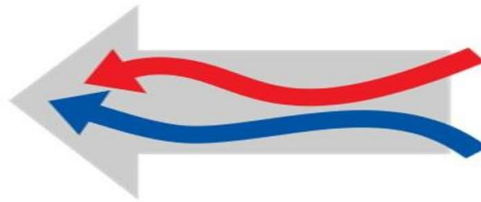


**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της
Διπολικής Διαταραχής**



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης
Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής
Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ευάγγελος Μ. Καραβέλας
Ψυχίατρος

Απόστολος Ι. Ιακωβίδης
Καθηγητής Ψυχιατρικής



Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Εκτεταμένη Περίληψη	4
Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων	5
1. Εισαγωγή.....	6
1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής	6
1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συνοσηρότητα	6
1.1.2 Επιδημιολογία.....	8
1.1.3 Πορεία/ Πρόγνωση	8
1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά κόστη.....	8
1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας	9
1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές.....	9
1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας.....	9
2. Μεθοδολογία.....	10
2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων	10
2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων	10
2.3. Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων	11
2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης.....	12
3.Αποτελέσματα	12
3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων	12
3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα	13
3.2.1 Γενικές κατευθύνσεις.....	13
3.2.2 Οξεία Μανία (Πίνακας 3).....	13
3.2.3 Οξεία Διπολική Κατάθλιψη (Πίνακας 4)	15

3.2.4 Θεραπεία Συντήρησης (Πίνακας 5)	16
3.3 Ασφάλεια - Ανοχή - Δασολογικό Εύρος	18
3.4 Ειδικές Περιπτώσεις	19
3.4.1. Μεικτά Επεισόδια	19
3.4.2. Υπομανία.....	19
3.4.3. Ταχείες Εναλλαγές Φάσεων (Rapid Cycling).....	19
3.4.4. Κυκλοθυμία.....	19
3.4.5. Κατάχρηση Ουσιών.....	20
3.4.6. Διαταραχές Προσωπικότητας.....	20
3.4.7. Εγκεφαλικά Σύνδρομα	20
3.4.8. Μεταβολικά Νοσήματα	20
3.4.9. Ιατρογενείς Αιτίες	20
3.4.10. Διπολική Διαταραχή και Εγκυμοσύνη	21
3.4.11 Διαγνωστική Αβεβαιότητα.....	21
3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων	21
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	22
4.1 Τελικά Συμπεράσματα.....	22
Βιβλιογραφία	23
ΠΙΝΑΚΕΣ	27

Περίληψη

Εισαγωγή. Το παρόν κείμενο αφορά κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και απευθύνονται σε Έλληνες ψυχιάτρους. Αποσκοπεί στην περιγραφή των διαθέσιμων βιολογικών και φαρμακευτικών θεραπειών που βασίζονται σε επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα, όπως αυτές μορφοποιήθηκαν στις πιο σύγχρονες και αξιόπιστες θεραπευτικές οδηγίες.

Μέθοδος. Έγινε έρευνα του MEDLINE και άλλων πηγών για τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες οδηγίες από διεθνείς οργανισμούς, επιλέχθηκαν αυτές που έχουν εκδοθεί από το 2010 μέχρι σήμερα και έγινε σύγκριση τους.

Αποτελέσματα. Γίνεται μια συνοπτική περιγραφή των φάσεων της ΔΔ και περιγράφονται περιληπτικά ειδικές περιπτώσεις. Γίνεται σύγκριση των χαρακτηριστικών των κατευθυντήριων οδηγιών που επιλέχθηκαν και παρουσιάζονται οι κοινοί τόποι κατά φάση της νόσου και βήμα της θεραπείας.

Συμπεράσματα. Παρά το γεγονός ότι κοινές κατευθύνσεις φαίνεται πως υπάρχουν παγκοσμίως στην αντιμετώπιση της Διπολικής Διαταραχής, διαπιστώθηκε πως υπάρχουν και σημαντικές διαφορές που έχουν να κάνουν όμως πέρα από τη διαφορετική αποτίμηση των ερευνητικών δεδομένων και με τον συνυπολογισμό ή όχι του οικονομικού κόστους και των πιθανών παρενεργειών.

Εκτεταμένη Περίληψη

Εισαγωγή. Το παρόν κείμενο αφορά κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και απευθύνονται σε Έλληνες ψυχιάτρους. Αποσκοπεί στην περιγραφή των διαθέσιμων βιολογικών και φαρμακευτικών θεραπειών που βασίζονται σε επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα, όπως αυτές μορφοποιήθηκαν στις πιο σύγχρονες και αξιόπιστες θεραπευτικές οδηγίες.

Μέθοδος. Έγινε αναζήτηση στο MEDLINE και άλλες πηγές για τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες οδηγίες από διεθνείς οργανισμούς και επιλέχθηκαν αυτές που έχουν εκδοθεί από το 2010 μέχρι σήμερα. Αυτές είναι οι CANMAT & ISBD (2013), NICE (2014) και WFSBP (2009-12). Έγινε σύγκριση αυτών με σκοπό να βρεθούν οι κοινοί τόποι και να παρουσιαστούν.

Αποτελέσματα. Από την αναζήτηση προέκυψαν 52 διεθνείς και εθνικές οδηγίες και επιπλέον οι κατευθυντήριες οδηγίες του NICE οι οποίες είναι δημοσιευμένες στην ιστοσελίδα του ινστιτούτου και βρίσκονται υπό έκδοση. Οι οδηγίες συμφωνούν ότι στη θεραπεία της οξείας μανίας ως πρώτη γραμμή αντιμετώπιση θέση έχουν τα άτυπα αντιψυχωτικά, το λίθιο και το βαλπροϊκό. Στην αντιμετώπιση της οξείας διπολικής κατάθλιψης συνιστώνται η λαμοτριγίνη, το λίθιο, η κουετιαπίνη και η ολανζαπίνη. Στην θεραπεία συντήρησης συνιστώνται το λίθιο, η αριπιπραζόλη, η κουετιαπίνη, η λαμοτριγίνη, το βαλπροϊκό οξύ και η ολανζαπίνη, αλλά οι παράγοντες αυτή έχουν διαφορετική αποτελεσματικότητα όσον αφορά την μανία ή την κατάθλιψη. Υπάρχουν αρκετές διαφορές στη στρατηγική αντιμετώπισης δεύτερης και τρίτης γραμμής καθώς και στην επιλογή μονοθεραπείας ή συνδυασμών φαρμάκων. Οι διαφορές προκύπτουν από τον διαφορετικό τρόπο προσέγγισης της κάθε ομάδας εργασίας. Το NICE θεωρεί το κόστος της θεραπείας πολύ σημαντικό για τις προτάσεις του, το CANMAT ταξινομεί σχεδόν κάθε ουσία που μπορεί να χορηγηθεί ενώ η WFSBP συνυπολογίζει τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων για τις προτάσεις της. Γενικά, εκτός από τις φαρμακευτικές ουσίες, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί να προσφέρει λύση σε ειδικές

περιπτώσεις της ΔΔ. Οι ψυχολογικές παρεμβάσεις έχουν ρόλο μάλλον επικουρικό και εφαρμογή κυρίως σε φάση ύφεσης και πάντα ως πρόσθετες επί της φαρμακευτικής αγωγής.

Συμπέρασμα: Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Διπολικής Διαταραχής είναι ένα μάλλον πολύπλοκο θέμα λόγω της ποικιλομορφίας της κλινικής εικόνας, της φύσης της διαταραχής και των περιορισμένων ερευνητικών δεδομένων για τις ειδικές περιπτώσεις. Ο θεραπευτικός σχεδιασμός προϋποθέτει καλή γνώση της διαταραχής και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της. Η έγκαιρη διάγνωση της είναι πρωτεύουσας σημασίας για τη σωστή λήψη αποφάσεων που αφορούν στην χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και είναι κρίσιμες για την πορεία και εξέλιξη του ασθενούς. Εξ' αιτίας της ιδιομορφίας της πάθησης η δική μας σύσταση είναι πως τουλάχιστον σε φάσεις επεισοδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται μόνο από καλά ενημερωμένο ψυχίατρο. Το παρόν κείμενο δεν προτείνει στον αναγνώστη να ακολουθήσει ή να υιοθετήσει κάποιες από τις υπάρχουσες ευρέως χρησιμοποιούμενες διεθνώς οδηγίες, αλλά παρουσιάζει συγκριτικά και κριτικά τις τρέχουσες απόψεις και κατευθύνσεις παγκοσμίως για τη θεραπεία της Διπολικής Διαταραχής. Κατά συνέπεια, η τελική επιλογή ανήκει στον κλινικό ψυχίατρο, μέσα στο πλαίσιο των οδηγιών που παρατίθενται. Υπάρχουν πολλά επιμέρους ζητήματα που αφορούν στη νόσο, τόσο διαγνωστικά όσο και φαρμακευτικά, όπου η συνεχιζόμενη έρευνα είναι απαραίτητη.

Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων

Οι συγγραφείς έχουν λάβει υποστήριξη από διάφορες φαρμακευτικές εταιρίες για την παρακολούθηση και συμμετοχή σε Ελληνικά και διεθνή συνέδρια. Επίσης έχουν συμμετάσχει ως ερευνητές σε αριθμό φαρμακευτικών κλινικών μελετών.

Ο Απόστολος Ι. Ιακωβίδης έχει λάβει αμοιβή για ομιλίες σε δορυφορικά συμπόσια.

Ο Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης έχει συμμετάσχει σε συμβουλευτικές επιτροπές διάφορων φαρμακευτικών εταιριών, έχει λάβει αμοιβή για ομιλίες σε δορυφορικά συμπόσια και έχει λάβει τρία ερευνητικά έργα από το Pfizer Foundation.

Ο Ευάγγελος Μ. Καραβέλας έχει λάβει χορηγία για ομιλίες σε συνέδρια από φαρμακευτικές εταιρίες και αμοιβή για ερευνητικό έργο.

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα – Συννοσηρότητα

Η παρούσα εργασία απευθύνεται στους Έλληνες Ψυχιάτρους θεωρώντας ότι κατέχουν τις απαραίτητες γνώσεις για τη διάγνωση της διαταραχής. Παρ' όλα αυτά, κρίθηκε σκόπιμο να αναφερθούμε έστω επιγραμματικά, στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της πριν καταγράψουμε τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της. Κλασικά, η Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) χαρακτηρίζεται από συναισθηματικά επεισόδια που μπορεί να είναι καταθλιπτικά, μανιακά ή μεικτά με εναλλαγή μεταξύ των επεισοδίων. Παραδοσιακά θεωρείται ότι υπάρχουν δύο πόλοι ο καταθλιπτικός και ο μανιακός, μεταξύ των οποίων κινείται το συναίσθημα του ασθενούς.

Καταθλιπτικό Επεισόδιο

Το καταθλιπτικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται κυρίως από καταθλιπτικό συναίσθημα και ανηδονία. Οι σκέψεις έχουν αρνητικό περιεχόμενο και είναι απαισιόδοξες (για τον εαυτό, τον κόσμο, το μέλλον) ενώ συμπτώματα αποπροσωποποίησης και αποπραγματοποίησης μπορεί να είναι παρόντα. Ευερεθιστότητα εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι και 75%(1). Ψυχωτικά συμπτώματα (παραληρητικός ιδεασμός συνήθως σύντονος με το συναίσθημα, ψευδαισθήσεις κυρίως ακουστικές) μπορεί να υπάρχουν, επίσης. Την εικόνα συμπληρώνουν ψυχοκινητικές διαταραχές (διέγερση ή επιβράδυνση), γνωστικές διαταραχές, διαταραχές ύπνου, διαταραχές της libido και παράπονα για σωματικούς πόνους χωρίς να υπάρχει σωματική πάθηση. Σε σοβαρού βαθμού καταθλιπτικό επεισόδιο, μπορεί να διαπιστωθεί αυτοκτονικός ιδεασμός, κατ' άλλους δε, ο αυτοκτονικός ιδεασμός μπορεί να υπάρχει σε όλη την πορεία της νόσου.

Μανιακό Επεισόδιο

Το μανιακό επεισόδιο, όταν εμφανιστεί, είναι αυτό που θέτει χωρίς αμφιβολία τη διάγνωση. Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει αυξημένο/ανεβασμένο συναίσθημα και ευερεθιστότητα, περίσσεια ενέργειας, υπερπαραγωγή ιδεών, ψυχοκινητική επιτάχυνση, παρορμητικότητα και ιδέες μεγαλείου. Το συναίσθημα χαρακτηρίζεται από υπερενθουσιασμό, ευφορία, γέλια ενώ τα λογοπαίγνια και οι έντονες χειρονομίες είναι συχνά παρόντα (2). Η λογόρροια και η πίεση λόγου είναι χαρακτηριστικές και παρούσες μέχρι και στο 100% των ασθενών (3-6). Η αίσθηση της απόλυτης υγείας και της ατελείωτης ενέργειας οδηγεί τους ασθενείς στην ταυτόχρονη έναρξη πολλών δραστηριοτήτων χωρίς να τις ολοκληρώνουν. Το περιεχόμενο των σκέψεων είναι υπεραισιόδοξο, με υψηλή αυτοπεποίθηση, ενώ συχνά οι ασθενείς έχουν την πεποίθηση ότι επιτυγχάνουν ιδιαίτερης σημασίας επιτεύγματα. Χαρακτηριστική είναι η φυγή ιδεών. Η άρση των αναστολών μπορεί να οδηγήσει σε συμπεριφορές που φέρνουν σε δύσκολη θέση τους οικείους, ενώ η υπεσεξουαλικότητα που χαρακτηρίζει τους ασθενείς οδηγεί πολλές φορές σε νόσηση από σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες. Συχνά είναι επίσης, τα οικονομικά προβλήματα που προκύπτουν είτε από αναίτια έξοδα είτε από άστοχες επενδύσεις και δάνεια. Τα ψυχωτικά συμπτώματα δεν είναι σπάνια και έχουν να κάνουν με παρανοϊκές ιδέες, ιδέες μεγαλείου και ιδιαίτερων ικανοτήτων, καθώς και με ακουστικές ψευδαισθήσεις σύντομες με το συναίσθημα.

Υπομανιακό Επεισόδιο

Το υπομανιακό επεισόδιο έχει τα ίδια χαρακτηριστικά με το μανιακό σε μικρότερη διάρκεια και ένταση, γεγονός που συνήθως δεν προκαλεί τις κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις της οξείας μανίας. Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση της λειτουργικότητας. Σε βάθος χρόνου όμως, κυρίως λόγω διαταραχών κρίσης, μπορούν τα επανειλημμένα επεισόδια να οδηγήσουν σε κάποιου βαθμού έκπτωση της λειτουργικότητας.

Μεικτό Επεισόδιο

Αν και ο ορισμός της Διπολικής Διαταραχής προϋποθέτει δύο διαφορετικούς τύπους συναισθηματικών επεισοδίων, φαίνεται πως απόλυτα ξεκάθαρο μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο είναι μάλλον σπάνιο. Σε ποσοστό πάνω από 70% οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα και του αντίθετου πόλου χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για το αντίθετο επεισόδιο (7). Αν και υπάρχουν διαφωνίες για τον αριθμό των κριτηρίων που πρέπει να πληρούνται για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο μεικτό, η ταυτόχρονη παρουσία συμπτωμάτων και των δύο πόλων χωρίς ξεκάθαρη επικράτηση του ενός, είναι ο ευρέως αποδεκτός ορισμός του.

Η Διπολική Διαταραχή ταξινομείται από το ICD-10 (International Classification of Diseases-10) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) (8) υπό την κωδικοποίηση F31.0 έως F31.9 ως εξής: F31.0 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο υπομανιακό, F31.1 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο μανιακό χωρίς ψυχωτικά συμπτώματα, F31.2 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο μανιακό με ψυχωτικά συμπτώματα, F31.3 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο ήπιας ή μέτριας κατάθλιψης, F31.4 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο βαριάς κατάθλιψης χωρίς ψυχωτικά συμπτώματα, F31.5 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο βαριάς κατάθλιψης με ψυχωτικά συμπτώματα, F31.6 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, παρόν επεισόδιο μικτό, F31.7 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, σε ύφεση κατά την παρούσα φάση, F31.8 Άλλες διπολικές συναισθηματικές διαταραχές και F31.9 Διπολική συναισθηματική διαταραχή, μη καθορισμένη.

Αντίστοιχα η τελευταία έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA) του DSM-5, το 2013 (9), ταξινομεί τη Διπολική Διαταραχή σε ανεξάρτητο κεφάλαιο από τη μονοπολική κατάθλιψη και καταργεί το γενικό κεφάλαιο των Διαταραχών της διάθεσης. Η παρούσα κατάταξη του DSM-5 έχει ως εξής: Διπολική Διαταραχή I, με ιστορικό ενός καταθλιπτικού και ενός μανιακού/μεικτού επεισοδίου τουλάχιστον και κωδικοποίηση από 296.41 έως 296.7 ανάλογα με τη βαρύτητα και τη συμπτωματολογία. Διπολική Διαταραχή II με ιστορικό ενός καταθλιπτικού και ενός υπομανιακού επεισοδίου τουλάχιστον, με κωδικοποίηση 296.89.

Το ICD-10 κωδικοποιεί το μανιακό επεισόδιο μόνο του (F30.0-F30.9), ενώ αμφότερα τα ταξινομικά συστήματα έχουν ξεχωριστή ταξινόμηση για το καταθλιπτικό επεισόδιο.

Συννοσηρότητα

Μελέτες στο γενικό πληθυσμό έδειξαν ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΔΔ πάσχουν από τουλάχιστον μία ακόμα ψυχική διαταραχή, ενώ τα δύο τρίτα περίπου αναφέρουν ότι η εμφάνιση της συννοσηρής κατάστασης προηγήθηκε της εμφάνισης της ΔΔ (10). Επιπλέον, πολλές μελέτες αναφέρουν ότι στη διάρκεια ζωής των διπολικών ασθενών σε ποσοστό 50-75% διαπιστώνεται η ύπαρξη και δεύτερης ψυχικής πάθησης (11-14). Η ψυχιατρική συννοσηρότητα φαίνεται να σχετίζεται με μια πιο περίπλοκη κλινική εικόνα, με νεαρή ηλικία έναρξης και δυσμενή πορεία και έκβαση, ενώ είναι συχνή η αυτοκτονικότητα και οι αυτοτραυματισμοί (13, 15, 16). Οι συχνότερες συννοσηρές καταστάσεις φαίνεται πως είναι οποιαδήποτε αγχώδης διαταραχή, η κατάχρηση ή εξάρτηση από ουσίες, οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, οι διαταραχές πρόσληψης τροφής και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) (17).

Συχνή είναι επίσης και η συννοσηρότητα με άλλες ιατρικές παθήσεις εκτός των ψυχιατρικών. Αναφέρεται πως οι ασθενείς με ΔΔ έχουν μέχρι τέσσερις φορές υψηλότερο κόστος υγειονομικής φροντίδας σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν κάποια ψυχική διαταραχή (18, 19). Οι συχνότερες παθήσεις, ανάλογα με το δείγμα, αφορούν το καρδιαγγειακό, το ενδοκρινολογικό και το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ και ο πόνος είναι πολύ συχνός (20-23). Αυξημένα είναι και τα ποσοστά λοιμωδών νοσημάτων (HCV, AIDS), σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (24).

1.1.2 Επιδημιολογία

Ο Π.Ο.Υ. το 2004 υπολόγισε ότι ο επιπολασμός της ΔΔ-I στη διάρκεια ζωής είναι 1% περίπου και αντίστοιχα είναι και τα ποσοστά της ΔΔ-II (25), ενώ αν συμπεριληφθούν όλες οι παθήσεις που εντάσσονται στο Διπολικό φάσμα (τμήμα της Μεταιχμιακής Διαταραχής Προσωπικότητας, υποουδικές περιπτώσεις κ.λ.π.) τα ποσοστά μπορεί να φτάσουν στο 5%. Ανάλογα με τη δομή της μελέτης, τη χώρα που διενεργήθηκε, τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και την ιδιότητα του ερευνητή (ψυχίατρος, ψυχολόγος, κοινωνικός λειτουργός κλπ), τα δεδομένα που προκύπτουν διαφέρουν. Σε μια πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στις Η.Π.Α. ο επιπολασμός εμφάνισης της ΔΔ-I στη διάρκεια ζωής υπολογίζεται στο 1% ενώ ο ετήσιος επιπολασμός είναι 0,6% (26). Όσο διευρύνονται τα κριτήρια, στην προσπάθεια να οριστεί το διπολικό φάσμα, τόσο ο επιπολασμός της ΔΔ αυξάνεται αλλά παράλληλα δημιουργούνται αμφισβητήσεις για την ορθή διάγνωση της νόσου. Γενικά φαίνεται πως επιπολασμός ζωής του φάσματος της ΔΔ κυμαίνεται από 3% έως και 8,3% (27-34). Στον πίνακα 1 φαίνονται συγκεντρωτικά τα επιδημιολογικά στοιχεία ανάλογα με τη μελέτη.

1.1.3 Πορεία/ Πρόγνωση

Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της ΔΔ, η κυρίαρχη πολικότητα, η εποχικότητα και η ταχεία εναλλαγή φάσεων, θα πρέπει να εκτιμηθούν παράλληλα καθώς διαφοροποιούν την πορεία και την πρόγνωση κατά περίπτωση (35). Αν και η ιδέα της κυρίαρχης πολικότητας υπήρχε από το 1963 (36), μόνο σχετικά πρόσφατα τέθηκε ως κριτήριο τα 2/3 των επεισοδίων να είναι του ενός πόλου για να μπορεί να γίνει η διάκριση (37). Ο ορισμός αυτός έγινε αποδεκτός από τη Διεθνή Εταιρεία της Διπολικής Διαταραχής (International Society of Bipolar Disorder-ISDB) ως παράγοντας πρόγνωσης και πορείας της νόσου (38). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν κυρίαρχη πολικότητα, είτε καταθλιπτική είτε μανιακή (39), ενώ στα δύο τρίτα αυτών η πολικότητα είναι καταθλιπτική (40). Η καταθλιπτική κυρίαρχη πολικότητα σχετίζεται με θεραπεία με Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ), μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι να τεθεί η διάγνωση, απόπειρες αυτοκτονίας, συννοσηρότητα, μικτά επεισόδια, παντρεμένους και είναι συχνότερη στις γυναίκες (41-43). Αντίθετα, η μανιακή κυρίαρχη πολικότητα σχετίζεται με νεαρότερη ηλικία έναρξης, με πρώτο επεισόδιο μανικό ή ψυχωτικό, με ψυχωτικά συμπτώματα, περισσότερες νοσηλείες, νευρογνωσιακά ελλείμματα, κατάχρηση ουσιών, υψηλότερο επίπεδο μόρφωσης και οικογενειακό ιστορικό (43-46).

Σε ό,τι αφορά την εποχικότητα, σε ποσοστό 15-50% οι ασθενείς με διπολική διαταραχή εμφανίζουν έξαρση της νόσου σχετιζόμενη με την εποχή (47-49). Έχουν περιγραφεί δύο υπότυποι: κατάθλιψη το φθινόπωρο και το χειμώνα με ή χωρίς μανία την άνοιξη και το καλοκαίρι και κατάθλιψη την άνοιξη και το καλοκαίρι με ή χωρίς μανία το φθινόπωρο και το χειμώνα (48). Φαίνεται πως η θερμοκρασία, η έκθεση στο ηλιακό φως, και η διάρκεια της ημέρας επηρεάζουν την έκφραση της νόσου, χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ημισφαιρίων και της τροπικής ζώνης (50).

Παρότι είχε περιγραφεί ήδη παλαιότερα, η πρώτη τυπικά αναφορά της ταχείας εναλλαγής φάσεων (rapid cycle) έγινε το 1974 και έθεσε ως όρο την ύπαρξη 4 ξεχωριστών επεισοδίων, καταθλιπτικό, μανιακό, υπομανιακό ή μεικτό, σε διάρκεια ενός έτους (51). Ακόμα και σήμερα αποτελεί μια ιδιαίτερα δύσκολη υποκατηγορία της ΔΔ καθώς οι φάσεις-κύκλοι μπορεί να εναλλάσσονται τόσο γρήγορα, μέσα σε εβδομάδες ή μήνες – κάποιες φορές ακόμα και μέσα σε μέρες, χωρίς να υπάρχει μεταξύ τους διακριτό διάστημα ύφεσης της νόσου. Αυτό κάνει την διάγνωση δύσκολη για τον μη εκπαιδευμένο κλινικό και δημιουργεί παράλληλα προβλήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση (52-54).

1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής - Αναπηρία - Υγειονομικά κόστη

Οι ακραίες συναισθηματικές εκδηλώσεις της Διπολικής Διαταραχής (ΔΔ) και παράλληλα, οι μεταβολές στην ενέργεια, τη βούληση, τα κίνητρα και την ψυχοκινητικότητα, την τοποθετούν ανάμεσα στις πιο αναπηριόγόνες ιατρικές παθήσεις με σοβαρή επίπτωση στη δημόσια υγεία, την

εργασία, την οικογένεια, στις διαπροσωπικές σχέσεις, στην εκπαίδευση και στην ποιότητα ζωής (55-60). Ήδη από το 1990 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) την περιέλαβε στις πρώτες δέκα παθήσεις που προκαλούν αναπηρία σε σχέση με τα Σταθμισμένα ως προς την Αναπηρία Χρόνια Ζωής (Disability Adjusted Life Years - DALY's) (61). Αναφέρεται ότι τουλάχιστον σε ένα τομέα της ζωής η αναπηρία εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι και 54% (62). Συνολικά, η ΔΔ σχετίζεται με χαμηλή λειτουργικότητα στον τομέα της εργασίας, της οικογένειας και της κοινωνικής ζωής η οποία δεν εμφανίζεται μόνο στη διάρκεια της οξείας φάσης των επεισοδίων (63). Η δυσλειτουργία στην εργασία φαίνεται πως αποτελεί τη βασική αναπηρία στους ασθενείς με ΔΔ, καθώς έχουν αυξημένη πιθανότητα να χάσουν ώρες ή και μέρες εργασίας, να λαμβάνουν αναπηρικά επιδόματα, να είναι ανασφάλιστοι ή να καλύπτονται από την Πρόνοια, να χάσουν τη δουλειά τους ή να εμπλακούν σε παράνομες και εγκληματικές ενέργειες (64). Οι αναπηρικές συντάξεις και τα προνοιακά επιδόματα, η ανάγκη νοσηλείας και λήψης φαρμακευτικής αγωγής, η συννοσηρότητα και η απώλεια εργασίας αυξάνουν το κόστος φροντίδας. Η αναφερόμενη ποιότητα ζωής των ασθενών ΔΔ φαίνεται πως σχετίζεται με τα συμπτώματα, καταθλιπτικά ή μανιακά, κάτι που κάνει δύσκολη την αντικειμενική εκτίμηση της. Γενικά, η υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, φαίνεται να συσχετίζεται με τα καταθλιπτικά συμπτώματα, αν και μάλλον η νευρογνωσιακή έκπτωση είναι υπεύθυνη για την αίσθηση χαμηλής ποιότητας ζωής που έχουν οι ασθενείς με ΔΔ (65)

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Διπολικής Διαταραχής είναι κατά βάση φαρμακευτική και η σύγχρονη ψυχοφαρμακολογία παρέχει πολλές τέτοιες επιλογές (52, 66-74). Η αντιμετώπιση συνήθως χωρίζεται σε τρεις τομείς, οι οποίοι αντιστοιχούν στις τρεις κύριες φάσεις της νόσου. Έτσι και η στρατηγική διαφέρει μεταξύ της θεραπείας ενός καταθλιπτικού επεισοδίου, ενός μανιακού και της φάσης συντήρησης στην οποία κατά κανόνα θεωρείται ότι η νόσος είναι σε ύφεση. Πέραν των φαρμακευτικών παραγόντων που προτείνονται, η ΗΣΘ συνεχίζει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τους περισσότερους οργανισμούς παγκοσμίως, που έχουν συντάξει θεραπευτικές οδηγίες. Έχουν προταθεί επιπλέον και ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της νόσου, οι οποίες όμως έχουν επικουρικό ρόλο και στοχεύουν στην καλύτερη επίγνωση της νόσου από τον πάσχοντα και στην εκπαίδευση για την καλύτερη κοινωνική προσαρμογή του (75-77). Στο δημόσιο σύστημα υγείας της χώρας, αυτό που παρέχεται κυρίως είναι η φαρμακευτική αγωγή ενώ οι διάφορες ψυχοθεραπευτικές και ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που αφορούν στη διαταραχή συνήθως δεν προσφέρονται.

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Στη Μ. Βρετανία το 2004 ρωτήθηκαν οι ίδιοι οι ασθενείς με ΔΔ, αναδεικνύοντας τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν (78). Αυτά που ξεχώρισαν ήταν η έλλειψη ενημέρωσης για τη ΔΔ με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης, η δυσκολία στην ακριβή διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία, γεγονός που επιβάρυνε το ήδη μεγάλο φορτίο της ασθένειας, η ανεπαρκής διαχείριση της κρίσης, οι δυσκολίες πρόσβασης σε νοσοκομειακή φροντίδα, ο αποκλεισμός των φροντιστών από τις θεραπευτικές αποφάσεις και η συχνή διακοπή της ιατρικής και ψυχολογικής φροντίδας. Αν και η παροχή φροντίδας υπό την έννοια της ψυχοφαρμακοθεραπείας είναι μάλλον διαθέσιμη για όλους, υπάρχουν ακόμα και σήμερα ζητήματα που συνήθως καθυστερούν τη διάγνωση και κατά συνέπεια τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε αναδρομική μελέτη, φάνηκε πως χρειάζονται κατά μέσο όρο 8 χρόνια από την πρώτη εκδήλωση της διαταραχής μέχρι να τεθεί η διάγνωση (79). Επιπλέον, είναι σύνηθες να αργεί να τεθεί η διάγνωση της ΔΔ, καθώς σε πολλές περιπτώσεις δεν εμφανίζεται μανία ή υπομανία παρά μόνο μετά από αρκετά επεισόδια κατάθλιψης. Κατά συνέπεια, στο ενδιάμεσο διάστημα, η αντιμετώπιση είναι αυτή της μονοπολικής κατάθλιψης και μπορεί να παρέλθουν χρόνια μέχρι να αντιμετωπιστεί ο ασθενής ως διπολικός. Θα

πρέπει ενδεχομένως να αναφέρουμε εδώ και τις διαφορές που έχουν τα δύο πιο γνωστά ταξινομικά συστήματα σε ότι αφορά τα κριτήρια για τη διάγνωση, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει επιπλέον διαγνωστικά προβλήματα και θεραπευτικά προβλήματα. Για παράδειγμα, στο DSM-5 προβλέπεται η ύπαρξη μεικτών χαρακτηριστικών σε επεισόδιο μονοπολικής κατάθλιψης. Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, η οποιαδήποτε ψυχοκοινωνική παρέμβαση παρέχεται κατά κύριο λόγο εκτός δημοσίου τομέα, αποκλείοντας έτσι μεγάλη μερίδα ασθενών που δεν μπορούν να επωμισθούν το αντίστοιχο οικονομικό κόστος.

Δεν θα πρέπει όμως να ξεχνάμε και την ίδια τη φύση της διαταραχής. Είναι ιδιαίτερα δύσκολο, κάποιες φορές και αδύνατο, να ζητήσει ο ίδιος ο ασθενής βοήθεια. Ειδικά σε φάση μανίας, αλλά και υπομανίας, οι ιδέες μεγαλείου που αναπτύσσονται, η αίσθηση κατοχής ιδιαίτερων ικανοτήτων αλλά και η αστείρευτη ενέργεια και η υπερθυμική διάθεση αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες στο να πειστεί ο ασθενής για την ανάγκη λήψης θεραπευτικής αγωγής.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι θεραπευτικές οδηγίες που θα εξεταστούν αφορούν αποκλειστικά και μόνο στις φαρμακευτικές - βιολογικές θεραπείες της Διπολικής Διαταραχής. Ο λόγος είναι ότι αυτή είναι η κατεύθυνση των θεραπευτικών οδηγιών διεθνώς και η φαρμακευτική αγωγή είναι αυτή στην οποία μπορούν να έχουν όλοι οι ασθενείς πρόσβαση στο δημόσιο ή στον ιδιωτικό τομέα. Ψυχοκοινωνικές και ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν σημαντικό μεν αλλά επικουρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της ΔΔ, ενώ η σύσταση κατάλληλων υπηρεσιών παροχής τέτοιας φροντίδας, τουλάχιστον στη χώρα μας, έχει συναντήσει πολλά κωλύματα. Η θεραπεία της ΔΔ είναι κατά βάση φαρμακευτική ενώ τα επιστημονικά δεδομένα για άλλου τύπου θεραπείες είναι περιορισμένα (52, 66-77).

2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων

Κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες έχουν εκδοθεί από διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς (80, 81). Κάποιες από αυτές μάλιστα ανά τακτά χρονικά διαστήματα ανανεώνονται. Έγινε αναζήτηση στις διεθνείς βιβλιοθήκες μέσω του διαδικτύου (Pubmed, MEDLINE) χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις κλειδιά: (bipolar OR manic OR mania OR manic depression OR manic depressive) AND (guidelines OR algorithms). Βρέθηκαν 52 αποτελέσματα διεθνών και εθνικών οργανισμών και επιπλέον οι οδηγίες του NICE (National Institute of Clinical Excellence) οι οποίες βρίσκονται υπό έκδοση και είναι αναρτημένες στην ιστοσελίδα του οργανισμού. Ακολούθως επιλέχθηκαν εκείνες οι οποίες εκπονήθηκαν από Διεθνείς ή εθνικούς οργανισμούς με ευρεία αποδοχή και έχουν εκδοθεί μετά το 2010 (πίνακας 2). Έτσι επιλέχθηκαν οι ακόλουθες τρεις:

1. National Institute of Clinical Excellence (NICE) οι οποίες βρίσκονται υπό έκδοση την περίοδο συγγραφής του παρόντος (2014) (82)
2. Οι οδηγίες του Καναδικού Δικτύου για τη Θεραπεία Αγχωδών και Συναισθηματικών Διαταραχών (CANMAT) σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Διπολικής Διαταραχής (ISBD) που εκδόθηκαν το 2013(83)
3. Οι οδηγίες της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP), για την οξεία μανία το 2009(84) (αποτελεί την μόνη εξαίρεση για το δεύτερο κριτήριο), την διπολική κατάθλιψη το 2010(85) και την φάση συντήρησης το 2013(86)

2.3. Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η αξιολόγηση των τεκμηρίων σύμφωνα με την WFSBP είναι η ακόλουθη (85):

Κατηγορία Τεκμηρίωσης (CE – Category of Evidence)

A- πλήρης τεκμηρίωση από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Studies - RCTs) που βασίζεται σε 2 ή περισσότερες RCTs που δείχνουν ανωτερότητα σε σχέση με εικονικό φάρμακο (placebo), ή σε περίπτωση ψυχοθεραπευτικής παρέμβασης ανωτερότητα σε σχέση με την ψυχολογική παρέμβαση με επαρκή τυχαιοποίηση και μία ή περισσότερες RCTs που να δείχνουν ανωτερότητα ή ισάξια αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με μια εδραιωμένη θεραπεία σε μελέτη με τρεις άξονες ένας εκ των οποίων να είναι placebo ή σε μια καλά δομημένη μελέτη ισοδυναμίας (non-inferiority). Αν υπάρχει αρνητική μελέτη, θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τουλάχιστον 2 θετικές ή με μια μετα-ανάλυση που να τις περιλαμβάνει όλες και που να δείχνει ανωτερότητα σε σχέση με το placebo και ισοδυναμία σε σχέση με εδραιωμένη θεραπεία. Οι μελέτες θα πρέπει να πληρούν δεδομένα μεθοδολογικά κριτήρια. Η απόφαση βασίζεται στην πρωταρχική μέτρηση αποτελεσματικότητας.

B- περιορισμένη θετική τεκμηρίωση από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που βασίζεται σε μια ή περισσότερες RCTs που δείχνουν ανωτερότητα σε σχέση με το placebo (ή ανωτερότητα σε σχέση με 'ψυχολογικό placebo') ή τυχαιοποιημένη σύγκριση χωρίς placebo με μια εδραιωμένη θεραπεία και δείγμα αρκετά μεγάλο για μελέτη ισοδυναμίας. Αν υπάρχει αρνητική μελέτη θα πρέπει να αντισταθμιστεί με τουλάχιστον 1 θετική ή με μια μετα-ανάλυση που να τις περιλαμβάνει όλες και που να δείχνει ανωτερότητα σε σχέση με το placebo ή τουλάχιστον άλλη μια τυχαιοποιημένη σύγκριση που να δείχνει ισοδυναμία με εδραιωμένη θεραπεία.

C- Τεκμήρια από μη τυχαιοποιημένες μελέτες ή Αναφορές Περιπτώσεων (Case Reports) ή Γνώμη Εμπειρογνώμονος (Expert Opinion)

C1- Μη τυχαιοποιημένες μελέτες

Βασίζονται σε μία ή περισσότερες νατουραλιστικές ανοιχτές μελέτες (με 5 αξιολογήσιμους ασθενείς το λιγότερο) ή σε σύγκριση με ένα φάρμακο αναφοράς με δείγμα ασθενών ανεπαρκές για μελέτη ισοδυναμίας, ενώ δεν πρέπει να υπάρχουν αρνητικές μελέτες.

C2- Αναφορές Περιπτώσεων (Case Reports)

Βασίζεται σε μία ή περισσότερες αναφορές περιστατικών χωρίς να υπάρχουν αρνητικές μελέτες.

C3- Γνώμη Εμπειρογνώμονος (Expert Opinion)

Βασίζεται στη γνώμη ειδικών στον τομέα ή στην κλινική εμπειρία.

D- Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα – οι θετικές RCTs είναι σχεδόν όσες οι αρνητικές μελέτες

E- Αρνητικά δεδομένα – οι περισσότερες RCTs ή οι διερευνητικές μελέτες δείχνουν πως η υπό εξέταση ουσία δεν είναι ανώτερη του placebo (ή της ψυχολογικής παρέμβασης) ή είναι κατώτερη του παράγοντα με τον οποίο συγκρίνεται.

F- Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να δείχνουν αποτελεσματικότητα ή όχι.

Βαθμός Σύστασης (RG - Recommendation Grade)

Ο βαθμός σύστασης έχει εύρος από 1 έως 5 ως εξής:

- 1 – CE A και καλή αναλογία κόστους-οφέλους
- 2 – CE A και μέτρια αναλογία κόστους-οφέλους
- 3 – CE B
- 4 – CE C
- 5 – CE D

Οι οδηγίες του NICE και του CANMAT & ISBD, συνυπολογίζοντας το οικονομικό κόστος και τις πιθανές παρενέργειες κατηγοριοποιούν τις φαρμακευτικές ουσίες κατά γραμμή αντιμετώπισης σε πρώτη, δεύτερης και τρίτης γραμμής.

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Η ανάλυση των τεκμηρίων που προκύπτουν από τις επιλεγμένες θεραπευτικές οδηγίες περιλάμβανε κατ' αρχάς την αποδελτίωση τους κατά φάση της ΔΔ, κατά βήμα αντιμετώπισης και κατά γραμμή επιλογής της κάθε φαρμακευτικής ουσίας. Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια να συγκριθούν και να βρεθούν τα κοινά σημεία, τα οποία θα αποτελέσουν και τη δική μας πρόταση για την αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης, θα γίνει προσπάθεια παρουσίασης των φαρμακευτικών παραγόντων ανά φάση της διαταραχής και βαθμό σύστασης από τον κάθε οργανισμό του οποίου τις οδηγίες επιλέξαμε (πίνακας 6).

Προβληματισμοί και ιδιαιτερότητες στα ερευνητικά δεδομένα της ΔΔ

Η ΔΔ χαρακτηρίζεται από φάσεις, οι οποίες απαντούν με διαφορετικό τρόπο στην φαρμακευτική θεραπεία. Οι ορισμοί των φάσεων στη διεθνή βιβλιογραφία αρκετές φορές μπορεί να είναι προβληματικοί. Για παράδειγμα, η αγωγή συνέχισης (continuation treatment) και η αγωγή συντήρησης (maintenance treatment) ενώ είναι διαφορετικές, πολλές φορές συγχέονται. Ο ορισμός της φάσης συνέχισης της αγωγής έχει οριστεί ως 2 μήνες μετά την ύφεση των συμπτωμάτων. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες για τη φάση συντήρησης, χρησιμοποιούν ασθενείς που έχουν ήδη απαντήσει στην υπό εξέταση φαρμακευτική ουσία (εμπλουτισμένο δείγμα). Επίσης, όχι τόσο συχνά πλέον, η υποτροπή σχετίζεται μόνο με το προηγούμενο επεισόδιο (νέο μανιακό επεισόδιο μετά από προηγθέν μανιακό κλπ).

Τα ερευνητικά δεδομένα είναι μάλλον κατακερματισμένα ενώ υπάρχουν πάρα πολλές μετα-αναλύσεις, τα αποτελέσματα των οποίων συχνά θολώνουν παρά ξεκαθαρίζουν το τοπίο.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων

Οι θεραπευτικές οδηγίες που επιλέχθηκαν, όπως αναφέρθηκε, είναι οι πιο πρόσφατες και προέρχονται από οργανισμούς με ευρεία αναγνώριση. Πιο συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν οι οδηγίες του Καναδικού Δικτύου για τη Θεραπεία Αγχωδών και Συναισθηματικών Διαταραχών σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Διπολικής Διαταραχής (CANMAT & ISBD), η τελευταία έκδοση των οποίων δημοσιεύθηκε το 2013 και αποτελεί αναβάθμιση της έκδοσης του 2011. Οι οδηγίες της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP), εκδόθηκαν για την οξεία μανία το 2009, την διπολική κατάθλιψη το 2010 και την φάση συντήρησης το 2013. Αποτελούν, επίσης, αναβαθμίσεις παλαιότερων εκδόσεων του 2002, 2003 και του 2004, αντίστοιχα. Τέλος, οι θεραπευτικές οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Κλινικής Αριστείας της Μεγάλης Βρετανίας (National

Institute of Clinical Excellence - NICE) έχουν αναρτηθεί στην ιστοσελίδα του οργανισμού και αναμένεται η έκδοσή τους. Συγκεντρωτικά, φαίνονται στον πίνακα 2. Ως ένα αρχικό σχόλιο, οι Καναδικές οδηγίες έχουν συμπεριλάβει όλες τις πιθανές φαρμακευτικές ουσίες, που μπορεί να έχουν χρησιμοποιηθεί ή και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΔΔ χωρίς να συνυπολογίζουν το κόστος της θεραπείας, κάτι που αποτελεί σημαντικό κριτήριο για τις οδηγίες του NICE. Οι οδηγίες της WFSBP έχουν λάβει υπ' όψιν τις πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων στη κατηγοριοποίηση τους και στην τελική τους σύσταση. Τέλος, θα αναφερθούμε σε κάθε φάση και στις αγωγές που δεν συστήνονται.

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

3.2.1 Γενικές κατευθύνσεις

Η θεραπεία της ΔΔ χωρίζεται συνήθως σε τρεις τομείς, που αντιστοιχούν στις τρεις φάσεις της νόσου. Έτσι, η σύσταση γίνεται ξεχωριστά για την αντιμετώπιση της οξείας μανίας, της οξείας διπολικής κατάθλιψης και τη φάση συντήρησης. Σαφώς, όπως και σε κάθε άλλη ιατρική πάθηση ένα ενδεδειγμένο ιατρικό ιστορικό είναι απαραίτητο. Ειδικά στην περίπτωση της ΔΔ, η ηλικία έναρξης της νόσου, τα πιθανά πρόδρομα συμπτώματα, το πρώτο επεισόδιο, η κυρίαρχη πολικότητα, αν μπορεί να καθοριστεί, η προηγούμενη απάντηση σε θεραπεία, αποτελούν στοιχεία που καθορίζουν εν πολλοίς την θεραπευτική προσέγγιση. Η θεραπεία καθορίζεται μεν από τη διάγνωση και υπακούει σε γενικές κατευθυντήριες γραμμές, αλλά δεν παύει να είναι εξατομικευμένη, συνυπολογίζοντας όλα τα αναφερθέντα προηγουμένως. Η πλήρης ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς αλλά και του περιβάλλοντος του, ιδιαιτέρως δε του άμεσου φροντιστή είναι σημαντική.

Σε οποιονδήποτε θεραπευτικό σχεδιασμό θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και η συνοσηρότητα με άλλη ψυχιατρική πάθηση ή πάθηση της γενικής σωματικής ιατρικής. Προβλήματα που αφορούν στο μεταβολισμό, αγχώδεις διαταραχές, κατάχρηση ουσιών, αποτελούν συχνές παθήσεις που συνυπάρχουν και επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση της διαταραχής αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά.

Οι ομάδες φαρμακευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΔΔ είναι τα αντιψυχωτικά για τη φάση της οξείας μανίας κυρίως, κάποια αντιεπιληπτικά, σε μικρότερο βαθμό τελευταία τα αντικαταθλιπτικά και το λίθιο, το οποίο παραδοσιακά συνεχίζει να αποτελεί ένα από τους βασικούς φαρμακευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της ΔΔ. Επιπλέον, από πολλούς προτείνεται και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ), η οποία λόγω της βιολογικής της βάσης θα εξεταστεί παράλληλα με τα φάρμακα.

3.2.2 Οξεία Μανία (Πίνακας 3)

3.2.2.1 Θεραπεία πρώτης επιλογής

Ως πρώτη επιλογή οι οδηγίες του NICE προτείνουν ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη ή αλοπεριδόλη. Αν ο ασθενής δεν απαντήσει σε ένα αντιψυχωτικό, προτείνεται η αλλαγή σε κάποιο άλλο με βάση και το προηγούμενο ιστορικό απάντησης, αν υπάρχει. Αν ο ασθενής βρίσκεται υπό αγωγή με λίθιο ή βαλπροϊκό, τότε προτείνει αύξηση της δοσολογίας μέχρι να επιτευχθούν τα ανώτερα επιτρεπτά θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα και ακολουθεί καινούρια κλινική εκτίμηση. Αν βρίσκεται υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικό συνιστάται η διακοπή του.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν ως πρώτη επιλογή θεραπεία με αριπιπραζόλη, ασεναπίνη, ολανζαπίνη, παλιπεριδόνη μακράς δράσης, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και κουετιαπίνη μακράς δράσης, ζιπραζιδόνη, λίθιο, βαλπροϊκό και βαλπροϊκό μακράς δράσης και τέλος, προτείνουν το συνδυασμό λιθίου ή βαλπροϊκού με κάποιο άτυπο αντιψυχωτικό.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν ως πρώτη επιλογή τη χορήγηση αριπιπραζόλης, ολανζαπίνης, παλιπεριδόνης μακράς δράσης, ρισπεριδόνης, κουετιαπίνης, ζιπραζιδόνης, λιθίου, βαλπροϊκού και καρβαμαζεπίνης.

3.2.2.2 Θεραπεία δεύτερης επιλογής

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE προτείνουν λίθιο ή βαλπροϊκό σε συνδυασμό με αντιψυχωτικό.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν καρβαμαζεπίνη και καρβαμαζεπίνη μακράς δράσης, αλοπεριδόλη, συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό και Ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν συνδυασμό δύο σταθεροποιητών του συναισθήματος, συνδυασμό σταθεροποιητή με άτυπο αντιψυχωτικό, αλοπεριδόλη, συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό, συνδυασμό λιθίου με καρβαμαζεπίνη και τέλος συνδυασμό λιθίου με σταθεροποιητή και με αντιψυχωτικό.

3.2.2.3 Θεραπεία τρίτης επιλογής

Οι οδηγίες του NICE προτείνουν νοσηλεία και αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακή.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν καριπραζίνη¹, χλωροπρομαζίνη, κλοζαπίνη, οξκαρβαζεπίνη, ταμοξιφαίνη, λίθιο ή βαλπροϊκό σε συνδυασμό με αλοπεριδόλη, συνδυασμό λιθίου με καρβαμαζεπίνη και τέλος επιπρόσθετη χορήγηση ταμοξιφαίνης.

Η WFSBP προτείνει Ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

3.2.2.4 Δεν συνιστάται η χορήγηση

Οι οδηγίες του NICE προειδοποιούν ενάντια στη χρήση γκαμπαπεντίνης, λαμοτριγίνης και τοπιραμάτης ενώ οι CANMAT & ISBD προειδοποιούν ενάντια στη χρήση γκαμπαπεντίνης, λαμοτριγίνης, τοπιραμάτης, τιαγκαμπίνης, βεραπαμίλης και συνδυασμού καρβαμαζεπίνης με ρισπεριδόνη ή ολανζαπίνη.

3.2.2.5 Συμπέρασμα όσον αφορά τις θεραπευτικές οδηγίες για την οξεία μανία

Όλες οι οδηγίες συμφωνούν και συνιστούν ως θεραπεία πρώτης επιλογής τις ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη, λίθιο και βαλπροϊκό.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD και της WFSBP συμφωνούν στη θεραπεία δεύτερης γραμμής όσον αφορά τη χορήγηση αλοπεριδόλης και τη συγχορήγηση λιθίου με βαλπροϊκό. Ο συνδυασμός λιθίου ή βαλπροϊκού με αντιψυχωτικό βρίσκει σύμφωνους το NICE και την WFSBP σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία ενώ οι CANMAT & ISBD τον τοποθετούν στην πρώτη. Δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά τη θεραπεία τρίτης επιλογής. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία προτείνεται ως δεύτερη επιλογή από τις οδηγίες της CANMAT & ISBD και ως τρίτη από την WFSBP.

Γενικά, φαίνεται πως για την θεραπεία της οξείας μανίας προτείνονται η κουετιαπίνη, η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η αριπιπραζόλη, η παλιπεριδόνη, η αλοπεριδόλη, το λίθιο και το βαλπροϊκό ως μονοθεραπεία. Το λίθιο και το βαλπροϊκό προτείνονται και σε συνδυασμό με ένα από τα αντιψυχωτικά ενώ η ηλεκτροσπασμοθεραπεία φαίνεται πως είναι μάλλον έσχατη λύση.

Θα πρέπει να σημειωθεί πως το NICE εξαιρεί από τις οδηγίες του την αριπιπραζόλη και την ασεναπίνη, επειδή θεωρεί ότι έχουν υψηλό κόστος, το οποίο δε συνδυάζεται με αυξημένη αποτελεσματικότητα. Εξαιρεί επίσης την παλιπεριδόνη, θεωρώντας ότι ως ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνης δεν είναι αναγκαίο να θεωρηθεί ξεχωριστά. Δεν αναφέρει την καριπραζίνη, γιατί η φαρμακευτική εταιρία, που την παράγει, δεν έδωσε στην ομάδα, που προετοίμαζε τις οδηγίες, τα

¹ Υπό ανάπτυξη σε φάση III

ερευνητικά δεδομένα, που της ζητήθηκαν, και τέλος δεν αναφέρει τη ζιπραζιδόνη, γιατί δεν κυκλοφορεί στο Ηνωμένο Βασίλειο.

3.2.3 Οξεία Διπολική Κατάθλιψη (Πίνακας 4)

3.2.3.1 Θεραπεία πρώτης επιλογής

Ως πρώτη επιλογή, οι οδηγίες του NICE προτείνουν ολανζαπίνη, συνδυασμό ολανζαπίνης με φλουοξετίνη, κουετιαπίνη, λαμοτριγίνη, λίθιο και βαλπροϊκό. Σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται ήδη υπό αγωγή με λίθιο ή βαλπροϊκό συστήνεται η αύξηση της δοσολογίας τους στα ανώτερα θεραπευτικά επίπεδα και εκτίμηση εκ νέου των συμπτωμάτων, πριν την αλλαγή της θεραπείας.

Οι οδηγίες CANMAT & ISBD προτείνουν την χορήγηση λαμοτριγίνης, λιθίου, κουετιαπίνης και κουετιαπίνης μακράς αποδέσμευσης, το συνδυασμό ολανζαπίνης με SSRI, το συνδυασμό λιθίου ή βαλπροϊκού με SSRI ή βουπροπριόνη και τέλος το συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν λαμοτριγίνη, λίθιο, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, φλουοξετίνη, βαλπροϊκό και καρβαμαζεπίνη. Το λίθιο και η καρβαμαζεπίνη σημειώνεται ότι έχουν ανεπαρκή στοιχεία από τις υπάρχουσες μελέτες. Συνιστάται επίσης, παρακολούθηση του ασθενούς για 4 εβδομάδες και αξιολόγηση. Αν υπάρχει απάντηση, πρέπει να συνεχιστεί η αγωγή μέχρι την πλήρη ύφεση.

3.2.3.2 Θεραπεία δεύτερης επιλογής

Η πρόταση του NICE είναι ο συνδυασμός λιθίου με κουετιαπίνη, λιθίου με ολανζαπίνη και φλουοξετίνη, βαλπροϊκού με ολανζαπίνη, βαλπροϊκού με ολανζαπίνη και φλουοξετίνη και, βαλπροϊκού με κουετιαπίνη.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό ή λουρασιδόνη². Οι συνδυασμοί που προτείνουν είναι λίθιο ή βαλπροϊκό με λουρασιδόνη, λίθιο ή βαλπροϊκό με λαμοτριγίνη, κουετιαπίνη με SSRI, και μοδαφινίλη ως επιπρόσθετη στην υπάρχουσα αγωγή.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν την αλλαγή θεραπείας μετά από 4 εβδομάδες, αν δεν υπάρχει απάντηση με κάποιον άλλο φαρμακευτικό παράγοντα ίδιου επιπέδου αποτελεσματικότητας και ανοχής. Διαφορετικά προτείνουν την θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων. Οι προτεινόμενοι συνδυασμοί είναι ολανζαπίνη με φλουοξετίνη, λίθιο με λαμοτριγίνη, λίθιο ή βαλπροϊκό με Ν-ακετυλοκουστεΐνη, καρβαμαζεπίνη με το βότανο FEWP (free and easy wanderer plus), σετραλίνη με λίθιο ή βαλπροϊκό, βενλαφαξίνη με λίθιο ή βαλπροϊκό, τοπιραμάτη με λίθιο ή βαλπροϊκό και ζονισαμίδη³ με λίθιο ή βαλπροϊκό. Η WFSBP έχει προτεινόμενους και τους ακόλουθους συνδυασμούς θεραπείας αλλά σημειώνει την έλλειψη στοιχείων ή αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων από τις μελέτες που είναι διαθέσιμες. Οι συνδυασμοί είναι ιμιπραμίνη⁴ με λίθιο, ινσιτιόλη/Ω-3 λιπαρά οξέα/παροξετίνη/βουπροπριόνη με λίθιο ή βαλπροϊκό και γκαμπαπεντίνη ως επιπρόσθετη αγωγή.

3.2.3.3 Θεραπεία τρίτης επιλογής

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE συνιστούν ως θεραπεία τρίτης επιλογής το συνδυασμό λίθιο με λαμοτριγίνη, λίθιο με ολανζαπίνη και βαλπροϊκό με λαμοτριγίνη.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με ολανζαπίνη ή καρβαμαζεπίνη ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Ως συνδυασμό προτείνουν λίθιο με καρβαμαζεπίνη ή πραμιπεξόλη ή

² Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

³ Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

⁴ Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

ΜΑΟΙ, βενλαφαξίνη με λίθιο ή βαλπροϊκό, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ΤСА) με λίθιο ή βαλπροϊκό ή άτυπο αντιψυχωτικό, SSRI με λαμοτριγίνη και λίθιο ή βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη και τέλος το συνδυασμό κουετιαπίνη με λαμοτριγίνη. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει απάντηση με όλες τις διαθέσιμες αγωγές δέχονται τη χρήση και πειραματικών μεθόδων.

Οι οδηγίες της WFSBP συνιστούν, ως τρίτης γραμμής θεραπεία, τις επιπρόσθετες αγωγές (add-on). Προτείνουν δε ως add-on την μοδαφινίλη, την τρανυλκυπρομίνη και την L-θυροξίνη. Αν δεν υπάρχει απάντηση, προτείνεται η αλλαγή του φαρμάκου, που κρίνεται ότι έχει το μικρότερο αποτέλεσμα με κάποιο υψηλότερου (τέταρτη γραμμή θεραπείας). Αν εξακολουθεί να μην υπάρχει αποτέλεσμα, προτείνει οποιοδήποτε συνδυασμό από τα προτεινόμενα φάρμακα και τέλος, προτείνει την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (πέμπτη γραμμή θεραπείας).

3.2.3.4 Δεν συνιστάται η χορήγηση

Οι οδηγίες του NICE συνιστούν να αποφεύγεται θεραπεία με γκαμπαπεντίνη και τοπιραμάτη. Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD δεν συνιστούν μονοθεραπεία με γκαμπαπεντίνη, αριπιπραζόλη και ζιπραζιδόνη και επιπρόσθετη θεραπεία με ζιπραζιδόνη και λεβετιρακετάμη. Δεν συστήνουν τη χρήση της παροξετίνης σε κανένα συνδυασμό.

3.2.3.5 Συμπέρασμα όσον αφορά τις θεραπευτικές οδηγίες για την οξεία διπολική κατάθλιψη

Συμπερασματικά, οι θεραπευτικές οδηγίες συμφωνούν ότι ως πρώτη γραμμής θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί λαμοτριγίνη, λίθιο, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη (οι CANMAT & ISBD σε συνδυασμό με SSRI) και βαλπροϊκό (οι CANMAT & ISBD σε συνδυασμό με SSRI ή βουπροπριόνη). Ο συνδυασμός ολανζαπίνης με φλουοξετίνη προτείνεται από τις οδηγίες του NICE ξεχωριστά, ενώ οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν την ολανζαπίνη σε συνδυασμό με οποιοδήποτε SSRI εκτός από την παροξετίνη. Ο συνδυασμός ολανζαπίνη/φλουοξετίνη είναι σύμφωνα με τις οδηγίες της WFSBP θεραπεία δεύτερης γραμμής.

Στις θεραπείες δεύτερης και τρίτης γραμμής, οι κοινοί τόποι είναι λίγοι. Ο συνδυασμός λιθίου με λαμοτριγίνη είναι δεύτερης γραμμής για τις οδηγίες της WFSBP και της CANMAT & ISBD, ενώ για τις οδηγίες του NICE είναι τρίτης. Ο συνδυασμός βενλαφαξίνης με λίθιο ή βαλπροϊκό είναι για τις οδηγίες της CANMAT & ISBD τρίτη γραμμή θεραπείας, ενώ για εκείνες της WFSBP δεύτερη.

Οι οδηγίες του NICE προτείνουν το λίθιο και το βαλπροϊκό είτε ως μονοθεραπεία σε πρώτη γραμμή, είτε σε συνδυασμό με άλλο παράγοντα σε δεύτερη και τρίτη γραμμή. Επιπλέον, δεν συστήνουν τη χρήση γκαμπαπεντίνης και τοπιραμάτης σε καμία φάση της διαταραχής.

Οι θεραπευτικές οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μάλλον περισσότερες επιλογές, ενώ η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί, σύμφωνα με τα δεδομένα τους, να χρησιμοποιηθεί και ως πρώτη και δεύτερης γραμμής θεραπεία ανάλογα με την σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και την κρίση του γιατρού.

Οι οδηγίες της WFSBP διατηρούν επιφυλάξεις για την αποτελεσματικότητα του λιθίου τουλάχιστον ως μονοθεραπεία, ενώ είναι μάλλον πιο δεκτικές σε καινούριες προτάσεις (π.χ. FEWP) και προτείνουν 5 επίπεδα θεραπείας. Πάντως καταλήγουν να συστήνουν σαφώς την κουετιαπίνη, το συνδυασμό ολανζαπίνη με φλουοξετίνη, το συνδυασμό αντιμανιακού παράγοντα με SSRI, τη λαμοτριγίνη ως μονοθεραπεία αλλά και ως add-on στο λίθιο και τη μοδαφινίλη ως add-on.

3.2.4 Θεραπεία Συντήρησης (Πίνακας 5)

3.2.4.1 Θεραπεία πρώτης γραμμής για τη φάση συντήρησης

Οι οδηγίες του NICE ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά και μοναδικής, προτείνουν κατ' αρχάς τη συνέχιση της θεραπείας που έλαβε ο ασθενής κατά την οξεία φάση και η οποία ήταν

αποτελεσματική στη θεραπεία του τελευταίου επεισοδίου. Ανεξάρτητα με την πολικότητα, προτείνουν τη συνέχιση της υπάρχουσας αγωγής για 3-6 μήνες. Σε περίπτωση διαφορετικής επιθυμίας του ασθενούς προτείνουν κατ' αρχήν λίθιο και στη συνέχεια κάποιον άλλο παράγοντα από τους ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, βαλπροϊκό ή το συνδυασμό λιθίου με βαλπροϊκό.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν ως πρώτη γραμμή αγωγή με λίθιο, λαμοτριγίνη (με την υποσημείωση της μικρής αποτελεσματικότητας στην πρόληψη μανίας), βαλπροϊκό, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη μακράς διάρκειας και αριπιπραζόλη. Επίσης προτείνουν και τους συνδυασμούς λιθίου ή βαλπροϊκού με κουετιαπίνη, ενέσιμη ρισπεριδόνη μακράς διάρκειας δράσης, αριπιπραζόλη και ζιπραζιδόνη.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν, με βάση τα δεδομένα υπάρχοντα στοιχεία από μελέτες, 6 ουσίες: Αριπιπραζόλη (μανία και κάθε επεισόδιο), λαμοτριγίνη (κατάθλιψη και κάθε επεισόδιο), λίθιο (μανία, κάθε επεισόδιο και λιγότερο για κατάθλιψη), κουετιαπίνη (μανία, κατάθλιψη και κάθε επεισόδιο), ολανζαπίνη (μανία, κάθε επεισόδιο και λιγότερο για κατάθλιψη) και ρισπεριδόνη (κυρίως για μανία αλλά για ταχείες εναλλαγές φάσης). Σημειώνεται προβληματισμός όσον αφορά την ολανζαπίνη και την ρισπεριδόνη λόγω μεταβολικών παρενεργειών.

3.2.4.2 Θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη φάση συντήρησης

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE δεν έχουν δεύτερης γραμμής θεραπεία.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη ή παλιπεριδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης. Προτείνουν επίσης τους συνδυασμούς λιθίου με βαλπροϊκό ή καρβαμαζεπίνη ή ολανζαπίνη ή ρισπεριδόνη ή λαμοτριγίνη, βαλπροϊκό με ολανζαπίνη και ολανζαπίνη με φλουοξετίνη.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν αντικαταθλιπτικά, παλιπεριδόνη, βαλπροϊκό και ζιπραζιδόνη (μόνο σε συνδυασμό).

3.2.4.3 Θεραπεία τρίτης γραμμής για τη φάση συντήρησης

Οι θεραπευτικές οδηγίες του NICE δεν έχουν τρίτης γραμμής θεραπεία.

Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD προτείνουν μονοθεραπεία με ασεναπίνη ή επιπρόσθετη αγωγή με φενυτοΐνη, κλοζαπίνη, τοπιραμάτη, οξκαρβαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη, ασεναπίνη, ηλεκτροσπασμοθεραπεία ή Ω-3 λιπαρά οξέα.

Οι οδηγίες της WFSBP προτείνουν αμισουλπρίδη, ασεναπίνη, καρβαμαζεπίνη, κλοζαπίνη, γκαμπαπεντίνη, οξκαρβαζεπίνη, φενυτοΐνη, τοπιραμάτη, Ω-3 λιπαρά οξέα και ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

3.2.4.4 Δεν συνιστάται η χορήγηση

Οι θεραπευτικές οδηγίες της CANMAT & ISBD δεν συστήνουν μονοθεραπεία με γκαμπαπεντίνη, τοπιραμάτη ή αντικαταθλιπτικά και επιπρόσθετη φλουπενθιζόλη. Οι οδηγίες του NICE δεν συστήνουν γκαμπαπεντίνη και τοπιραμάτη σε καμία φάση της διαταραχής. Οι οδηγίες της WFSBP δεν συστήνουν τα τυπικά αντιψυχωτικά λόγω αρνητικών δεδομένων και ζητημάτων ασφάλειας στη μακρόχρονη χρήση.

3.2.4.5 Συμπέρασμα όσον αφορά τις θεραπευτικές οδηγίες για την φάση συντήρησης

Όλες οι θεραπευτικές οδηγίες συμφωνούν στη χρήση λιθίου, ολανζαπίνης, κουετιαπίνης ως πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης και προφύλαξης για κάθε επεισόδιο.

Το βαλπροϊκό αποτελεί επίσης πρόταση σαν θεραπεία πρώτης γραμμής και δεύτερης για την WFSBP λόγω αμφιλεγόμενων επιστημονικών δεδομένων.

Η λαμοτριγίνη συστήνεται από τις οδηγίες της WFSBP και της CANMAT & ISBD, κυρίως για την πρόληψη καταθλιπτικών επεισοδίων, ενώ δεν συστήνεται από τις οδηγίες του NICE, το οποίο προτείνει ως πρώτη επιλογή το λίθιο. Οι οδηγίες της CANMAT & ISBD συστήνουν άτυπα αντιψυχωτικά ως προφυλακτική θεραπεία, αλλά μόνο για τη μανία, με εξαίρεση την κουετιαπίνη που συστήνεται και για την προφύλαξη από την κατάθλιψη. Οι οδηγίες της WFSBP και της CANMAT & ISBD συμφωνούν σχεδόν απόλυτα στη θεραπεία τρίτης γραμμής.

3.3 Ασφάλεια - Ανοχή - Δασολογικό Εύρος

Η θεραπεία της ΔΔ περιλαμβάνει σχεδόν όλες τις ομάδες φαρμάκων της ψυχοφαρμακολογίας. Ευρείας χρήσης φαίνεται πως είναι τα αντιψυχωτικά δεύτερης γενιάς, κυρίως η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη και η ρισπεριδόνη ενώ από τα πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά συνιστώνται μόνο η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη. Σαφώς και οι γνωστές παρενέργειες των δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικών μπορεί να εμφανιστούν. Δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση σωματικού βάρους είναι οι πιο συνήθεις, ενώ η εξωπυραμιδική σημειολογία δεν είναι τόσο συχνή με εξαίρεση ίσως τη ρισπεριδόνη. Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT στον καρδιακό ρυθμό αν και συνήθως αυτό παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων. Η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη εμφανίζουν πιο συχνά εξωπυραμιδικά σημεία, ενώ μπορεί να προκαλέσουν μετά από χρόνια χρήση όψιμη δυσκινησία. Οι παρενέργειες τους αυτές καθώς συμβάλλουν και στην έλλειψη συμμόρφωσης περιορίζουν και το δασολογικό τους εύρος. Παρά το γεγονός ότι τα άτυπα αντιψυχωτικά χρησιμοποιούνται ευρέως, η αλοπεριδόλη έχει θέση σε επείγοντα και σοβαρά περιστατικά που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες και η χλωροπρομαζίνη παρά τον μέτριο βαθμό σύστασης (RG 3) είναι πολύ χρήσιμο φάρμακο ειδικά σε χώρες που για λόγους οικονομικούς και άλλους δεν υπάρχει πρόσβαση σε νεότερες θεραπείες. Από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αυτά που κατά βάση έχουν ένδειξη και χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι το βαλπροϊκό οξύ, η καρβαμαζεπίνη και η λαμοτριγίνη. Το βαλπροϊκό γενικώς, έχει καλή ανοχή που επιτρέπει την γρήγορη τιτλοποίηση του με εξαίρεση ηπατικά νοσήματα όπου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Προσοχή χρειάζεται επίσης και στην χορήγηση του σε γυναίκες που πρόκειται να τεκνοποιήσουν καθώς αυξάνει τον κίνδυνο τερατογένεσης και έχει συνδεθεί με την εμφάνιση συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (87). Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να εμφανίσει ζητήματα ανοχής σε γρήγορη τιτλοποίηση. Επίσης παρεμβαίνει στο μεταβολισμό πολλών ψυχιατρικών και όχι μόνο φαρμάκων μέσω επαγωγής των ηπατικών ενζύμων. Η λαμοτριγίνη μπορεί να εμφανίσει δερματικό ερύθημα, αλλεργική αντίδραση και ευτυχώς σπανίως σύνδρομο Steven-Johnson. Οι παρενέργειες αυτές μπορούν να αποφευχθούν με την αυστηρή σταδιακή τιτλοποίηση της, σύμφωνα με τις οδηγίες της εταιρείας παραγωγής της. Προσοχή χρειάζεται, επίσης, στη συγχορήγηση της με βαλπροϊκό, το οποίο ελαττώνει το μεταβολισμό της, και με καρβαμαζεπίνη, η οποία τον αυξάνει. Η οξκαρβαζεπίνη είναι χρήσιμη επίσης γιατί θεωρείται πως ο βαθμός συγγένειας της με την καρβαμαζεπίνη την κάνει να αποτελεί εναλλακτική λύση σε ασθενείς που απάντησαν στην τελευταία αλλά για λόγους ανοχής έπρεπε να διακοπεί. Προσοχή χρειάζεται διότι μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαζία. Σε ό,τι αφορά τα αντικαταθλιπτικά, γενικώς πιστεύεται πως τα νεότερης γενιάς είναι καλύτερα ανεκτά σε σχέση με τα παλαιότερα και έχουν λιγότερες παρενέργειες, ακόμα και σε τοξικά επίπεδα (88), πράγμα σημαντικό γιατί βοηθάει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών (89). Οι πιθανές παρενέργειες είναι μάλλον ανεκτές και εξασθενούν με το χρόνο. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν επίσης θέση στη θεραπεία της ΔΔ κυρίως ως ηρεμιστικοί παράγοντες για το άγχος και την αύπνια (κλοναζεπάμη) αλλά και σαν συγχορήγηση για την αντιμετώπιση της οξείας μανίας (λοραζεπάμη). Γενικώς, αν και χρήσιμες, δεν προτείνεται η μακροχρόνια χορήγηση τους λόγω του κινδύνου ανάπτυξης εξάρτησης. Τελευταίο αφήσαμε το λίθιο και για ιστορικούς αλλά και για λόγους ταξινόμησης. Το λίθιο φαίνεται πως έχει ένδειξη σε όλες τις φάσεις της διαταραχής είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμός, χωρίς να είναι όμως τόσο εύκολα διαχειρίσιμο. Οι περιορισμοί του λιθίου έχουν να κάνουν με την αργή έναρξη της δραστικότητας του, με την συνεχή ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων του στο πλάσμα (0,8-1,3 mEq/l) και με τη συσχέτισή του με υποθυρεοειδισμό και νεφροτοξικότητα (90). Οι

προτεινόμενες δοσολογίες αναφέρονται στον πίνακα (7). Η σύσταση διεθνώς για τη διάρκεια της αγωγής συντήρησης είναι μέχρι 6-12 μήνες μετά από την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και μετά επανεκτίμηση.

3.4 Ειδικές Περιπτώσεις

3.4.1. Μεικτά Επεισόδια

Τα μεικτά επεισόδια χαρακτηρίζονται από την συνύπαρξη συμπτωμάτων κατάθλιψης και μανίας την ίδια δεδομένη στιγμή. Αν και καθορίζονται κριτήρια από τα διαγνωστικά συστήματα (DSM-5 και ICD-10) στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, είναι μάλλον δύσκολο να ταυτοποιηθεί ένα επεισόδιο ως μεικτό, λόγω της πολύπλοκης κλινικής εικόνας. Επιπλέον, πολλές φορές ένα τέτοιο επεισόδιο μπορεί να διαγνωστεί ως αγχώδης διαταραχή ή διαταραχή προσωπικότητας και η προσεκτική μελλοντική παρακολούθηση μπορεί να θέσει τελικά τη διάγνωση. Επειδή σπάνια, τελικά, οι ασθενείς εμφανίζουν ή διαγιγνώσκονται με μεικτό επεισόδιο λίγα είναι τα ερευνητικά δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας.

3.4.2. Υπομανία

Τυπικά, η υπομανία χαρακτηρίζεται από εικόνα 'ηπιότερης' μανίας από άποψη συμπτωματολογίας και διάρκειας. Πρόσφατα στην τελευταία έκδοση του DSM (DSM-5), η διάρκεια του επεισοδίου μειώθηκε από 7 ημέρες σε 4, ώστε αυτό να χαρακτηριστεί ως υπομανιακό. Η μείωση αυτή στο κριτήριο της διάρκειας εκτιμάται ότι θα αυξήσει τον επιπολασμό ζωής της ΔΔ-II κατά 11%. Από την άλλη όμως θα διευκολύνει τη διάγνωση της διπολικότητας σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μονοπολική κατάθλιψη (82). Το κυρίαρχο σύμπτωμα, πάντως, θα πρέπει να θεωρείται η υπερδραστηριότητα και όχι το ανεβασμένο συναίσθημα (91).

3.4.3. Ταχείες Εναλλαγές Φάσεων (Rapid Cycling)

Η ταχεία εναλλαγή φάσεων έχει ήδη περιγραφεί από τον Bleuler, από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα (92). Έκτοτε, έχουν γίνει προσπάθειες να περιγραφεί ώστε να μπορεί να αναγνωριστεί από τον ειδικό, αλλά λόγω περιορισμένων ερευνητικών δεδομένων δεν υπάρχουν ασφαλή συμπεράσματα ακόμα και σήμερα. Αυτό που τη χαρακτηρίζει είναι η εναλλαγή του συναισθήματος από τον ένα πόλο στον άλλο μέσα σε διάστημα εβδομάδων (rapid cycle), ημερών (ultra-rapid cycle) ή και εντός της ίδιας ημέρας (ultradian-rapid cycle). Το αποτέλεσμα είναι να μην επιτυγχάνεται ουσιαστική ύφεση της διαταραχής και ο ασθενής να έχει διαρκώς συμπτωματολογία. Για να τεθεί η διάγνωση θα πρέπει πριν απ' όλα ο κλινικός να είναι εξοικειωμένος με τον όρο και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Ακόμα και τότε όμως η θεραπευτική προσέγγιση είναι πολύπλοκη και δύσκολη και χρειάζεται εξειδικευμένη γνώση από τον θεραπευτή (52). Να αναφέρουμε, τέλος ότι δεν αποτελεί απαραίτητα ξεχωριστό υπότυπο της ΔΔ, αλλά μπορεί κάποιος να εμφανίσει ταχεία εναλλαγή για κάποια περίοδο της ζωής και ακολούθως να επιστρέψει στην πιο συνηθισμένη πορεία της νόσου.

3.4.4. Κυκλοθυμία

Θεωρείται πως ανήκει στο διπολικό φάσμα ως μια υποουδική μορφή της διαταραχής. Γενικώς, χαρακτηρίζεται από επεισόδια καταθλιπτικά και υπομανιακά που δεν πληρούν όμως τα διαγνωστικά κριτήρια για την ΔΔ-II. Είναι αναγκαία η προσεκτική παρακολούθηση των συμπτωμάτων από άποψη βαρύτητας και διάρκειας αν και στην πράξη είναι πολλές φορές δύσκολο να γίνει η διαφορική διάγνωση και χρειάζεται χρόνο και λεπτομερές ιστορικό και από οικεία πρόσωπα.

3.4.5. Κατάχρηση Ουσιών

Μανιακόμορφη συμπτωματολογία μπορεί να αναπτυχθεί και μετά από χρήση ψυχοδιεγερτικών ουσιών. Καθώς είναι σύνηθες οι διπολικοί ασθενείς να κάνουν χρήση ή και κατάχρηση ουσιών η διάγνωση μπορεί να είναι προβληματική. Ένα ενδελεχές ιστορικό για τη στιγμή χρήσης σε σχέση με την εμφάνιση των συμπτωμάτων και την ουσία της χρήσης είναι απαραίτητο για τη σωστή διάγνωση. Αρκετές φορές η παρακολούθηση του ασθενούς μπορεί να βοηθήσει από μόνη της, μιας και τα συμπτώματα που οφείλονται σε ουσίες, αποδράμουν σχετικά γρήγορα σε σχέση με αυτά ενός μανικού ή υπομανιακού επεισοδίου. Θα πρέπει επίσης, να διευκρινιστεί, αν παλαιότερα υπήρξαν αντίστοιχα συναισθηματικά επεισόδια πριν από τα οποία, δεν είχε προηγηθεί χρήση οποιασδήποτε ουσίας, ώστε να τεθεί η διάγνωση της ΔΔ. Η σοβαρότητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι αυτή που θα βοηθήσει στη διάγνωση, ενώ σύνηθες είναι το πρώτο επεισόδιο να εκλύεται μετά από χρήση ουσιών.

3.4.6. Διαταραχές Προσωπικότητας

Οι διαταραχές προσωπικότητας μπορεί να δυσκολέψουν τη διάγνωση της ΔΔ. Η συννοσηρότητα είναι συχνή, μέχρι και 38% (93) ενώ καθιστούν προβληματική και τη διαφορική διάγνωση. Η διάγνωση της διαταραχής προσωπικότητας δεν μπορεί να γίνει μόνο με την παρούσα κλινική εικόνα αλλά χρειάζεται μια σταθερότητα στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και στη συμπεριφορά που να ξεκινάει από την ηλικία των 15 ετών. Οι συχνότερες διαταραχές προσωπικότητας που συν-διαγιγνώσκονται με τη ΔΔ είναι αυτές των cluster B και C, με συχνότερη τη μεταιχμιακή διαταραχή προσωπικότητας, η οποία για κάποιους συγγραφείς θεωρείται πως ανήκει στο διπολικό φάσμα.

3.4.7. Εγκεφαλικά Σύνδρομα

Σε ανθρώπους με ελεύθερο προηγούμενο ιστορικό συναισθηματικής διαταραχής που εμφανίζουν συμπτωματολογία σε μεγαλύτερη ηλικία του αναμενόμενου, θα πρέπει να γίνει η σκέψη περί οργανικής εγκεφαλικής βλάβης. Παθήσεις του ΚΝΣ μπορεί να υποδυθούν συμπτώματα συναισθηματικής διαταραχής. Κάποιες μορφές άνοιας, αγγειακού τύπου προβλήματα, επιληψία, εγκεφαλίτιδες, πολλαπλή σκλήρυνση, όγκοι εγκεφάλου και λοίμωξη από HIV, μπορεί να έχουν τέτοια εικόνα. Ο λεπτομερειακός νευρογνωσιακός έλεγχος μπορεί να αναδείξει στοιχεία που να παραπέμπουν σε οργανική βλάβη και σε συνδυασμό με παρακλινικές εξετάσεις να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση.

3.4.8. Μεταβολικά Νοσήματα

Ο υπερθυρεοειδισμός, η νόσος του Addison, η νόσος του Cushing, η έλλειψη βιταμίνης B12 και σε ορισμένες περιπτώσεις η αιμοκάθαρση μπορεί να έχουν συμπτώματα μανίας. Συνήθως αποδράμουν σύντομα μετά από την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αιτίας.

3.4.9. Ιατρογενείς Αιτίες

Περιπτώσεις φαρμακευτικών αγωγών που λαμβάνονται για άλλο λόγο μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση μανιακών συμπτωμάτων. Τα κορτικοστεροειδή, η L-Dopa και τα διεγερτικά είναι οι παράγοντες που συχνά αναφέρονται ως προκαλούντες μανία. Τα αντικαταθλιπτικά επίσης, που λαμβάνονται για μονοπολική κατάθλιψη είτε για αγχώδεις διαταραχές, μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση μανίας χωρίς προηγούμενο ιστορικό, αν και μάλλον αυτό προϋποθέτει προδιάθεση εμφάνισης διπολικής διαταραχής.

3.4.10. Διπολική Διαταραχή και Εγκυμοσύνη

Περίπου οι μισές περιπτώσεις εγκυμοσύνης γυναικών με ΔΔ δεν είναι προγραμματισμένες (94). Συνεπώς, όταν γίνει γνωστή η εγκυμοσύνη έχουν παρέλθει οι κρίσιμες πρώτες μέρες, συνήθως ένας μήνας, στη διάρκεια των οποίων η εγκυμονούσα εν αγνοία της, συνεχίζει να λαμβάνει την αγωγή της. Η λήψη βαλπροϊκού και καρβαμαζεπίνης κατά τη διάρκεια κυρίως του πρώτου τριμήνου, έχει φανεί πως είναι τερατογόνος για τον άνθρωπο με αμφιλεγόμενα ακόμα τα στοιχεία για το λίθιο. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς με ΔΔ λαμβάνουν παράλληλα κάποιο αντιψυχωτικό συνήθως δεύτερης γενιάς και πιθανόν και κάποια ουσία από την οικογένεια των βενζοδιαζεπινών. Αν και τα δεδομένα δεν είναι αρκετά για ασφαλή συμπεράσματα, γενικώς, η χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και στην περιγεννητική περίοδο. Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν τη διακοπή του σταθεροποιητή της διάθεσης, άμεσα μετά τη διαπίστωση εγκυμοσύνης και ενίσχυση της αγωγής με αντιψυχωτικό, ενώ άλλο θεωρούν ασφαλέστερη μέθοδο θεραπείας την ΗΣΘ. Γενικά, προτείνεται η ενημέρωση της ασθενούς με ΔΔ που βρίσκεται σε ηλικία ικανή για τεκνοποίηση για τους κινδύνους σχετικά με τη λήψη αντισπασμωδικών σε περίπτωση εγκυμοσύνης, ακόμα κι αν δεν έχει προγραμματιστεί από την ίδια η εγκυμοσύνη. Η σύσταση θα πρέπει να είναι ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης και στενή ιατρική παρακολούθηση (95).

3.4.11 Διαγνωστική Αβεβαιότητα

Η διαγνωστική αβεβαιότητα είναι συνηθισμένη ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου. Σε κάθε περίπτωση τέτοιας υπόνοιας καλό θα είναι να τεθεί μια προσωρινή διάγνωση διπολικότητας και ο ασθενής να τεθεί υπό εντατική παρακολούθηση. Η διάγνωση μπορεί να επανεκτιμηθεί όταν προκύψουν περισσότερα κλινικά στοιχεία. Έχει υπολογιστεί σε μια μελέτη στη Μ. Βρετανία ότι σε βάθος τριετίας, ένας στους 25 ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη θα πληροί κριτήρια για διπολική διαταραχή (96), ενώ προδιαθεσικά στοιχεία φαίνεται πως είναι η κοινωνική φοβία, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, η κακοποίηση ανηλικού και προβλήματα στο υποστηρικτικό περιβάλλον τον τελευταίο χρόνο. Σε βάθος 25ετίας σχεδόν οι μισοί ασθενείς, που νοσηλεύθηκαν με διάγνωση «μονοπολικής κατάθλιψης», θα αποδειχθούν διπολικοί (27-29, 91).

3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι κυρίως εργαλεία που δεν διατίθενται ως ρουτίνα από τον Ελληνικό δημόσιο τομέα σε αντίθεση με άλλες χώρες, όπως για παράδειγμα το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου κάποιες από αυτές συμπεριλαμβάνονται στις παροχές της ψυχικής υγείας από δημόσιους φορείς. Επιγραμματικά, οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες για τη ΔΔ είναι οι ακόλουθες: Ατομική Ψυχοεκπαίδευση (97), Γνωστική-Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία (CBT) (98), Διαπροσωπική και Κοινωνικού Τρόπου Ζωής Θεραπεία (Interpersonal and Social Rhythm Therapy) (99), Ομαδική Ψυχοεκπαίδευση (100) και Θεραπεία Εστιασμένη στην Οικογένεια (101).

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Τελικά Συμπεράσματα

Μετά από τη σύγκριση των προτεινόμενων θεραπειών από τις πιο σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες σε κάθε φάση της ΔΔ, φαίνεται πως οι συμφωνίες είναι λιγότερες από τις διαφορές. Αυτό μάλλον προκύπτει λόγω του διαφορετικού τρόπου προσέγγισης των δεδομένων.

Για το λόγο αυτό, η συγγραφική ομάδα αποφάσισε πως δεν είναι εφικτό να προτείνει συγκεκριμένο αλγόριθμο για τις κατευθύνσεις της θεραπείας και να συμπεριλάβει τις προτάσεις όλων των ομάδων που εξετάστηκαν. Θεωρούμε πως ο κλινικός οφείλει να συμβουλευτεί τις προτεινόμενες θεραπείες και τους κοινούς τύπους κάθε ερευνητικής ομάδας, αλλά πάντα η κλινική εικόνα του εκάστοτε ασθενούς και η προσωπική εμπειρία και η άποψη, εφόσον βασίζεται σε επιστημονικά δεδομένα, συμβάλλουν στην θεραπευτική απόφαση.

Το NICE λαμβάνει πολύ σοβαρά υπ' όψιν το οικονομικό κόστος κάθε αγωγής και έτσι περιορίζει σημαντικά τις προτάσεις του. Η WFSBP λαμβάνει υπ' όψιν τις παρενέργειες ενώ οι CANMAT & ISBD δίνουν περισσότερες προτάσεις αφήνοντας τον συνυπολογισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών στον θεράποντα.

Συμπερασματικά, σε ό,τι αφορά τις αγωγές, το λίθιο, η κουετιαπίνη, η ολανζαπίνη και το βαλπροϊκό συνιστώνται από όλους σε όλες τις φάσεις είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό αγωγής. Η αριπιπραζόλη συνιστάται επίσης, εκτός από το NICE διότι τη θεωρεί υψηλού κόστους, για την οξεία μανία και την προφύλαξη από νέο μανιακό επεισόδιο. Η λαμοτριγίνη επίσης, συνιστάται (πλην του NICE) για καταθλιπτικά επεισόδια και προφύλαξη από αυτά. Επιπλέον, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία υπάρχει ως σύσταση σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει απάντηση ή και σαν θεραπεία πρώτης γραμμής ανάλογα με τη σοβαρότητα.

Γενικά, οι οδηγίες φαίνεται να συμφωνούν ότι τα αντικαταθλιπτικά δεν έχουν κύριο ρόλο στη θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης, τουλάχιστον ως μονοθεραπεία, με εξαίρεση ίσως τη φλουοξετίνη, αν και ο συνδυασμός της με ολανζαπίνη είναι μάλλον αποτελεσματικότερος. Τα άτυπα αντιψυχωτικά έχουν ρόλο μόνο στη φάση της μανίας και στην προφύλαξη από αυτή με εξαίρεση την κουετιαπίνη και την ολανζαπίνη, που δρουν και όσον αφορά την κατάθλιψη. Από τα κλασικά πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά μόνο η αλοπεριδόλη έχει χρησιμότητα στην οξεία μανία.

Από τα αντιεπιληπτικά πλην του βαλπροϊκού, μόνο η καρβαμαζεπίνη συνιστάται και μάλιστα σχεδόν πάντα σε συνδυασμό, ενώ από τα υπόλοιπα δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη για τη χρήση τους, παρά μόνο επί αποτυχίας των προηγούμενων αγωγών.

Τέλος, να σημειώσουμε ότι η αλλαγή της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται πρώτα σε άλλη φαρμακευτική αγωγή της ίδιας γραμμής και στη συνέχεια επί μη απάντησης να επιλέγεται αγωγή της επόμενης θεραπευτικής γραμμής.

Βιβλιογραφία

1. Winokur G, Clayton P, Reich T. Manic Depressive Illness. Saint Louis: CV Mosby; 1969.
2. Loudon JB, Blackburn IM, Ashworth CM. A study of the symptomatology and course of manic illness using a new scale. *Psychol Med.* 1977;7(4):723-9.
3. Serretti A, Olgiati P. Profiles of "manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):159-66.
4. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):187-201.
5. Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):27-32.
6. Carlson GA, Strober M. Affective disorder in adolescence: issues in misdiagnosis. *J Clin Psychiatry.* 1978;39(1):59-66.
7. Bauer MS, Simon GE, Ludman E, Unutzer J. 'Bipolarity' in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry.* 2005;187:87-8.
8. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed., DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
10. Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997;27(5):1079-89.
11. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005;67(1):1-8.
12. Subramaniam M, Abdin E, Vaingankar JA, Chong SA. Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder: results from the Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord.* 2013;146(2):189-96.
13. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord.* 2001;3(5):253-8.
14. Dell'Osso B, Buoli M, Bortolussi S, Camuri G, Vecchi V, Altamura AC. Patterns of Axis I comorbidity in relation to age in patients with Bipolar Disorder: a cross-sectional analysis. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):318-22.
15. Moor S, Crowe M, Luty S, Carter J, Joyce PR. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with Bipolar Disorder on self harming behaviour and suicide attempts. *J Affect Disord.* 2012;136(3):1212-5.
16. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, Jr., McElroy SL, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(5):506-15.
17. Singh JB, Zarate CA, Jr. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord.* 2006;8(6):696-709.
18. Centorrino F, Mark TL, Talamo A, Oh K, Chang J. Health and economic burden of metabolic comorbidity among individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(6):595-600.
19. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2002;4(6):398-405.
20. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(2):401-4.
21. Douzenis A, Seretis D, Nika S, Nikolaidou P, Papadopoulou A, Rizos EN, et al. Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:166.
22. Feldman NS, Gwizdowski IS, Fischer EG, Yang H, Suppes T. Co-occurrence of serious or undiagnosed medical conditions with bipolar disorder preventing clinical trial randomization: a case series. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(6):874-7.
23. Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, Nierenberg AA, Thase ME, Reilly-Harrington NA, et al. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand.* 2013.
24. Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord.* 2005;86(1):47-60.
25. WHO. The global burden of disease: 2004 update. . Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

26. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
27. Angst J, Dobler-Mikola A, Binder J. The Zurich study--a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. I. Problem, methodology. *European archives of psychiatry and neurological sciences*. 1984;234(1):13-20.
28. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M, Ajdacic-Gross V, Eich D, Rössler W, et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2005;14(2):68-76.
29. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):143-51.
30. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):123-31.
31. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):53-9.
32. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, et al. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):178-80.
33. Faravelli C, Rosi S, Alessandra Scarpato M, Lampronti L, Amedei SG, Rana N. Threshold and subthreshold bipolar disorders in the Sesto Fiorentino Study. *J Affect Disord*. 2006;94(1-3):111-9.
34. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):231-41.
35. Carvalho AF, McIntyre RS, Dimelis D, Gonda X, Berk M, Nunes-Neto PR, et al. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014;163:56-64.
36. Leonhard K. Die prapsychotische Temperamente bei den monopolen und bipolaren phasischen Psychosen. *Psychiat et Neurol (Basel)*. 1963;146:105-15.
37. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1-3):13-7.
38. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453-73.
39. Vieta E, Berk M, Wang W, Colom F, Tohen M, Baldessarini RJ. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*. 2009;119(1-3):22-7.
40. Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, Sani G, Kotzalidis GD, Rosa AR, et al. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord*. 2009;119(1-3):28-33.
41. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord*. 2008;107(1-3):45-51.
42. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, Imaz-Etxeberria H, Gonzalez-Pinto A, Tohen M. Episode cycles with increasing recurrences in first-episode bipolar-I disorder patients. *J Affect Disord*. 2012;136(1-2):149-54.
43. Gonzalez-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;124(3):250-5.
44. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vazquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, et al. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):293-302.
45. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord*. 2009;11(1):82-8.
46. Popovic D, Torrent C, Goikolea JM, Cruz N, Sanchez-Moreno J, Gonzalez-Pinto A, et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: A naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand*. 2013.
47. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med*. 2007;37(11):1595-9.

48. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gelbard HA, Floris GF. Seasonal mood disorders. Patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(1):17-23.
49. Hunt N, Sayer H, Silverstone T. Season and manic relapse. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;85(2):123-6.
50. Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Angelopoulos E, Ardu R, et al. Relationship between sunlight and the age of onset of bipolar disorder: an international multisite study. *J Affect Disord*. 2014;167:104-11.
51. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;30(2):229-33.
52. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(7):1015-26.
53. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McLntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(6):e578-86.
54. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(2):115-37.
55. Simon GE. Social and economic burden of mood disorders. *Biological Psychiatry*. 2003;54(3):208-15.
56. Pope M, Dudley R, Scott J. Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):38-44.
57. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):183-96.
58. Dore G, Romans SE. Impact of bipolar affective disorder on family and partners. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):147-58.
59. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):103-13.
60. Pompili M, Harnic D, Gonda X, Forte A, Dominici G, Innamorati M, et al. Impact of living with bipolar patients: Making sense of caregivers' burden. *World journal of psychiatry*. 2014;4(1):1-12.
61. Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease. A comprehensive assessment of the mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organisation, and the World Bank; 1996.
62. Gutierrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2010;186(2-3):254-60.
63. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97.
64. McMorris BJ, Downs KE, Panish JM, Dirani R. Workplace productivity, employment issues, and resource utilization in patients with bipolar I disorder. *J Med Econ*. 2009;13(1):23-32.
65. Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):215-21.
66. Fountoulakis KN. Pharmaceutical treatment of acute bipolar depression. *F1000 medicine reports*. 2010;2.
67. Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Current opinion in psychiatry*. 2010;23(1):19-24.
68. Fountoulakis KN. The possible involvement of NMDA glutamate receptor in the etiopathogenesis of bipolar disorder. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(12):1605-8.
69. Fountoulakis KN. Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012;18(3):227-37.
70. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2012;262 Suppl 1:1-48.
71. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(7):999-1029.
72. Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T, et al. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Annals of general psychiatry*. 2007;6:27.
73. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-62.

74. Reinares M, Rosa AR, Franco C, Goikolea JM, Fountoulakis K, Siamouli M, et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):485-96.
75. Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, Rihmer Z. Psychotherapeutic intervention and suicide risk reduction in bipolar disorder: a review of the evidence. *J Affect Disord*. 2009;113(1-2):21-9.
76. Fountoulakis KN, Siamouli M. Re: How well do psychosocial interventions work in bipolar disorder? *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2009;54(8):578.
77. Reinares M, Sanchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord*. 2014;156:46-55.
78. Highet NJ, McNair BG, Thompson M, Davenport TA, Hickie IB. Experience with treatment services for people with bipolar disorder. *Med J Aust*. 2004;181(7 Suppl):S47-51.
79. Mantere O, Suominen K, Leppamaki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsa E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord*. 2004;6(5):395-405.
80. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord*. 2005;86(1):1-10.
81. Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, Gonzalez-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):14-26.
82. NICE. Bipolar disorder 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/Conditions-and-diseases/Mental-health-and-behavioural-conditions/Bipolar-disorder>.
83. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
84. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, 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(2):85-116.
85. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, 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(2):81-109.
86. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. 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(3):154-219.
87. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(3):246-59.
88. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, et al. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10 Suppl 1:S1-207.
89. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(8):549-55.
90. Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. Treatment of bipolar depression: an update. *J Affect Disord*. 2008;109(1-2):21-34.
91. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):133-46.
92. Zis AP, Goodwin FK. Major affective disorder as a recurrent illness: a critical review. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36(8 Spec No):835-9.
93. Kay JH, Altshuler LL, Ventura J, Mintz J. Prevalence of axis II comorbidity in bipolar patients with and without alcohol use disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 1999;11(4):187-95.
94. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*. 1992;340(8821):694-6.
95. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):608-20.

96. Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):829-36.
97. Lobban F, Taylor L, Chandler C, Tyler E, Kinderman P, Kolamunnage-Dona R, et al. Enhanced relapse prevention for bipolar disorder by community mental health teams: cluster feasibility randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010;196(1):59-63.
98. Meyer TD, Hautzinger M. Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychol Med*. 2012;42(7):1429-39.
99. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):996-1004.
100. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):402-7.
101. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):904-12.
102. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, et al. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(4):372-80.
103. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;276(4):293-9.
104. Chen CN, Wong J, Lee N, Chan-Ho MW, Lau JT, Fung M. The Shatin community mental health survey in Hong Kong. II. Major findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(2):125-33.
105. Brewin J, Cantwell R, Dalkin T, Fox R, Medley I, Glazebrook C, et al. Incidence of schizophrenia in Nottingham. A comparison of two cohorts, 1978-80 and 1992-94. *Br J Psychiatry*. 1997;171:140-4.
106. Regeer EJ, Rosso ML, ten Have M, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder: a further study in The Netherlands. *Bipolar Disord*. 2002;4 Suppl 1:37-8.
107. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med*. 2004;34(5):777-85.
108. Negash A, Alem A, Kebede D, Deyessa N, Shibre T, Kullgren G. Prevalence and clinical characteristics of bipolar I disorder in Butajira, Ethiopia: a community-based study. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):193-201.
109. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press.; 2007.
110. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 – Επιδημιολογικοί δείκτες (%) της Διπολικής Διαταραχής

Μελέτη	Έτη Διεξαγωγής	ΔΔ-I		Επίπτωση (ανά 100.000) Ετήσια	ΔΔ-II		Διπολικό Φάσμα
		Επιπολασμός Ζωής	Ετήσιος		Επιπολασμός Ζωής	Ετήσιος	Επιπολασμός Ζωής
ECA(30)	1980-4	0.8	0.6	3.2	0.5		6.4
NCS(10)	1990-2	1.7	1.3				
NCS-R(102)	2005	1.0	0.6		1.1	0.8	4.4
CNCG(103)	1988	0.6					
	1987	0.6					

	1992	0.5					
	1989	0.3					
	1990	0.4					
	1989	1.5					
Zurich(28)	1978-82		0.7				5.5
Shatin(104)	1984-6	0.15					
Nottingham(105)	1992-4			2.5			
Netherlands(106)	1996-9	2.0		2.7			
Australia(107)	2004		0.5				
Butajira(108)	2005	0.5					
Irish(109)	1995-2000			2.2			
Hirschfeld et al(31)	2003						3.7
Merikangas et al(110)	2011	0.6	0.4		0.4	0.3	2.4
Άλλες μελέτες		0.2-1.9	1.3	2.2	0.5-2	0.2	3-8.3

Πίνακας 2 – Οι επιλεγμένες θεραπευτικές οδηγίες

Οργανισμός/ Εταιρεία Έκδοσης	Χώρα	Σχόλιο	Ιστότοπος
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT)& International Society of Bipolar Disorder (ISBD)	Καναδάς	2013	http://canmat.org/resources/CANMAT%20Bipolar%20Disorder%20Guidelines%20-2013%20Update.pdf
National Institute of Clinical Excellence (NICE)	Μ. Βρετανία	Υπό έκδοση το 2014	http://www.nice.org.uk/guidance/cg185/evidence/cg185-bipolar-disorder-update-full-guideline3
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	Διεθνείς	2009,2010 & 2012	http://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers.html

Πίνακας 3- Σύγκριση προτεινόμενων θεραπειών για την οξεία μανία

	NICE 2014	CANMAT & ISBD 2013	WFSBP 2009
Πρώτης γραμμής Θεραπεία			
Αριπιπραζόλη	-	+	+
Ασenaπίνη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη	-	-	+
Αλοπεριδόλη	+	-	-
Λίθιο	+ (υπό αγωγή ήδη)	+	+
Ολανζαπίνη	+	+	+
Παλιπεριδόνη ER	-	+	+
Κουετιαπίνη	+	+	+
Ρισπεριδόνη	+	+	+
Βαλπροϊκό	+ (υπό αγωγή ήδη)	+	+
Βαλπροϊκό ER	-	+	-
Ζιπραζιδόνη	-	+	+
Λίθιο ή Βαλπροϊκό + Αντιψυχωτικό	-	+	-
Δεύτερης γραμμής Θεραπεία			
Σταθεροποιητής + Σταθεροποιητής	-	-	+
Σταθεροποιητής + Άτυπο Ανιψυχωτικό	-	-	+
Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
ΗΣΘ	-	+	-
Αλοπεριδόλη	-	+	+
Λίθιο ή Βαλπροϊκό + Αντιψυχωτικό	+	-	-
Λίθιο + Βαλπροϊκό	-	+	+
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	-	+
Λίθιο + Σταθεροποιητής + Αντιψυχωτικό	-	-	+
Τρίτης γραμμής Θεραπεία			
Καριπραζίνη	-	+	-
Χλωροπρομαζίνη	-	+	-
Κλοζαπίνη	-	+	-
ΗΣΘ	-	-	+
Οξκαρβαζεπίνη	-	+	-
Ταμοξιφαίνη	-	+	-
Λίθιο ή Βαλπροϊκό + Αλοπεριδόλη	-	+	-
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Ταμοξιφαίνη add-on	-	+	-
Δεν συστήνονται			
Γκαμπαπεντίνη	+	+	-
Λαμοτριγίνη	+	+	-
Τιαγκαμπίνη	-	+	-
Τοπιραμάτη	+	+	-
Βεραπαμίλη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη + Ρισπεριδόνη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη + Ολανζαπίνη	-	+	-

Πίνακας 4- Σύγκριση προτεινόμενων θεραπειών για την οξεία διπολική κατάθλιψη

	NICE 2014	CANMAT & ISBD 2013	WFSBP 2010
Πρώτης γραμμής Θεραπεία			
Καρβαμαζεπίνη	-	-	+
Φλουοξετίνη	-	-	+
Λαμοτριγίνη	+	+	+
Λίθιο	+	+	+
Λίθιο + SSRI ή Βουπροπιόνη	-	+	-
Ολανζαπίνη	+	-	+
Ολανζαπίνη + SSRI	-	+	-
Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	+	-	-
Κουετιαπίνη	+	+	+
Βαλπροϊκό	+	-	+
Βαλπροϊκό + SSRI ή Βουπροπιόνη	-	+	-
Βαλπροϊκό + Λίθιο	-	+	-
Δεύτερης γραμμής Θεραπεία			
Καρβαμαζεπίνη + FEWP	-	-	+
Λαμοτριγίνη + Λίθιο	-	+	+
Λαμοτριγίνη + Βαλπροϊκό	-	+	
Li + N-acet	-	-	+
Λίθιο + Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	+	-	-
Λίθιο + Κουετιαπίνη	+	-	-
Λίθιο + Σερτραλίνη	-	-	+
Λίθιο + Τοπιραμάτη	-	-	+
Λίθιο + Βενλαφαξίνη	-	-	+
Λίθιο + Ζονισαμίδη	-	-	+
Λουρασιδόνη	-	+	-
Λουρασιδόνη + Λίθιο ή Βαλπροϊκό	-	+	-
Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	-	-	+
Κουετιαπίνη + SSRI	-	+	-
Βαλπροϊκό	-	+	-
Βαλπροϊκό + N-acet	-	-	+
Βαλπροϊκό + Ολανζαπίνη	+	-	-
Βαλπροϊκό + Ολανζαπίνη/Φλουοξετίνη	+	-	-
Βαλπροϊκό + Κουετιαπίνη	+	-	-
Βαλπροϊκό + Σερτραλίνη	-	-	+
Βαλπροϊκό + Τοπιραμάτη	-	-	+
Βαλπροϊκό + Βενλαφαξίνη	-	-	+
Βαλπροϊκό + Ζονισαμίδη	-	-	+
επιπρόσθετα Μοδαφινίλη	-	+	-
Τρίτης γραμμής Θεραπεία			
επιπρόσθετα Μοδαφινίλη	-	-	+
επιπρόσθετα Τρανυλκυπρομίνη	-	-	+
επιπρόσθετα L-Θυροξίνη	-	-	+
Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
ΗΣΘ	-	+	+
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Λίθιο + ΜΑΟΙ	-	+	-

Λίθιο + Λαμοτριγίνη	+	-	-
Λίθιο + Ολανζαπίνη	+	-	-
Λίθιο + Πραμπεξόλη	-	+	-
Ολανζαπίνη	-	+	-
Κουετιαπίνη + Λαμοτριγίνη	-	+	-
SSRI + Λαμοτριγίνη + Λίθιο ή Βαλπροϊκό ή Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
TCA + Λίθιο ή Βαλπροϊκό ή Άτυπο αντιψυχωτικό	-	+	-
Βαλπροϊκό + Λαμοτριγίνη	+	-	-
Βενλαφαξίνη + Λίθιο ή Βαλπροϊκό	-	+	-
Οποιοσδήποτε Συνδυασμός			+
Δεν Συνιστάται			
Αριπιπραζόλη	-	+	-
Γκαμπαπεντίνη	-	+	-
Ζιπραζιδόνη	-	+	-
επιπρόσθετα Ρισπεριδόνη	-	+	-
επιπρόσθετα Λεβετιρακετάμη	-	+	-

Πίνακας 5- Σύγκριση προτεινόμενων θεραπειών για την φάση συντήρησης

	NICE 2014	CANMAT & ISBD 2013	WFSBP 2013
Πρώτης γραμμής Θεραπεία			
Η αγωγή του τελευταίου επεισοδίου	+	-	-
Αριπιπραζόλη	-	+	+
Λαμοτριγίνη	-	+	+
Λίθιο	+	+	+
Λίθιο + Αριπιπραζόλη	-	+	-
Λίθιο + Κουετιαπίνη	-	+	-
Λίθιο + Ρισπεριδόνη LAI	-	+	-
Λίθιο + Ζιπραζιδόνη	-	+	-
Λίθιο + Βαλπροϊκό	+	-	-
Ολανζαπίνη	+	+	+
Κουετιαπίνη	+	+	+
Ρισπεριδόνη		-	+
Ρισπεριδόνη LAI	-	+	-
Βαλπροϊκό	+	+	-
Βαλπροϊκό + Αριπιπραζόλη	-	+	-
Βαλπροϊκό + Κουετιαπίνη	-	+	-
Βαλπροϊκό + Ρισπεριδόνη LAI	-	+	-
Βαλπροϊκό + Ζιπραζιδόνη	-	+	-
Δεύτερης γραμμής Θεραπεία			
Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Παλιπεριδόνη ER	-	+	-
Λίθιο + Καρβαμαζεπίνη	-	+	-
Λίθιο + Λαμοτριγίνη	-	+	-
Λίθιο + Ολανζαπίνη	-	+	-
Λίθιο + Ρισπεριδόνη	-	+	-

Λίθιο + Βαλπροϊκό	-	+	-
Αντικαταθλιπτικό	-	-	+
Ολανζαπίνη + Φλουοξετίνη	-	+	-
Παλιπεριδόνη	-	-	+
Βαλπροϊκό		-	+
Βαλπροϊκό + Ολανζαπίνη	-	+	-
Ζιπραζιδόνη		-	+
Τρίτης Γραμμής Θεραπεία			
Ασenaπίνη (μονοθεραπεία)	-	+	+
επιπρόσθετη Ασenaπίνη	-	+	-
Καρβαμαζεπίνη		-	+
επιπρόσθετη Κλοζαπίνη	-	+	+
επιπρόσθετη ΗΣΘ	-	+	+
επιπρόσθετη Γκαμπαπεντίνη	-	+	+
επιπρόσθετα Ω3-Λιπαρά Οξέα	-	+	+
επιπρόσθετη Οξκαρβαζεπίνη	-	+	+
επιπρόσθετη Φενυτοΐνη Phe	-	+	+
επιπρόσθετη Τοπιραμάτη	-	+	+
Δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία			
Αντικαταθλιπτικό	-	+	-
Γκαμπαπεντίνη	-	+	-
Τοπιραμάτη	-	+	-
επιπρόσθετη Φλουπενθιξόλη	-	+	-

Πίνακας 6 – Σύγκριση του βαθμού σύστασης κατά ουσία σαν μονοθεραπεία και ερευνητική ομάδα

	WFSBP			CANMAT			NICE*		
	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης
Αλοπεριδόλη	2	-	-	3	-	-	1	-	-
Αμισουλπρίδη	4	-	4	-	-	-	-	-	-
Αντικαταθλιπτικά	-	-	3	-	2 ^ο	Αρν.	-	-	-
Αριπιπραζόλη	1	Αρν.	1	1	Αρν.	1	-	-	-
Ασenaπίνη	2	-	4	1	-	3	-	-	-
Βαλπροϊκό	1	3	3	1	32	1	1	1	1
Γκαμπαπεντίνη	Αρν.	5 ¹	4	Αρν.	Αρν.	Αρν.	Αρν.	-	-
Ζιπραζιδόνη	1	Αρν.	3	1	Αρν.	-	-	-	-
ΗΣΘ ²	4	4	4	3	4	3	-	-	-
Καρβαμαζεπίνη	2	5	4	3	3	2	-	-	-
Καριπραζίνη	-	-	-	4	-	-	-	-	-
Κλοζαπίνη	4	-	4	4	-	-	-	-	-
Κλοναζεπάμη	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Κουετιαπίνη	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Λαμοτριγίνη	Αρν.	3	1	Αρν.	1	1	Αρν.	1	-
Λεβετιρακετάμη	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Λίθιο	2	5	1	1	1	1	1	1	1
Λοραζεπάμη	4	-	-	-	-	-	-	-	-

Λουρασιδόνη	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Ολανζαπίνη	2	3	2	1	3	1	1	1	1
Οξκαρβαζεπίνη	4	-	4	4	-	-	-	-	-
Παλιπεριδόνη	3	-	3	2	-	2	-	-	-
Πιμοζίδη	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Ρισπεριδόνη	1	-	2	1	-	1	1	-	-
Ταμοξιφαίνη	3	-	-	4	-	-	-	-	-
Τοπιραμάτη	Αρν.	-	4	Αρν.	-	Αρν.	Αρν.	-	-
Φενυτοΐνη	3	-	4	-	-	-	-	-	-
Φλουοξετίνη	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Φλουοξετίνη/ Ολανζαπίνη ³	-	3	-	-	1	2	-	1	-
Χλωροπρομαζίνη	3	-	-	4	-	-	-	-	-
L- Θυροξίνη ¹	-	4	-	-	-	-	-	-	-
Στέρωση ύπνου ¹	-	4	-	-	-	-	-	-	-
rTMS ¹	-	Αρν.	-	-	-	-	-	-	-
FEWP ²	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Ω3 – Λιπαρά οξέα	-	5	4	-	-	4	-	-	-

*Το NICE ταξινομεί με βάση την γραμμή θεραπείας. ¹ Σε συνδυασμό με την τρέχουσα αγωγή. ² Η ΗΣΘ χρησιμοποιείται σε ανθιστάμενες στη θεραπεία περιπτώσεις στη μανία και σε συνδυασμό με την τρέχουσα αγωγή στη διπολική κατάθλιψη. ³ Στις Η.Π.Α. κυκλοφορεί σαν ενιαία μορφή αγωγής. ⁴ Μόνο σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη. ⁵ Μόνο σε συνδυασμό με λίθιο ή βαλπροϊκό.

Πίνακας 7 – Προτεινόμενες δοσολογίες

Δοσολογία (σε mg)			
	Οξεία Μανία	Διπολική Κατάθλιψη	Φάση Συντήρησης
Αλοπεριδόλη	5-20	-	-
Αμισουλπρίδη	400-800	-	-
Αριπιπραζόλη	15-30	15-30	10-30
Ασenaπίνη	10-20	-	-
Βαλπροϊκό	1200-3000 mg(επ πλ. 75-100mg/l)	1200-3000 mg(επ πλ. 75-100mg/l)	1200-3000 mg(επ πλ. 75-100mg/l)
Γκαμπαπεντίνη	900-3600	-	-
Ζιπραζιδόνη	80-160	80-160	80-160
ΗΣΘ	-	-	-
Καρβαμαζεπίνη	600-1200 (επ.πλ. 4-15 mg/l)	600-1200 (επ.πλ. 4-15 mg/l)	600-1200 (επ.πλ. 4-15 mg/l)
Καριπραζίνη	-	-	-
Κλοζαπίνη	100-300	-	-
Κλοναζεπάμη	2-8	-	-
Κουετιαπίνη	400-800	300-600	-
Λαμοτριγίνη	50-200	50-200	50-200
Λεβετιρακετάμη	500-1500	-	-
Λίθιο	600-1200 (επ.πλ. 0,8-1,3 mmol)	600-1200 (επ.πλ. 0,8-1,3 mmol)	600-1200 (επ.πλ. 0,8-1,3 mmol)
Λοραζεπάμη	4-8	-	-
Λουρασιδόνη	20-120	-	-
Ολανζαπίνη	10-20	5-20	5-20
Οξκαρβαζεπίνη	900-1800	-	-
Παλιπεριδόνη	3-12	-	-
Πιμοζίδη	2-16	-	-
Ρισπεριδόνη	2-6	-	-
Ταμοξιφαίνη	40-80	-	-
Τοπιραμάτη	200-600	-	-
Φενυτοΐνη	300-400	-	-
Φλουοξετίνη	-	20-50	25-50
Φλουοξετίνη/ Ολανζαπίνη ³		25-50/6-12	25-50/3-12
Χλωροπρομαζίνη	300-1000	-	-
L- Θυροξίνη ¹	-	450mcg	-
FEWF ²	-	36 g/d	-
Ω3 – Λιπαρά οξέα	-	1-8g	-