013;442:11–18.
149. RAKOFSKY JJ, DUNLOP BW: Do alcohol use disorders destabilize the course of bipolar disorder? *J Affect Disord* 2013;145:1–10.
150. KENNESON A, FUNDERBURK JS, MAISTO SA: Risk factors for secondary substance use disorders in people with childhood and adolescent-onset bipolar disorder: opportunities for prevention. *Compr Psychiatry* 2013;54:439–446.
151. REINARES M, SÁNCHEZ-MORENO J, FOUNTOULAKIS KN: Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *J Affect Disord* 2014;156:46–55.
152. MURRAY G, HARVEY A: Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:459–472.
153. KURIMAY T, FENYVES T, PELIKÁN A, FÜREDI J: Család- és párterápiák. In: Füredi J, Németh A (szerk.): *A pszichiátria magyar kézikönyve, III. kiadás*. Budapest: Medicina; 2015;606–617.
154. JOHNSON L, LUNDSTRÖM O, ABERG-WISTEDT A MATHÉ AA: Social support in bipolar disorder: Its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord* 2003;5:129–137.
155. LAM DH, WATKINS ER, HAYWARD P ET AL: A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:145–152.
156. MIKLOWITZ DJ, SCOTT J: Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord* 2009;11(Suppl 2):110–122.
157. MIKLOWITZ DJ, SCHNECK CD, SINGH MK ET AL: Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:121–131.
158. TORRENT C, DEL MAR BONNIN C, MARTÍNEZ-ARÁN A ET AL: Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2013;170:852–859.
159. SAJATOVIC M, CHEN P: Geriatric bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2011;34:319–333.
160. ROSS LE, GRIGORIADIS S, MAMISASHVILI I ET AL: Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013;70:436–443.
161. SZÁDÓCZKY E, NÉMETH A: Hangulatzavarok kezelése terhesség alatt. *Psychiatr Hung* 2002;17:259–272.
162. GENTILE S: Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:425–437.
163. KRISHNAMURTHY KB: Managing epilepsy during pregnancy: assessing risk and optimizing care. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:348–355.
164. TOMSON T, BATTINO D: Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009;27:993–1002.
165. SZÁDÓCZKY E, NÉMETH A: Hangulatzavarok kezelése a szoptatás időszakában. *Psychiatr Hung* 2002;17:273–286.
166. WEISSMAN AM, LEVY BT, HARTZ AJ ET AL: Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161:1066–1078.
167. MISRI S, KENDRICK K: Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: A review. *Can J Psychiatry* 2007;52:489–498.
168. RAVINDRAN AV, LAM RW, FILTEAU MJ ET AL: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorders in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl.): S54–S64.
169. VIGUERA AC, NONACS R, COHEN LS ET AL: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatr* 2000;157:179–184.

170. LEWINSOHN PM, KLEIN DN, SEELEY JR: Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord* 2000;2:281–293.
171. SCULLY PJ, OWENS JM, KINSELLA A, WADDINGTON JL: Dimensions of psychopathology in bipolar disorder versus other affective and non-affective psychoses among an epidemiologically complete population. *Bipolar Disord* 2002;4:43–44.
172. VERHULST FC, VAN DER ENDE J, FERDINAND RF, KASIUS MC: The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:329–336.
173. GOLDSTEIN BI, SASSI R, DILER RS: Pharmacologic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012;21:911–939.
174. COSGROVE VE, ROYBAL D, CHANG KD: Bipolar depression in pediatric populations: epidemiology and management. *Paediatr Drugs* 2013;15:83–91.
175. BIRMAHER B, AXELSON D, STROBER M ET AL: Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:175–183.
176. PARK RJ, GOODYER IM: Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9:147–161.
177. DILSAVER S, BENAZZI F, RIHMER Z ET AL: Gender, suicidality and bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2005;87:1–16.
178. USALA T, CLAVENNA A, ZUDDAS A ET AL: Randomized controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:62–73.
179. VAUGHAN B, KRATOCHVIL CJ: Pharmacotherapy of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012;21:941–955.
180. MILLER S, CHANG KD, KETTER TA: Bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in children and adolescents: evidence-based approach to diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 2013;74:628–629.
181. HENDERSON TA, HARTMAN K: Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics* 2004;114:895–896.
182. BAHALI K, UNERI OS, IPEK H: Atomoxetine-induced mania-like symptoms in an adolescent patient. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41:137–138.
183. DELBELLO MP, KOWATCH RA, ADLER CM ET AL: A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:305–313.
184. MCCLELLAN J, KOWATCH R, FINDLING RL: Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:107–125.
185. DOEY T: Aripiprazole in pediatric psychosis and bipolar disorder: a clinical review. *J Affect Disord* 2012;138(Suppl.):S15–21.
186. FINDLING RL, YOUNGSTROM EA, MCNAMARA NK ET AL: Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:57–63.
187. FINDLING RL, CORRELL CU, NYLAS M ET AL: Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2013;15:138–149.
188. YOUNGSTROM E, ZHAO J, MANKOSKI R ET AL: Clinical significance of treatment effects with aripiprazole versus placebo in a study of manic or mixed episodes associated with pediatric bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:72–79.
189. TOHEN M, KRUZHANOVSKY L, CARLSON G ET AL: Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164:1547–1556.
190. WOZNIAK J, MICK E, WAXMONSKY J ET AL: Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:539–545.
191. SCHULZ C, HAIGHT RJ: Safety of olanzapine use in adolescents. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:777–782.
192. PAVULURI MN, HENRY DB, FINDLING RL ET AL: Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:593–605.
193. HAAS M, DELBELLO MP, PANDINA G ET AL: Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009;11:687–700.
194. PATHAK S, FINDLING RL, EARLEY WR ET AL: Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e100–109.
195. BIEDERMAN J, MICK E, SPENCER T ET AL: A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:888–894.
196. FINDLING RL, CAQVUS I PAPANOPULOS E ET AL: Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013; 23: 545–557.
197. FRAGUAS D, CORRELL CU, MERCHÁN-NARANJO J ET AL: Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:621–645.
198. HAZELL P, JAIRAM R: Acute treatment of mania in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:264–270.
199. WHITTINGTON CJ, KENDALL T, FONAGY P ET AL: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341–1345.
200. POMERANTZ JM: Controversy over suicide risk in children and adolescents taking antidepressants: Lessons learned. *Drug Benefit Trends* 2004;16:526–528.
201. HETRICK SE, MCKENZIE JE, MERRY SN: The use of SSRIs in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:53–57.