

Eessõna

Eesti jaoks sobivaima bipolaarse häire ravijuhise leidmisel langes valik Kanada kolleegide poolt välja töötatud juhise tõlkimise kasuks. Seda eeskätt põhjusel, et antud juhise on kasutajasõbralik ning varem on kasutatud samalaadselt ka skisofreenia ravijuhise välja töötamisel Kanada vastava dokumendi põhialuseid.

Eesti tingimustes on ehk kõige olulisem erinevus maailmapraktikast ning ka käesolevast juhiseast asjaolu, et liitium ei ole Eestis registreeritud, ning on seetõttu suhteliselt alakasutuses. Juhises on toodud teise põlvkonna antipsühhootikumide kasutus bipolaarse häire korral. See teeb võimalikuks nende suhteliselt kallite ravimite ratsionaalse kasutamise bipolaarse häire korral ning nende võimaliku lisamis soodusravimite nimekirja.

Allpool toodud juhise on esialgu projektina pandud kommentaaride/täienduste ja paranduste tegemiseks välja seltsi koduleheküljele nn "sisepoolele". Konsensuse saavutamisel tehakse ta kõigile huvitatutele kättesaadavaks seltsi kodulehe avatud poolel. Esialgu ei ole lisatud kirjanduse allikaid, see on plaanis siis, kui dokument saab heakskiidu seltsi liikmete poolt.

Arvamuste avaldamiseks on aega kuni 15.novembrini 2007. Palun kõik ettepanekud antud juhise kohta saata meiliaadressil peeter.jaanson.001@mail.ee

Meeldivat lugemist!

Peeter Jaanson

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) bipolaarse meeleolahäirega patsientide ravijuhend: konsensus ja vaidlusküsimused.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young T, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies.

Bipolar Disord 2005; 7 (Suppl. 3): 5–69. © Blackwell Munksgaard, 2005

Kanada meeleolu- ja ärevushäirete võrgustiku (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) eelmise ravijuhendi avaldamisest 1997. aastal on oluliselt tõusnud bipolaarse meeleolahäire tõendus põhiste ravivõimaluste arv. Käesolevas ravijuhendis vaadatakse üle uued tõendusmaterjalid ning hinnatakse need kriteeriumide alusel, mis ühendavad endas andmed tõhususe, ohutuse ja talutavuse kohta, et määrata ära üldised kliinilised soovitusel bipolaarse häire erinevate episoodide raviks. Juhendis soovitatakse, et kuigi farmakoteraapia on ravi nurgakivi, on lisaks vajalik psühhosotsiaalsete ravimeetodite kasutamine ning kroonilise haiguse käsitlusmudeli rakendamine ravimeeskonna osavõtul, tagamaks bipolaarse häirega patsientidele optimaalse ravi. Liitium, valproaat ja mitmed atüüpilised antipsühhootikumid on akuutse

mania esimese valiku ravimid. Bipolaarse häire depressiooniepisoode ja segatüüpi seisundeid on sageli seostatud suitsiidikatsetega; seepärast peaks suitsidaalsuse hindamine olema alati olulisel kohal iga bipolaarse häire patsiendiga tegelemisel. Liitium, lamotrigiin ja mitmed antidepressantide ja meeleolu stabiliseerijate kombinatsioonid on esimesteks valikuteks bipolaarse depressiooni ravis. Bipolaarse häire säilitusravis on esimesteks valikuteks liitium, lamotrigiin, valproaat ja olansapiin. Anamnees ja sümptomite profiil aitavad otsustada ravivalikute üle. II tüüpi bipolaarse häire järjest laiemal tunnustamisel on oodata, et selle sagedase ja vaegurlust (disability) põhjustava seisundi ravi kohta saadakse ka rohkem tõendusmaterjale. Käesolevas juhendis puudutatakse ka naistel esineva bipolaarse häire probleeme ning kaasuvate haigustega seonduvat. Lisatud on peatükk ohutuse ja patsientide jälgimise kohta.

Kaasesimehed: Lakshmi N Yatham^a, Sidney H Kennedy^b

Sektsioonide juhatajad: Claire O'Donovan^c, Sagar Parikh^b, Glenda MacQueen^d, Roger McIntyre^b, Verinder Sharma^e, Peter Silverstone^f

Ravijuhendi komitee: Martin Alda^c, Philippe Baruch^g, Serge Beaulieu^h, Andree Daigneaultⁱ, Roumen Milev^j, L. Trevor Young^b, Arun Ravindran^b, Ayal Schaffer^b, Mary Connolly^k & Chris P Gorman^l

^aDepartment of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, BC, ^bDepartment of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, ^cDepartment of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, ^dMcMaster University, Hamilton, ON, ^eDepartment of Psychiatry, University of Western Ontario, ON, ^fDepartments of Psychiatry and Neuroscience, Alberta, Edmonton, AB, ^gDepartment of Psychiatry, Laval University, Quebec City, QC, ^hDepartment of Psychiatry, McGill University, Montreal, ⁱDepartment of Psychiatry, University of Montreal, ^jDepartment of Psychiatry, Queen's University, Kingston, ON, ^kMood Disorders Service, Victoria, BC, ^lClinical Associate Professor, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

This project was supported by unrestricted educational grants from Lilly, AstraZeneca and Janssen-Ortho. Members of the Guidelines Committee are listed in Appendix 1.

Sisukord

1. osa. Sissejuhatus	lk 3-4
2. Ravi põhialused	lk 4-14
3. Bipolaarse mania akuutravi	lk 14-26
4. Bipolaarse depressiooni akuutravi	lk 26-34
5. Bipolaarse meeleolahäire säilitusravi	lk 34-47
6. Patsientide erirühmad	lk 47-61
7. II tüüpi bipolaarne häire: akuut- ja säilitusravi	lk 61-70
8. Ohutus ja jälgimine	lk 70-75

1. osa. Sissejuhatus

Bipolaarse häire ravi uuringutes on toimunud plahvatuslik kasv selle häire esimese ravijuhendi avaldamisest 1994. aastal Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni (American Psychiatric Association) poolt (1). Viimase aastakümne jooksul on laialt uuritud uute antikongulsantide (2), atüüpiliste antipsühhootikumide (3) ja psühhosotsiaalsete ravimeetodite (4, 5) tõhusust bipolaarse häire ravis. Et neid edusamme ravis haarata ja praktiseerivate arstide jaoks olulist välja tuua, on viimase kümne aastaga publitseeritud mitmed regionaalsed (6), riiklikud (7-10) ja ekspertgruppide ravijuhendid. Mõned juhendid on juba läbi läbinud teise paranduse (16, 17) ning teised saavad ilmselt uuesti läbi töötatud lähitulevikus.

Käesolev publikatsioon kujutab endast õigeaegset täiendust 1997. aasta CANMAT juhendile (7). Eelmises juhendis oli tõenduspõhisuse hindamiseks ja kliinilisteks soovitusteks kasutatud perioodilise terviseseisundi hindamisega seotud juhtnõore. Tegemaks soovitusi arstisõbralikemaks, on sekkumiste tõendatuse taseme hindamise kriteeriume muudetud ning iga sekkumise kohta on jagatud kliinilised soovitused, mis põhinevad üldisel muljel toimivuse, efektiivsuse ja kõrvaltoimete kohta. Tõenduspõhisuse ja kliiniliste soovituste taseme hindamise uued kriteeriumid on toodud allpool (tabelid 1.1 ja 1.2).

Ravijuhend on jagatud kaheksasse osasse koos sissejuhatusesega. Teises osas puudutatakse ravi põhiprintsiipe. Sinna hulka kuuluvad varane ja täpne diagnoosimine, patsiendi ja tema lähedaste harimine häire ja ravivõimaluste osas ning psühhosotsiaalsete strateegiate ja kroonilise haiguse käsitlusmudeli rakendamine patsiendi ravis. Mania ja bipolaarse depressiooni ravi ning säilitusravi on üle vaadatud vastavalt osades 3, 4, ja 5. Mania osas ei sisaldu ainult kiireloomulise ravi soovitused, vaid ka ravi algoritm koos erinevate võimalustega, mis sõltuvad varem saadud ravist ja ravivastusest. Samamoodi sisaldub 4. osas algoritm võimalustega bipolaarse häire depressiooniepisoodi raviks ning 5. osas on puudutatud pikaajalist ravi, rõhutades ravijärgimuse tähtsust meeleolu stabiilsuse saavutamises ja praegusi tõenduspõhiseid farmakoteraapia võimalusi. Kliinilised tunnused, mis võiksid aidata arstil erinevate võimaluste vahel valida, on samuti üle vaadatud.

Bipolaarse häirega naiste ravi, kes planeerivad rasedust, ravi raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil on arsti jaoks ainulaadseks väljakutseks, kuna hoolikalt tuleb kaaluda võimalikke riske ja oodatavat kasu. Sama keeruline võib olla ka laste, noorukite jaa kaasuvate haigustega patsientide ravi, need teemad on hõlmatud juhendi 6. osas. Kuigi II tüüpi bipolaarset häiret esineb väga sageli, on see uurimisteemana unarusse jäetud ning selle seisundi ravi on eraldi puudutatud vaid vähestes ravijuhendites – kui üldse. Käesoleva juhendi 7. osas vaadatakse üle II tüüpi bipolaarse häire tõenduspõhised ravivõimalused ning tuuakse ära ravisoovitused, tunnustades samas selliste soovituste puudusi. Ravijärgimus on bipolaarse häire ravi juures tõsiseks väljakutseks ning halva ravijärgimuse üheks peamiseks põhjuseks on kõrvaltoimed. Järelikult on patsiendi jälgimine kõrvaltoimete suhtes ülimalt tähtis. Sellest teemast räägitakse juhendi 8. osas koos meditsiinilise jälgimise muude põhimõtetega.

Juhendisse on põimitud kliiniline haigusjuht, et illustreerida, kuidas tõenduspõhist ravi saab bipolaarse häirega patsiendi juures rakendada. Peatükkide lõpus on tõstatatud ka vastuolulised teemad.

Kuigi see juhend on koostatud Kanada bipolaarse häire asjatundjate poolt, oleme me üritanud teha selle rakendatavaks ka arstide ja teiste tervishoiutöötajate poolt kogu maailmas ning oleme rahul sellega, et juhend avaldatakse ajakirjas Bipolar Disorders. Tegemaks juhendit rahvusvahelises mõttes asjakohasemaks, oleme me kutsunud eksperdid Põhja-Ameerikast, Euroopas, Austraaliast ja Aasiast, Lõuna-Ameerikast ning Aafrikast andma siin ajakirjas avaldatud juhendi juurde täiendavad kirjalikud kommentaarid. Loodame, et see algatus annab oma osa bipolaarse häire rahvusvahelise ravijuhendi väljatöötamisele tulevikus.

Tabel 1.1. Tõendatuse kriteeriumid

1.	Meta-analüüs või korratud tulemustega topeltpime randomiseeritud kontrollitud uuring, mis sisaldab endas platseebokontrolli
2.	Vähemalt üks topeltpime randomiseeritud kontrollitud uuring, võrdlus platseeboga või aktiivse raviga
3.	Prospektiivne mittekontrollitud uuring vähemalt kümnel subjektil
4.	Juhuslikud teated või ekspertarvamus

Tabel 1.2. Ravisoovitused

Esimene valik	1. või 2. taseme tõendus ning kliiniliselt kindlaks tehtud toimivus ja ohutus
Teine valik	3. või kõrgema taseme tõendus ning kliiniliselt kindlaks tehtud toimivus ja ohutus
Kolmas valik	4. või kõrgema taseme tõendus ning kliiniliselt kindlaks tehtud toimivus ja ohutus
Ei ole soovitatud	1. või 2. tasemel on tõendatud toime puudumine

2. osa. Ravi põhialused

Epidemioloogia

Prevalents. Bipolaarne häire on suhteliselt sage ja tõsist võimetust põhjustav meeleoluhäire. Bipolaarne häire on jagatud kolme alamgruppi: bipolaarne I häire, II häire ja teisiti täpsustamata bipolaarne häire (*bipolar disorder not otherwise specified [NOS]*). DSM-IV klassifikatsiooni järgi võivad inimesed kogeda bipolaarse häire sümptomeid ka tsüklotüümia ja psühhoaktiivsetest ainetest põhjustatud meeleoluhäirete puhul, sekundaarsena teisest haigusest ning skisoafektiivse häire bipolaarse alatüübi puhul (18). Termin “bipolaarse spektri häired” hõlmab erinevaid kliinilisi seisundeid, mis arvatakse olevat bipolaarse häirega lähedalt seotud; sellest tuleb juttu allpool.

Üldpopulatsioonis hinnatakse I tüüpi bipolaarse häire prevalentsiks ligikaudu 0,5-2,4% (19-26) ning II tüüpi bipolaarse häire prevalentsiks 0,2-5,0% (20, 27, 28).

Kõrgematest prevalentsi näitajatest on teatatud subsündromaalsete maniasümptomitega bipolaarse spektri häirete juures (3,0-6,5%) (27, 29, 30). Siiski, bipolaarse häire tegeliku prevalentsi kindlakstegemist takistavad tõsised puudused pea kõigis populatsiooniuringutes, mis tulevad peamiselt usaldusväärse diagnostilise instrumendi puudumisest (31). I tüüp bipolaarse häire prevalents on meestel ja naistel võrreldav (32-34). Kaasuvaid ärevushäireid ja ainete kuritarvitamist on leitud ligi poolte bipolaarse häirega patsientide juures (35).

Vanus haigestumisel. Keskmine vanus haigestumisel jääb vahemikku 17 kuni 21 eluaastat (36, 37). Funktsioonivõime kahjustumine võib olla enam väljendunud nendel, kes haigestuvad enne 19-aastaseks saamist, kuna varane algus takistab sageli edasist hariduse omandamist, karjääri ning sotsiaalset arenemist (38).

Haiguskoormus. Bipolaarne häire annab tulemuseks olulise vaegurluse ja negatiivse mõju elukvaliteedile (23, 29, 39-42). Tervete inimestega võrreldes teatavad bipolaarse häire patsiendid oluliselt rohkem töövõime alanemisest, raskustest vaba aja tegevuste juures, sotsiaalses ja perekondlikus suhtlemises (29, 39); raviga saab siiski paljusid nendest raskustest leevendada. 1990. aastal paigutas Maailma Terviseorganisatsioon bipolaarse häire haiguskoormuse järgi (*disability-adjusted life years*) 15-44 aastaste inimeste seas maailmas kuuendale kohale (41). Bipolaarse häirega inimesed kasutavad elu jooksul ka oluliselt rohkem tervishoiuteenuseid ning nende vajadus sotsiaaltoetuste ja töövõimetuse ning puude toetuste järele on suurem, kui võrrelda psüühikahäireta inimestega (29). Ameerika Ühendriikides on hinnatud, et kõikide 1998. aastal haigestunud bipolaarse häire patsientide haiguse eluaegne majanduslik koormus on 24 miljardit USA dollarit (43).

Suitsiidirisk. Bipolaarse häirega patsientide eluaegne suitsiidirisk on kõrge, hinnanguliselt 17-19% või 15-20 korda kõrgem kui üldpopulatsioonis (44-51). Kuni 25-50% patsientidest üritavad elu jooksul enesetappu vähemalt korra (45, 49-54). Kuigi nende hinnangute tegemisel kasutatud uurimismeetodid on mõneti vaieldavad, ei saa kõrge suitsiidirisk vaieldamatu. On kindlaks tehtud mitmed suitsidaalse käitumise riskifaktorid ning paljud neist on üksteist täiendavad (tabel 2.1) (51, 53, 55-58). Järelkult, lisaks patsiendi enese ja suguvõsas esinenud suitsidaalse käitumise anamneesi kogumisele on tähtis hinnata ka patsiendi depressioonianamneesi, hetke pessimismitaset, agressiivseid/impulsiivseid iseloomujooni ning kaasuvat ainete kuritarvitamist, et paremini identifitseerida neid, kellel on risk suitsidaalseks käitumiseks (55, 57, 59).

Raviprogrammiga maksimaalselt toetavas haiglakeskkonnas võib kõrge riskiga patsientide suitsidaalse käitumise esinemist vähendada. Pikaajaline säilitusravi liitiumiga võib neil patsientidel suitsiidiriski oluliselt alandada (60-64), kuigi sealjuures tuleb kaaluda ravimi toksilisusega seotud riske ja kõrget letaalsust üledooside puhul.

Tabel 2.1. Bipolaarse häirega patsientide suitsidaalse käitumise riskifaktorid (51, 53, 55-58)

Suitsiidikatse anamneesis
Suitsidaalne käitumine suguvõsas
Depressiivsete episoodide raskusaste ja arv

Alkoholi/narkootikumide kuritarvitamine
Pessimismi tase
Agressiivsuse/impulsiivsuse tase
Noorem vanus haigestudes

Diagnostiline hindamine

DSM-IV diagnostilised kriteeriumid. I tüüpi bipolaarne häire iseloomustub ühe või enama mania või segatüüp episoodi esinemisega. Kuigi depressiooniepisoodi esinemine ei ole I tüüpi bipolaarse häire diagnoosiks vajalik, kogevad depressioone kõik patsiendid ning need on õigupoolest sagedasemad kui mania episoodid. Bipolaarne II tüüpi häire iseloomustub ühe või enama depressiooni episoodiga, millele lisaks peab olema esinenud vähemalt üks hüpomania episood (tabel 2.2). Et vastata kriteeriumidele, peavad meeoleu sümptomid põhjustama kliiniliselt olulist distressi või funktsioneerimise kahjustust sotsiaalses, tööalases või muus tähtsas valdkonnas.

Tabel 2.2. Bipolaarne häire – diagnostilised kriteeriumid (DSM-IV) (18)

Mania

Eristatav periood, mil meeoleu on ebanormaalselt ja püsivalt kõrgenenud, ekspansiivne või ärritunud, mis kestab vähemalt ühe nädala (kestust ei piirata, kui on vajalik haiglaravi)

Kolm või enam järgnevatest sümptomitest on väljendunud olulisel määral:

1. Ülikõrge enesehinnang või suuruskujutlus
2. Vähenenud unevajadus (nt puhanud tunne pärast vaid kolme tundi und)
3. Suurenenud jutukus või sundus pidevalt rääkida
4. Mõttelend või subjektiivne mõtete kiirenemise tunne
5. Tähelepanu häiritavus
6. Suurenenud aktiivsus või psühhomotoorne rahutus
7. Ülemäärane kalduvus nauditavatele tegevustele, millel on suur potentsiaal ebasoodsateks tagajärgedeks (nt pillamis- ja ostmishood, seksuaalselt sobimatu käitumine või mõtlematud investeringud)

Hüpomania

Eristatav periood, mil meeoleu on püsivalt kõrgenenud, ekspansiivne või ärritunud, mis kestab vähemalt neli päeva ja mis on selgelt erinev tavalisest mittedepressiivsest meeolust

Vähemalt kolme mania episoodi sümptomi püsiv esinemine

Tsüklotüümia

Vähemalt kahe aasta jooksul on esinenud arvukaid hüpomania sümptomitega perioode ja mitmeid depressiivsete sümptomitega perioode, mis ei vasta depressiooniepisoodi kriteeriumidele

Nimetatud kaheaastase perioodi jooksul ei ole inimene olnud sümptomitest vaba kauem kui kaks kuud korraga

Häire kahe esimese aasta jooksul ei ole esinenud depressiooni, maniat või segatüüpi episoodi

Teisiti täpsustamata bipolaarne häire (bipolar disorder not otherwise specified [NOS])

1. Väga kiire maniakaalsete ja depressiivsete sümptomite vaheldumine (päevadega), mis
-

- ei täida kriteeriume kestuse kohta
2. Korduv hüpomania, kuid vahepeal ei ole depressiivseid sümptomeid esinenud
 3. Maniakaalne või segatüüpi episood kattub luululise või psühhootilise häirega
 4. Ei ole võimalik määrata, kas bipolaarne häire on primaarne, ainetest põhjustatud või kehalise haigusega seotud

(Kasutatud raamatu *Psühhiaatria, Medicina 1999 materjale. Tõlkija.*)

Tabel 2.3. Küsitlemine võimaliku bipolaarse häire kohta

Keda skriinida?

Uuri depressioonisümptomitega patsiendilt hüpomaniakaalsete või maniakaalsete sümptomite varasema esinemise kohta

Kaalu meeleoluhäire esinemist patsientidel, kel esinevad seletamatud umbmäärased/mittespetsiifilised somaatilised sümptomid või vastupidised vegetatiivsed sümptomid (nt hüpersomnia ja hüperfaagia)

Kuidas skriinida?

Kuula patsiendi spontaanseid kaebusi

Esita avatud ja mitte-suunavaid üldiseid küsimusi tavaliste depressiooni ja mania sümptomite kohta

Küsi depressiooni ja mania spetsiifiliste sümptomite kohta, sealhulgas kui kaua nad on praeguse episoodi ajal avaldunud, kui kaua nad esinesid eelmise episoodi ajal (kui võimalik) ning kas nad on tekitanud probleeme sotsiaalsetes suhetes või töö juures

Alati küsi suitsiidimõtete kohta

Uuri psühhootiliste sümptomite esinemist

Kaalu paluda täita meeleolumuutuste küsimustiku (MDQ)

Küsi bipolaarse häire perekonnaanamneesi kohta

Uuri pereliikmetelt või sõpradelt varasemate mania või hüpomania episoodide kohta

Kui juhtum on ebaselge, palu patsiendil hinnata oma meeleolu prospektiivselt ning hindada seda, kas patsient seab oma sümptomid mania või hüpomania piiridesse

Kaalu alternatiivseid diagnoose

Üldhaigestumised, mis võivad anda sarnaseid sümptomeid

Alkoholi ja teiste ainete kuritarvitamine/sõltuvus

Ravimid, mis võivad anda sarnaseid sümptomeid

Bipolaarse spektri häired. Klassikalise maniakaal-depressiivse (I tüüpi bipolaarse) häire ja rangelt määratletud unipolaarse depressiooni (DSM-IV suur depressioon) äärmuste vahele jääb lai valik kliinilisi avaldusi (65). Nende täpsemaks iseloomustamiseks on mitmed autorid välja pakkunud klassifikatsioone, mis määravad ära teistmoodi avalduvad bipolaarse häire alatüübid või võtavad abiks terminiga “bipolaarse spektri häired” edasi antud seosed (65-68). Nagu näidatud tabelis 2.2, tunnistab DSM-IV formaalselt siiski vaid üksikuid bipolaarse häire kategooriaid, lubades bipolaarse häire sümptomite avaldumist ka ainete kasutamise või teiste haiguste tagajärjel. Kuna enamik kliinilisi

uuringuid on läbi viidud I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel, kehtib suurem osa selles juhendis toodud soovitusi selle patsiendigrupi kohta. Kui II tüüpi bipolaarse häire patsientide kohta on andmeid olemas, on need ära hinnatud ning soovitused antud. Bifaasilise meeleolu düsregulatsiooni kohta, mis ei pruugi täielikult täita DSM-IV järgi bipolaarse häire kriteeriume, on andmeid saadaval vähe, kuid nendel patsientidel võib olla kasu meeleolu stabiliseerivast ravist koos teiste ravimeetoditega (69). Sellest hoolimata peaksid kliinitsistid olema ettevaatlikud kirjandusega, kus viidatakse “bipolaarse spektri häirele”, kuna ühine arusaam definitsioonist ja spetsiifilised kliinilised uuringud nende seisundite ravist puuduvad.

Bipolaarse häire skriining ja diagnoosimine. Bipolaarse häire diagnoosimine võib olla raske. On andmeid, et haigussümptomite avaldumisest ravi alustamiseni on läinud kuni 20 aastat (40, 70, 71). Hinnanguliselt 35-45% bipolaarse I tüüpi häirega patsientidest saavad valediagnoositud unipolaarse depressiooniga (70, 72-74). Üheks põhjuseks on fakt, et bipolaarse häire patsiendid pöörduvad depressiooni tõttu ravile kaks-kolm korda sagedamini kui maniaga (75).

Tabelis 2.3 näidatud strateegiad võivad aidata bipolaarse häire suhtes skriinida, mida siis on võimalik DSM-IV järgi diagnoosida (tabel 2.2). Hetkel ei ole olemas ideaalset skriiningmeetodit või diagnostilist testi bipolaarse häire jaoks, kuid meeleolumuutuste küsimustik (MDQ) (tabel 2.4) võib olla kasulik vahend. Kahe või enama sümptomi tunnistamine isiku poolt peaks tegema arsti valvsaks ja panema detailsemalt uurima võimalikke mania/hüpomania märke. Hüpomaniat peavad patsiendid harva enda jaoks probleemiks, eriti kui küsitleda ägeda depressiooni staadiumis, kuna neil võib esineda raskusi keskendumisvõime ja mälu, mis teeb hüpomania või isegi mania episoodide mäletamise raskeks. Sellises seisus tuleb esitada mitmeid küsimusi nii mania kui hüpomania kohta ja kui võimalik, saada anamneesi pereliikmetelt või sõpradelt. Kahtlastel juhtudel võib mania või hüpomania episoodide sümptomite kindlakstegemisel olla kasu edasisest meeleolupäeviku pidamisest. Parim võimalus diagnoosi kinnitamiseks võib olla patsiendi seisundi hindamine nendel päevadel, mil patsient sümptomid meeleolupäevikus mahuvad hüpomania/mania piiridesse.

Bipolaarse häire perekonnaanamneesi saamine on kriitiliselt olulise tähtsusega. Positiivne perekonnaanamnees esimese astme sugulaste seas tõstab II tüüpi bipolaarse häire esinemise tõenäosust 8-18 korda võrreldes nendega, kelle peres ei ole seda olnud (76).

Kaasuvad haigused ja bipolaarse häirena näivad seisundid. Bipolaarset häiret seostatakse ainete kuritarvitamise, ärevushäirete ja isiksusehäirete suurema esinemissagedusega kaasuvatena (35, 78-80). DSM-IV I või II teise telje kaasuvaid haigusi/häireid võib seostada haigestumisega nooremas vanuses või bipolaarse häire halvema kuluga (35, 59).

Depressiivsete ja maniakaalsete sündroomide diferentsiaaldiagnostikas tuleb arvestada meeleolahäirete teisi põhjusi, k. a. kehalised haigused, alkoholi ja psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamine, sarnaseid sümptome põhjustavad ravimid, psühhiaatrilised häired nagu skisofreenia ja teised psühhoosid (tabel 2.5).

Kroonilise haiguse käsitus: integreeritud patsiendi, hoolekandjate ja süsteemide mudel

Bipolaarne häire on krooniline haigus, mida iseloomustavad relapsid ja korduvad episoodid ning remissiooniperioodid. Kuna patsiendid vajavad pikaajalist ja multidistsiplinaarset raviplaani, tuleks rakendada kroonilise haiguse käsitlusmudelit (*Chronic Disease Management Model*) (81, 82). Algselt Wagneri (82) poolt välja pakutud mudel toob välja krooniliste haigustega patsiendi kõrgekvaliteediliseks raviks vajalikud tervishoiusüsteemi olulised elemendid (tabel 2.6).

Bipolaarse häirega patsientidel on enne pikaajalistele strateegiatele mõtlemist esimene etapp ägeda episoodi ravi, eriti mania/hüpomania faasis. Esimese prioriteedina tuleb välja uurida, kas patsient on ohtlik endale või teistele ning kas ta vajab hospitaliseerimist. Patsiendil, kes ei ole enam ägedalt haige, tuleb kontakti parandamise ja ravivõimaluste arutamise hõlbustamiseks kasutada psühhosotsiaalset lähenemist, mis aitab tekitada patsiendis usaldust ja vastutust oma enda ravi korraldamise ees.

Kroonilise haiguse käsitlusmudel koos teiste mudelitega on integreeritud just bipolaarse häire astmelisse ravisse Parikhi ja Kennedy poolt (83). Pärast esialgset farmakoteraapiat ja sellega seotud ravi esimese sammuna, peaks töö ideaaljuhul edasi käima meeskonna osavõtul, kuhu kuulub vähemalt üks tervishoiutöötaja peale arsti – tavaliselt öde, kes võib pakkuda detailset patsiendiõpetust, täiendavat jälgimist ja toetust. Üks põhilisi näiteid jälgimisest oleks teadaolevalt raskemate haigete aktiivsem abistamine ja nende järele vaatamine, et tagada vastuvõttudel käimine ja ravisoovituste järgimine. Kolmas aste tähendaks tugevat patsiendiõpetust, mille osadeks oleksid patsiendi ettevalmistamine aktiivseks seotuseks oma raviga, mooduste leidmine tervishoiuteenuste pakkujate vaheliseks paremaks koostööks, bipolaarse häire kohta käivate peamiste faktide õpetamine, relapsi varaste märkide äratundmise õpetamine, tegutsemiskava loomine ägenemise puhuks, erinevate stressiga toimetulemise tegevuste õpetamine, kuhu käib hoolikas tähelepanu unerežiimi hoidmisele ja hoidumine psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamisest. Perekonna või lähemate sõprade kaasamine patsiendi informeerimisse võib olla hindamatu, eriti tegutsemise õpetamises haiguse ägenemise puhul. Efektive tegutsemiskava juurde haiguse relapsi puhul kuulub nimekirja koostamine, kus on toodud ära ägenemise varased märgid ja peamised ravivõimalused, kaasa arvatud eneseabi tehnikad. Sellest dokumendist oleks lisaks abi meditsiiniliste otsuste tegemise kiirendamisel ja lihtsustamisel ning patsiendi ambivalentseuse vähendamisel ravi suhtes, kuna tema on selle peamine autor.

Astmelise lähenemise juures ravile, pärast alustamist farmakoteraapiaga, ravimeeskonna määramist (kui võimalik) ja patsiendiõpetuse jagamist, on järgmisteks sammudeks psühhosotsiaalsete sekkumiste kujundamine patsiendi spetsiifiliste vajaduste järgi, nagu detailsemalt on näidatud allpool. Siiski, ravi esimeste sammude rakendamine astmelise ravi mudelis eeldab, et arst peaks raviotsused tegema tõendus põhiste juhtnööride järgi ning võimalustest peaks selgesõnaliselt ka patsiendile teada andma, et otsuse langetamisse oleks patsient paremini kaasatud. Teised ravi võtmesoovitused, mis on tuletatud kroonilise ravi mudelist laiemalt, puudutavad patsiendi ühendamist teiste kogukonnateenuste võimalustega, tõhustamaks toetust ja iseseisvust. Kogukonnateenused bipolaarse häire jaoks, info suuremate ravikeskuste, viidatud tekstide ja võrgulehekülgedele kohta on kirjas käesoleva juhendi lõpus.

Tabel 2.4. Meeleolumuutuste küsimustik (MDQ) (77)

1.	Ks teil on kunagi olnud tavalisest enesetundest erinevat ajaperioodi, kui ...	JAH	EI	
	... Te tundsite ennast nii hästi või suurepäraselt, et teised inimesed arvasid, et see ei ole Teie moodi või olite niivõrd ülemeelik, et see tõi Teile ebameeldivusi?			
	... Te olite niivõrd ärrituv, et karjusite inimeste peale või algatasite kaklusi või tülisid?			
	... Te tundsite ennast palju enesekindlamana kui tavaliselt?			
	... Te magasite palju vähem kui tavaliselt ja ei tundnud unest puudust?			
	... Te olite palju jutukam või rääkisite kiiremini kui tavaliselt?			
	... Teie mõtted liikusid peas väga kiiresti ja te ei saanud neid aeglustada?			
	... Teie tähelepanu hajus nii kergesti muudele asjadele Teie ümber, et Teil oli raskusi keskendumisega ja asja juurde jäämisega?			
	... Teil oli palju rohkem energiat kui tavaliselt?			
	... Te olite palju aktiivsem või tegite palju rohkem asju kui tavaliselt?			
	... Te olite palju rohkem suhtlev või seltskondlik kui tavaliselt, näiteks helistasite öösel sõpradele?			
	... Te olite palju rohkem huvitatud seksist kui tavaliselt?			
	... Te tegite asju, mis olid Teie jaoks ebatavalised või teiste inimeste arvates liigsed, rumalad või riskantsed?			
	... Te kulutasite palju raha, mis tõi Teile või Teie perele ebameeldivusi?			
2.	Kui Te märkisite JAH vastuseks rohkem kui ühele eelnevatest küsimustest, kas mitmed neist on kunagi esinenud koos samas ajavahemikus? <i>Palun tehke ring ainult ühele vastusele.</i>	JAH	EI	
3.	Kui palju probleeme on mõni JAH-ga märgitud asjadest Teile põhjustanud, nagu näiteks töövõimetust, probleeme peres, rahaga või seadusega: tülisid ja kaklusi?			
	Pole probleeme põhjustanud	Väikesed probleemid	Mõõdukad probleemid	Tõsised probleemid
Avaldatud nõusolekul ajakirjast <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2000, American Psychiatric Association.				
<i>Tõlkija märkus: tegemist on Šlik, Aluoja 2001 tõlkega eesti keelde.</i>				

Tabel 2.5. Bipolaarse häire diferentsiaaldiagnoos

Diagnoos ^a	Eristavad märgid
Depressioon või düstüümia	Mania või hüpomania episoode on uuritud, kuid neid ei ole esinenud
Üldhaigestumisest põhjustatud meeleoluhäire	Episoodid on hinnatud haigestumise tagajärjeks, nagu sclerosis multiplex, ajuinsult või hüpertüroidism.

Ainetest põhjustatud meeleoluhäire	Meeleoluhäire algus või seisundi halvenemine langeb kokku haiguse algusega Episoodid on hinnatud ainete kasutamise tagajärjeks, nagu illegaalsed uimastid, ravimid (stimulandid, steroidid, L-dopa, antidepressandid) või toksiiniga kokkupuute tagajärjeks. Episoodid võivad olla seotud intoksikatsiooni või võõrutusega
Tsüklotüümia	Hüpomania sümptomid ei vasta maniaepisoodi kriteeriumidele ning depressiivsed sümptomid ei vasta depressiooni episoodi kriteeriumidele
Psühhoatilised häired (skisoafektiivne häire, skisofreenia, luululine häire)	Psühhoatiliste sümptomite periood väljendunud meeleolusümptomite esinemiseta. Arvesta algust, kaasnevaid sümptomeid, senist kulgu ja perekonnaanamneesi
Piirialast tüüpi isiksusehäire	Ebastabiilsus interpersonaalsetes suhetes, minapildis ja meeleolus koos väljendunud impulsiivsusega ning kesksel kohal esinevad intensiivsed hüljatuks osutumise hirmud. Varane algus ja püsiv kulg. Tõeline eufooria ja pikemad hästi funktsioneerimise perioodid on väga haruldased
Nartsissistlik isiksusehäire	Ettekujutus enda tähtsusest, imetlusvajadus ja empaatiavõime puudumine varakult. Tähtsusekujutus ei ole seotud meeleolumuutuste või funktsioonivõime kahjustusega
Düssotsiaalne isiksusehäire	Varase algusega teiste inimestega mitteametamine ja nende õiguste rikkumine, mis ei esine vaid maniaepisoodi kontekstis

^aPaljud nendest diagnoosidest esinevad kaasuvana bipolaarsele häirele.

Tabel 2.6. Kroonilise haiguse käsitusmudel: tervishoiusüsteemi osad krooniliste häiretega patsientide efektiivseks raviks

Eneseabi toetamine

Nõusta ja valmista patsient ette ise oma tervist ja tervishoidu korraldama
Kasuta efektiivsed eneseabi toetamise strateegiaid: hindamine, eesmärkide sättimine, tegevuste planeerimine, probleemide lahendamine ja jälgimine

Otsustamise toetamine

Paku kliinilist ravi, mis on kooskõlas teaduslike tõendusmaterjalidega ja patsiendi eelistustega
Rakenda tõenduspõhiseid ravijuhiseid igapäevases töös ning jaga seda ning muud teavet patsientidega, et julgustada nende osalemist
Kasuta tõestatud õpetamise meetodeid

Kogukond

Julgusta patsiente osalema efektiivsetes kogukonnaprogrammides
Loo partnerlusi ühiskondlike organisatsioonidega

Abi edasiandmise korraldamine

- Paku kliinilist ravi ja eneseabi toetamist, mida patsiendid mõistavad ja mis sobib nende kultuuritaustaga
 - Kindlusta regulaarne jälgimine ravimeeskonna poolt, andes liikmetele kindlad ülesanded
 - Keerulistele patsientidele paku kliinilise juhtumikorralduse teenuseid
 - Kliinilise informatsiooni süsteem
 - Anna meeldetuletusi patsientidele ja hoolekandjatele
 - Hõlbusta individuaalset ravi planeerimist
 - Jaga teavet patsientide ja hoolekandjatega, et ravi koordineerida
 - Tervishoiusüsteem
 - Mõõda tulemusi ja kasuta teavet, et edendada efektiivseid edu toonud strateegiaid, suunaga üldistele muudatustele süsteemis
 - Loo kokkulepped, mis kergendavad ravi koordineerimist organisatsioonide sees ja vahel
-

Psühhosotsiaalsed sekkumised

Peale regulaarse jälgimise ja toetava ravi on tõendeid sellest, et patsiendiõpetus ja formaalsem psühhoteraapia võivad parandada ravitulemust, kui kasutada koos säilitava farmakoteraapiaga. Psühhosotsiaalseid teraapiaid tuleks lisaks kaaluda haiguse kulu jooksul varakult, et parandada ravijärgimust, identifitseerida ägenemise märke, vähendada residuaalseid sümptomeid (eriti depressiivseid) ning suitsidaalset käitumist ning aidata patsiente funktsioneerimisvõime täielikuma taastumise suunas (84-90). Lisaks 2 on nimekiri kasulikest käsiraamatutest, milles erinevaid meetodikaid kirjeldatakse. Teadusliku hindamise terviklikkuse huvides on erinevaid võimalusi allpool vaadeldud olemasolevate uuringute kontekstis, ent soovitusena peaksid kõik patsiendid kõigepealt saama patsiendiõpetust. Pärastpoole võiks edasist teraapiat – kognitiiv-käitumisteraapiat või interpersonaalset teraapiat – soovitada mõnede isikutele vastavalt spetsiifilistele kliinilistele probleemidele või tunnustele nagu püsivad sümptomid, valdav pessimism või puudujäägid lähisuhetes. Sellise järk-järgulise lähenemise kohta on tõendeid saadud ühest randomiseeritud kliinilisest uuringust, mis on saadetud avaldamiseks (S. Parikh, isiklik info).

Patsiendiõpetus (psychoeducation). Patsienti hariv strateegia keskendub teabe jagamisele bipolaarse häire ja selle ravi kohta ning häire sotsiaalsetele ning pereelu mõjutavatele tagajärgedele. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on näidatud, et kui grupis läbiviidud patsiendiõpetusele pakkuda lisaks farmakoteraapia, pikeneb oluliselt aeg depressiivsete, maniakaalsete ja hüpomaniakaalsete episoodide (taas)tekkimiseni ning vähenevad relapsi näitajad (88, 91). Patsiendiõpetust, mille sihiks on patsientidele prodromaalsümptomite äratundmise õpetamine, seostati pikenenud ajaga esimese mania episoodini, sotsiaalse funktsioneerimise ja töövõime paranemisega, kuid depressiivsele relapsile mõju ei olnud (92).

Kognitiiv-käitumisteraapia. Siinjuures on tähelepanu kognitiivsel restruktureerimisel ning selles sisaldub enese jälgimine, ebafunktsionaalsete mõtetega hakkamasaamise

strateegiad ning käitumuslikud meetodid sotsiaalse toimimise parandamiseks. Kontrollitud kliinilised uuringud KKT kohta on näidanud funkstioneerimisvõime paranemist ning paremat ravijärgimust, relapside ning meeleolukõikumiste esinemise vähenemist, vähenenud vajadust ravimite ja hospitaliseerimiste järele (93-95).

Interpersonaalne ja “sotsiaalsete rütmide” teraapia (interpersonal and social rhythm therapy, IPSRT). IPSRT sisaldab endas tavapäraseid neli probleemide valdkonda, millega interpersonaalne teraapia tegeleb (lein, rollimuutused, rollivastuolud, ja puudujäägid suhetes) ning lisaks veel sotsiaalsete ja unerütmide ülitäpse reguleerimise. Mahukas kontrollitud uuringus näidati, et teraapia ei pikendanud aega relapsini, ent omas olulist mõju subsündromaalsetele sümptomitele; patsiendid püsisid kauem eutüümsed ja vähem aega depressiivsed võrreldes vaid intensiivse kliinilise raviga (96, 97).

Perekonna kaasamine. Perekonna harimine ja pereteraapia põhineb eeldusel, et vaenulik, kriitiline või liigselt sekkuv õhkkond perekonnas omab negatiivset mõju bipolaarse häire relapsile (98, 99). Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on näidatud, et perekonna kaasamisega väheneb relapside ja hospitaliseerimiste arv ning paranevad depressiivsed sümptomid ning ravijärgimus, kui võrrelda individuaalse teraapia või perekonna kriisinõustamisega (100-102). Soovitus, et vajalik oleks vähemalt 21 pereteraapia sessiooni, on enamikul juhtudest siiski ebapraktiline.

Soovituste rakendamine praktikas

Selles osas juhatatakse sisse kliiniline haigusjuht ning patsienti jälgitakse läbi käesoleva juhendi. Haigusjuht aitab näidata tõendus põhjust lähenemist läbi erinevate bipolaarse häire faaside.

Haigusjuht

20 aastat vana Sara on suunatud teie juurde oma perearsti poolt mitme viimase aasta jooksul püsinud depressiooni sümptomite tõttu, mille vastu on ta episooditi võtnud antidepressanti. Patsient selgitab, et kui ta on mõned nädalad antidepressanti võtnud, tunneb ta ennast suurepäraselt, on töö juures produktiivne, võtab kodus tegemisi ette, käib läbi sõpradega ja perekonnaga. Kui see juhtub, lõpetab ta ravimi võtmise, kuid langeb paratamatult tagasi depressiooni ning hakkab uuesti antidepressanti võtma.

- Milliseid küsimusi peaksite arstina esitama?
- Mis on teie diagnoos?
- Mis on teie raviplaan?

Kliiniline tegutsemine. Patsientidelt, kes pöörduvad depressiivsete sümptomitega, tuleks küsida põhjalik meditsiiniline ja psühhiaatiline anamnees, kaasa arvatud psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamise esinemine. Eriti tuleks depressiooniga patsientidelt uurida varasemate mania või hüpomania episoodide esinemise kohta. Sara juhtumil viitavad “suurepärase enesetunde” hood, mida vallandab antidepressantide tarvitamine, üleminekule hüpomaniasse/maniasse ning võimalikule I või II tüüpi

bipolaarse häire diagnoosile. Küsitlusel saab teil selgeks, et “tõusu” perioodid ei ole olnud alati täielikult positiivsed. Nendel perioodidel on tal tohutu hulk energiat, ta magab väga vähe ja tema mõtted lendavad, ta tunneb ennast närvilisena ja ei suuda töö juures rahulikult paigal istuda. Kui asjad lähevad liiga “kontrolli alt välja”, teatab ta tööle enda haigestumisest, et saaks olla füüsiliselt aktiivne või minna osturetkele. Tal on suured võlad, kuna on impulsiivselt ostnud asju, mida tegelikult ei vaja. Perekond ja sõbrad muretsevad tema teravaid elamusi otsiva käitumise pärast. Ta on kaotanud mõned sõbrad oma ärrituvuse ja “vastiku käitumise” pärast; tal on olnud nendel perioodidel seksuaalkontakte võõrastega, mida kahetseb. Need episoodid on aset leidnud üks-kaks korda aastas, kestes mõnest päevast mõne nädalani, ning on juhtunud nii antidepressante võttes kui ilma. Ta eitab kokaiini kasutamist, kuid tunnistab, et talle meeldib marihuaana ning mõnikord “laseb kuttidel endale augu pähe rääkida võtta Ecstasyt” pidudel, kuna “seks on intensiivsem”. Depressiooni ajal tunneb ta end selle pärast siiski “uskumatult süüdi ja rumalana”.

Te diagnoosite I tüüpi bipolaarset häiret ning soovitate patsiendil lõpetada antidepressandi kasutamise. Te arutate Saraga, et kõigepealt on vajalik tema seisund stabiliseerida ning seejärel sättida paika pikaajaline kroonilise haiguse raviplaan. Esimesteks sammudeks on patsiendi jaoks mõistmine, et haigus on kroonilise iseloomuga ning tunnistamine, et maniaepisoodidel on negatiivsed tagajärjed – nii kohesed kui pikaajalised. Te kasutate tõenduspõhist lähenemist seletamiseks, et episoodid võivad muutuda aja jooksul sagedasemateks, kui seisund jääb ravita ning et ajus võivad aset leida pikaajalised muutused. Vaadates üleüldist pilti, nõustub Sara, et tal on maniakaalsed ja depressiivsed episoodid, ta aktsepteerib bipolaarse häire diagnoosi ning nõustub, et pikaajaline ravi on vajalik. Pärast erinevate meeleolustabiliseerijate kasude ning riskide selgitamist nõustub Sara võtma liitiumi.

Te räägite Saraga ravi korraldamise tähtsusest tema enda poolt ning koos seate te eesmärgiks, et järgmise kahe nädala jooksul koostab Sara nimekirja mania ja depressiooni tekkimise märkidest. Ta nõustub lõpetama kohvi, alkoholi ja keelatud ainete kasutamise. Ta on nõus, et üheskoos valmistate te ette kirjaliku ravilepingu. Oma ema nimetab Sara kõige lähedasemaks inimeseks, kes tema meeleolu võib jälgida. Te palute patsiendil võtta ema järgmisele vastuvõtule kaasa ning julgustate teda osalema bipolaarse häire toetusprogrammis. Te varustate teda teabega häire kohta ning lubate, et järgmisel viisiidil esitlete teda teistele ravimeeskonna liikmetele, kes teda ravima hakkavad.

3. osa. Bipolaarse mania akuutravi

Mania avaldumisvormid

Mania vorm võib olla kas maniakaalne või segatüüpi (düsfooriline), psühhoosiliste sümptomitega või ilma. Enne ravi alustamist mania ravi algoritmi järgi tuleb välja lülitada maniakaalne episood sekundaarsena somaatilisest haigusest või psühhoaktiivsete ainete kasutamisest (kaasa arvatud antidepressantidega seotud mania) (103).

Mania. Maniaepisoodi diagnoosiks peavad sümptomid olema esinenud vähemalt ühe nädala jooksul (ükskõik kaua, kui vajalik on haiglaravi). Sümptomite hulka kuuluvad

meeleolu häirumine – püsivalt kõrgeenenud, ekspansiivne või ärrituv tuju koos vähemalt kolmega järgnevast: kõrgeenenud enesehinnang või suurusmõtted, vähenenud unevajadus, kõnetung, mõtete lend, tähelepanu hajumine, suurenenud tegutsemisaktiivsus või psühhomotoorne rahutus, ülemäärane kalduvus nauditavatele tegevustele, millel on suur potentsiaal ebasoodsateks tagajärgedeks (tabel 2.2) (18). Patsientidel, kelle meeleolu häirumine on peamiselt ärritatavus, peab mania diagnoosiks esinema vähemalt neli ülaltoodud sümptomit.

Psühhootiliste sümptomitega mania. Võimalusel märkige, kas psühhootilised sümptomid on meeleoluga ühtivad (luulumõtted ja hallutsinatsioonid lähevad täielikult kokku tüüpiliste maniakaalsete teemadega) või meeleoluga mitteühtivad (luulumõtted ja hallutsinatsioonid, mille sisuks ei ole tüüpiline maniakaalne temaatika, nt. tagakiusamis- või mõjustusluul, mõtete sisendamise luul) (18). Psühhootiliste sümptomite esinemisel ning nende ühilduvusel meeleoluga võib olla prognostiline tähendus.

Segatüüpi seisundid on mania ägedas faasis sagedaseks avaldumisvormiks ning nende ravi on keeruline. Nii mania kui depressiooni episoodi kriteeriumid peavad olema täidetud (välja arvatud kestuse osas) pea iga päev vähemalt nädala jooksul või määramata aja jooksul, kui patsient on hospitaliseeritud (18).

Kiiresti vahelduvad episoodid (rapid cycling). Umbes 20% bipolaarse häire patsientidest on haiguse kulg kiirelt vahelduv – nelja või enama episoodiga ühe aasta jooksul (18). Episoodide vahele jääb kas osaline või täielik vähemalt kahe kuu pikkune remissioon või lülitub episood ümber teisele poolusele (nt. depressiivne episood maniakaalseks).

Farmakoteraapia terminoloogia

Kuigi terminit “meeleolu stabiliseerija” kasutatakse kirjanduses sageli, puudub konsensus selle definitsiooni osas. Tehtud on ettepanekuid mitmeteks omavahel kattuvateks definitsioonideks ja kriteeriumideks, milles sisaldub mingi kombinatsioon järgnevaks: tõestatud efektiivsus mania ja depressiooni ägeda faasi ravis, vastaspooluse episoodi indutseerivate või haiguse pikaajalist kulgu destabiliseerivate omaduste puudumine ning profülaktiline toime (8, 17, 104, 105). Vältimaks segadust käesolevas juhendis, kasutatakse siin ravimite kohta üldiselt aktsepteeritud nimetusi nende kuulumise järgi ravimigrupi (nt. antidepressandid, antikonvulsandid, antipsühhootikumid) või spetsiifilist nimetust (nt. liitium). Mugavuse huvides oleme kasutanud divalproeksi nimetust, kui viidatakse valproaadile, valpromiidile, valproehappele ja divalproeksnaatriumile. (*Tõlkija märkus: eestikeelses tõlkes on mugavuse pärast kasutatud nimetust valproaat.*) Termin “antipsühhootilised ained” on mõeldud ravimite gruppi, mis avaldavad laiemat terapeutilist toimet kui pelgalt psühhosivastast mõju.

Agiteeritud patsiendi kiire ravi

Ägeda mania faasis bipolaarse häire patsient võib olla agiteeritud seisundis, mis on takistuseks ravile, lõhub arsti ja patsiendi vahelise koostöö ning loob häiriva, isegi ohtliku

õhkkonna. Kõikidel maniapatsientidel tuleb rakendada ravi 1. astme juures näidatud ägeda mania ravi üldprintsiipe (vt. allpool) koos kiiresti toimiva farmakoteraapiaga.

Bensodiasepiinid, atüüpilised antipsühhootikumid ja konventsionaalsed antipsühhootikumid on kõige enam kiire abi korras kasutatavad ravimid. Valik mono- või polüteraapia vahel sõltub varasemast ja praegusest ravianamneesist, kuid agitatsiooni ja vägivaldse käitumise kiire leevendamise vajadus ning patsiendi keeldumine ravimite võtmisest võib preparaadi manustamise viisi mõjutada (106, 107). Vajalik võib olla kasutada ravimeid, mis on saadaval intramuskulaarse süstena. Kui vähegi võimalik, tuleks kõigepealt pakkuda suukaudset ravi, kuna uuringute järgi võivad nad olla sama efektiivsed kui lihasesisesed ravimid (108, 109). Intramuskulaarsed süstid on alternatiiviks, kui suu kaudu ei saa ravimit piisava kindlusega manustada.

Olemasolevate andmete järgi ohutuse ja efektiivsuse kohta on agitatsiooni ravis esimesteks valikuteks atüüpilised antipsühhootikumid risperidoon (2. tase) (109), olansapiin (2. tase) (110, 111) ja kvetiapiin (3. tase) (112). Patsientidel, kes keelduvad suukaudsetest atüüpilistest antipsühhootikumidest, tuleb kaaluda intramuskulaarset olansapiini, ziprasidooni (113, 114) või kombinatsiooni süstitavast tüüpilisest antipsühhootikumist ja bensodiasepiinist (2. tase) (115-117). Üldjuhul ei tohi bensodiasepiine bipolaarse häire patsientidel monoterapijana kasutada. Bensodiasepiinid on kasulikud lisaravimid ägedalt agiteeritud maniakaalse patsiendi sedatsiooniks, olles kiirema toime algusega kui antikonvulsandid või liitium.

Maniaepisoodi farmakoloogiline ravi

Liitium, valproaat, atüüpilised antipsühhootikumid, karbamasepiin, klassikalised antipsühhootikumid ja teised ravimid, kaasa arvatud bensodiasepiinid, on kõik uuritud toime suhtes ägeda mania ravis. Nende ravimite kasutamine on hinnatud tõenduse taseme kriteeriumide järgi (tabelid 1.1 ja 1.2), kokkuvõttes on tehtud tabelites 3.1 ja 3.2.

1. aste: vaadake üle üldprintsiibid ja hinnake medikamentoosse ravi seisust. Kui patsiendil on käesolevalt mania, tuleb järgida teatud üldisi printsiipe. Viivitamatult tuleb hinnata agressiivse ja teiste suhtes vägivaldse käitumise riski, suitsiidiriski, arusaamist ümbritsevast ja võimet raviga nõustuda. Tuleks läbi viia patsiendi füüsiline uurimine koos sobivate laboriuuringutega, kuid see võib edasi lükkuda, kuni patsient on rohkem koostööaldis. Üldise hindamise põhjal tuleb määrata ravikeskkonna tüüp (nt. ambulatoorne või statsionaarne).

Antidepressantravi tuleb katkestada ja välistada maniasümptomeid säilitada võivad faktorid nagu kasutatavad ravimid, keelatud ainete kasutamine ja kuritarvitamine või endokriinsüsteemi häired. Tuleb kindlaks teha ainete kuritarvitamine ja seda ravida. Patsientidel peab tugevalt soovutama lõpetada stimulantide kasutamine nagu kofeiin ja alkohol ning vähehaaval loobuda suitsetamisest. Kui seisund on stabiliseeritud, tuleks rakendada käitumuslikke strateegiaid ja patsienti harida (vt. juhendi 2. osa). Edaspidiste ravivalikute üle otsustamiseks tuleb kindlaks teha patsiendi praegune ravi – mis ravimeid võtab ja millises annuses.

Tabel 3.1 Tõenduse tase ägeda bipolaarse mania monoterapiaks

Ravi	Tõenduse tase
Liitium	1
Antikonvulsandid	
Valproaat	1
Karbamasepiin	1
Okskarbasepiin	2
Lamotrigiin	-1 (negatiivne)
Topiramaat	-1 (negatiivne)
Gabapentiin	-2 (negatiivne)
Tiagabiin	-3 (negatiivne)
Atüüpilised antipsühhootikumid	
Olansapiin	1
Risperidoon	1
Kvetiapiin	1
Ziprasidoon	1
Aripiprasool	1
Klosapiin	3
Teised ravimeetodid	
Haloperidool	1
Kloorpromasiin	1
Klonasepaam	2
Verapamiil	-2 (negatiivne)
EKR	3

EKR = elekterkonvulsioonravi.

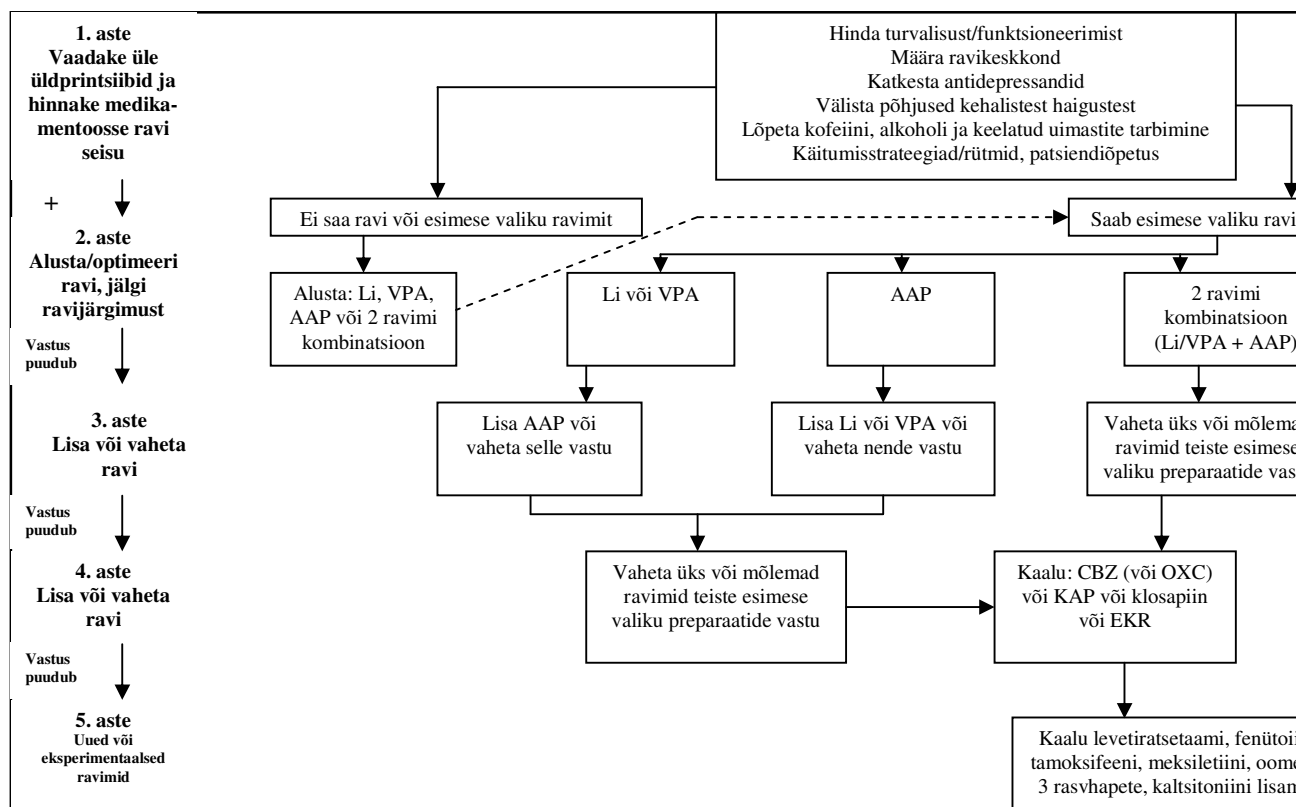
Tabel 3.2. Tõenduse tase ägeda bipolaarse mania kombinatsioonteraapiaks

Ravi	Tõenduse tase
Liitium/valproaat + risperidoon	1
Liitium/valproaat + olansapiin	2
Liitium/valproaat + kvetiapiin	1
Liitium/valproaat + ziprasidoon	-2 (negatiivne)
Liitium/valproaat + aripiprasool	andmed puuduvad
Liitium/valproaat + haloperidool	1
Liitium + valproaat	3
Liitium + karbamasepiin	2
Valproaat + karbamasepiin	3
Risperidoon + karbamasepiin	3
Gabapentiini lisamine	-2 (negatiivne)
Lamotrigiini lisamine	-2 (negatiivne)
rTMS lisamine	-3 (negatiivne)

rTMS = kordusrütmiga transkraniaalne magnetstimulatsioon.

2. aste: alusta või optimeeri ravi ja jälgi ravijärgimust. Ägeda maniaepisoodi ravis sõltub monoteeraapia või kombinatsioonravi kasutamine praegusest ja varasemast raviskeemist (joonis 3.1) ning patsiendipoolsetest teguritest, mis võivad mõjutada prognoosi või

kasutamise ohutust (106, 107). Seni ravimata maniapatsientidel või neil, kes saavad mõnda muud ravi kui esimese valiku preparaadid, peaks alustama ravi esimese valiku ravimiga: liitium, valproaat või atüüpiline antipsühhootikum (tabel 3.3) (1. tase). Patsientidel, kellel haigus ei ole kontrolli all monoteeraapia või esimese valiku ravimiga, on esimene võimalus enne ravimi lisamist või väljavahetamist praeguse ravimi doosi optimeerimine ja võimaliku puuduliku ravijärgimuse selgitamine. Ravijärgimatus on bipolaarse häire episoodide kordumise sage põhjus, ning sageli on see seotud hospitaliseerimise vajaduse või enesetapuga (118).



Joonis 3.1. Ägeda mania ravi algoritm. AAP = atüüpiline antipsühhootikum; CBZ = karbamasepiin; KAP = konventsionaalne antipsühhootikum; VPA = valproaat; EKR = elekterkonvulsioonravi; Li = liitium; OXC = okskarbasepiin.

Tabel 3.3. Soovitused ägeda bipolaarse mania farmakoloogiliseks raviks

Esimene valik	Liitium, valproaat, olansapiin, risperidoon, kvetiapiin, aripiprasool, ziprasidoon, liitium või valproaat + risperidoon, liitium või valproaat + kvetiapiin, liitium või valproaat + olansapiin
Teine valik	Karbamasepiin, okskarbasepiin, EKR, liitium + valproaat
Kolmas valik	Haloperidool, kloorpromasiin, liitium või valproaat + haloperidool, liitium + karbamasepiin, klosapiin
Ei ole soovitatud	Monoteeraapia gabapentiiniga, topiramaat, lamotrigiin, verapamiil, tiagabiin, risperidoon + karbamasepiin

EKR = elekterkonvulsioonravi.

Liitium. Nagu ka eelmises juhendis (103), soovitatakse liitiumi esimese valikuna ägeda faasi farmakoloogilises ravis (1. tase). Liitium on parem kui platseebo ja efektiivsuselt võrreldav klassikaliste antipsühhootikumide ja antikonvulsantidega, oluline paranemine saavutatakse u. 50-70% patsientidest (103). Liitium on leitud olevat ka sama tõhus kui atüüpilised antipsühhootikumid olansapiin (119), risperidoon (120) ja kvetiapiin (121) ning klassikaline antipsühhootikum haloperidool (120).

Valproaat. Ühes meta-analüüsis leiti, et valproaadi efektiivsus on parem kui platseebol ja võrdne liitiumi ning karbamasepiini kombinatsiooniga mania ravis (1. tase) (122, 123). Kliiniliselt on eelistatav divalproeks-naatrium, kuna sel on vähem gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid võrreldes divalproeksi ja valproehappega (103). Kahest valproaadi ja olansapiini toimet võrdlevast uuringust mania ägeda faasi ravis leiti ühes olevat neil ravimitel võrreldav efektiivsus, teine näitas olansapiini paremat efektiivsust (124, 125). Analüüsis, kus võrreldi suukaudset valproaati liitiumi või olansapiiniga, ei nähtud nende ravimite vahel erinevusi varase toime osas (126).

Atüüpilised antipsühhootikumid. 1997. aastast on saadud olulisi andmeid randomiseeritud kontrollitud uuringutest, mis toetavad monoterapia efektiivsust olansapiini, risperidooni, kvetiapiini, ziprasidooni ja aripiprasooliga ägeda mania ravis (1. tase). Monoterapia olansapiiniga oli efektiivsem platseebost (127, 128) ja vähemalt võrreldav valproaadi (124, 125) liitiumi (119) ja haloperidooliga (1. tase) (129, 130). Risperidooni monoterapia oli tõhusam platseebost (131, 132) ja sama tõhus kui liitium või haloperidool (1. tase) (120, 131). Kvetiapiini monoterapia on näidanud toimet kahes randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus maniapatsientidel (1. tase) (121, 133) ja see näib olevat efektiivsuselt võrreldav liitiumi (121) ja haloperidooliga (133).

Nii ziprasidoon (1. tase) (134, 135) kui aripiprasool (1. tase) olid tõhusamad kui platseebo (136, 137) ning aripiprasool oli sama efektiivne kui haloperidool akuutse mania ravis (138). Kui ziprasidoon lisati liitiumile, nähti ravi varases faasis eeliseid platseebo ees, kuid need ei püsinud kolme nädala pikkuse uuringu jooksul (139). Kuna aripiprasool ja ziprasidoon ei ole hetkel Kanadas saadaval, põhinevad soovitusel nende kasutamiseks mania puhul põhiliselt teatatud andmetel tõhususe kohta ja kõrvaltoimete profiilil.

Kombinatsioonravi. Liitiumi või valproaadi kombinatsioonidel erinevate atüüpiliste antipsühhootikumidega [risperidoon (140, 141), kvetiapiin (1. tase) (142-144) või olansapiin (2. tase) (145)] on näidatud oluliselt paremat toimet võrreldes liitiumi või valproaadi monoterapiaga. Nendes uuringutes on nähtud, et keskmiselt 20% võrra rohkem patsiente alluvad kombinatsioonravile võrreldes monoterapiaga; järelikult tuleks polüteraapiat pidada mõnede patsientide jaoks esimeseks valikuks. Praeguseks ei ole andmeid selliste polüteraapiate efektiivsusest võrreldes antipsühhootikumide monoterapiaga.

3. aste: täienda või vaheta ravi (esimese valiku ravimite vastu). Kui ravi ühe esimese valiku preparaadiga (liitium, valproaat või atüüpiline antipsühhootikum) optimaalsetes annustes on ebapiisav või ei ole talutav, peaks järgmine samm olema teise esimese valiku

ravimi lisamine või vahetamine selle vastu. Esimese valiku ravimite toimet ja suhtelist ohutust arvestades on kolmanda või teise valiku ravimite kasutamine soovitatud vaid siis, kui esimesed valikud on mono- või polüteraapiana läbi proovitud.

4. aste: ravi lisamine või vahetamine (teise ja kolmanda valiku ravimid).

Teise valiku võimalused. Patsientidel, kel ei saada piisavat ravivastust esimese valiku ravimitega, oleksid teised valikud muud antikonvulsandid nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, liitiumi ja valproaadi kombinatsioon või EKR. Kuigi on olemas piisavalt andmeid [üle vaadatud, Kusumakar *et al.* (103)], mis näitavad karbamasepiini võrreldavat toimet liitiumi ja valproaadiga (1. tase), taandavad ohutus ja talutavus selle teise valiku võimaluseks. Okskarbasepiin on karbamasepiini derivaat, mis on teatatud olevat paremini talutav ja mis on näidanud efektiivsust mania ägedas faasis (2. tase). Siiski olid uuringud väikesed ja tõenäoliselt nõrgad, näitamaks vahet võrdluseks kasutatud ravimitega [üle vaadatud, Yatham (2)].

Liitiumi ja valproaadi kombinatsioon on nähtud olevat toimiv ja turvaline kontrollimata uuringutes (146-149). Tegemist on laialt kasutatud ja mõistliku ägeda mania ravivõimalusega, mis põhineb tugevatel tõenditel kummagi ravimi monoterapia kohta (3. tase).

On arvatud, et kuni 80% patsientidest näitavad olulist kliinilist paranemist EKR-iga (150). Kahjuks on pärast 1997. aasta eelmist ravijuhendit selle meetodi kohta mania ravis minimaalselt uuringuid avaldatud. Seega jääb EKR soovitatuks teise valiku ravivõimalusena (3. tase).

Kolmanda valiku võimalused. Mitmed ravimid, kaasa arvatud klassikalised antipsühhootikumid, haloperidool, kloorpromasiin või perfenasiin kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga (1. tase), liitium koos karbamasepiiniga (2. tase) ja klosapiin (3. tase), on soovitatud ravi kolmandateks valikuteks.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on klassikaline antipsühhootikum haloperidool näidanud paremat efektiivsust kui platseebo ja on võrreldav valproaadi (151), liitiumi (120) ja atüüpiliste antipsühhootikumidega nagu olansapiin, risperidoon, kvetiapiin ja aripiprasool (1. tase) (120, 129, 138, 152). Haloperidool on mania ravis olnud efektiivne ka kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga (1. tase) (140, 153-155). Kõrvaltoimed, k.a. ekstrapüramidaalsümptomid, äge düstoonia ja tardiivne düskineesia, piiravad siiski haloperidooli kasutamist (103). Liitiumi ja karbamasepiini kombinatsioon on liitiumi ning haloperidooli kombinatsiooniga võrdne (2. tase) (154), kuid olemasolevate andmete vähesus ning karbamasepiini kõrvaltoimete profiil jätavad selle soovitusena kolmandaks valikuks.

Kuigi klosapiin võib olla ägeda mania faasis efektiivne, tuleks see jätta ravile resistentsete juhtude jaoks, seda topeltimedate randomiseeritud kliiniliste uuringute puudumise pärast mania puhul (156, 157) ja ohutusega seotud murede tõttu (3. tase).

5. aste: uute või eksperimentaalsete ravimite lisamine. Fenütoiin (2. tase) (158) ja levetiracetam (3. tase) (159-161) omavad mõningat maniavastast toimet, kuid neid tuleks eelistatult kasutada vaid lisaravimitena nendel patsientidel, kellel on vaid osaline ravivastus ülaltoodud standardravimitele. Samamoodi on teatatud võimalikest

maniavastastest toimetest tamoksifeenil (162, 163), meksiletiinil (164, 165), oomega-3 rasvhapetel (166) ja kaltsitoniinil (167, 168), kuid väga piiratud andmete tõttu saab nende kasutamist soovitada vaid täiendavate ravimitena siis, kui kõik tavalised ravimeetodid on efektita.

Mania raviks mittesoovitavad ravimeetodid. Randomiseeritud kontrollitud uuringutes ei ole gabapentiin (2. tase, negatiivne) ja topiramaat (1. tase, negatiivne) omanud mania puhul toimet (169-171). Gabapentiinist võib siiski olla kasu kaasuva paanikahäire või alkoholi kuritarvitamisega patsientide ravis (172) ning topiramaat võib olla kasulik atüüpilistest antipsühhootikumidest põhjustatud kaalutõusu leevendamisel või tagasipööramisel (171, 173). Avatud uuringutes ning haigusjuhtudes ei ole gabapentiinil olnud maniavastast toimet ning seda on seostatud krampide ja teiste kõrvaltoimetega (3. tase, negatiivne) (174-176). Lamotrigiini monoterapia või selle lisamine raviskeemi ei ole piisava järjekindlusega olnud randomiseeritud kontrollitud uuringutes mania puhul efektiivsem kui platseebo (1. tase, negatiivne) (2, 170, 177, 178), kuigi sellel on oma roll bipolaarse depressiooni ägeda faasi ja säilitusravis (vt. osad 3 ja 4). Kordusrütmiga transkraniaalse magnetstimulatsiooni (rTMS) (2. tase, negatiivne) või verapamiili (2. tase, negatiivne) efektiivsusest on vähe tõendeid, mõnel juhul on need leitud olevat ebaefektiivsed (182).

Meta-analüüsis on järeldatud, et bensodiasepiin klonasepaam on toimiv ja ohutu ägeda mania puhul, kuid lorasepaami kohta saadud andmetest ei saanud teha järeldusi (1. tase) (183). Rahustisõltuvuse ohu tõttu soovitatakse neid siiski vaid lisaks teistele ravimitele, mitte põhiliseks ravimiks (103).

Risperidooni ja karbamasepiini kombinatsiooni tuleb vältida, kuna karbamasepiin vähendab risperidooni plasmakontsentratsiooni 40% võrra, tulemuseks toime nõrgenemine (141).

Kliinilised tunnused, mis aitavad ravimeetodi valikul

Liitium, valproaat ja atüüpilised antipsühhootikumid monoterapiiana või kombinatsioonis on esimese valiku ravimid, ent teatud kliinilised tunnused aitavad individuaalsetel patsientidel ravivalikuid teha (vt. tabel 3.4). Klassikaline mania, kõrgeenenud meeleolu depressiivsete või psühhootiliste sümptomite puudumisel ning varasem ravivastus liitiumile ennustavad kõik liitiumravile positiivset ravivastust (103, 184, 185). Patsientidel, kellel on mania ajal väljendunud depressiivsed sümptomid ning neil, kellel on esinenud mitmed meeleoluhäire episoodid, võib parema ravivastuse saada valproaadiga (186-188). Kiiresti vahelduvad episoodid ning segatüüpi mania viitavad valproaadi toimivusele (103, 186, 187, 189), kuid üldiselt ennustavad halvemat ravivastust liitiumiga (8. 103). Patsientidel, kellel perekonnaanamneesis ei ole bipolaarset häiret, kel esineb atüüpiline bipolaarne häire, peavigastus või teised neuroloogilised probleemid, võib efektiivne olla karbamasepiin (103, 189).

Positiivset ravivastust olansapiinile võib oodata, kui patsient on haigestudes noorem, anamneesis ei ole ainete kuritarvitamist või ta ei ole varem atüüpilist antipsühhootikumi saanud. On mõningaid tõendeid selle kohta, et olansapiin võib olla toimiv kiiresti vahelduvate episoodide ning segatüüpi seisundite puhul (3, 127, 185, 190-193). Atüüpilised antipsühhootikumid näivad üldiselt olevat võrdselt efektiivsed nii

psühhootiliste sümptomite kui nende puudumise korral ((3, 127, 128, 131, 132, 140, 141, 145, 190).

Kombinatsioonravi tuleks pidada valikmeetodiks raskete mania või segatüüpi episoodide korral, mis halvendavad patsiendi funktsioneerimist; monoterapia võib olla piisav tagasihoidlikuma sümptomatoloogiaga patsientidel.

Tabel 3.4. Ravivastust ennustavad tegurid

Ravim	Positiivne ravivastus	Negatiivne ravivastus
Liitium	<p>Üleva meeleoluga mania (184, 185)</p> <p>Varasem ravivastus liitiumile (184, 185)</p> <p>Haiguse kulg: mania-depressioon-eutüümne meeleolu (103)</p> <p>Neuroloogiline kahjustus puudub (184, 185)</p> <p>Psühhootilised sümptomid puuduvad (184, 185)</p> <p>Ei esine ainete kuritarvitamist (8, 184, 185)</p> <p>Vähe haigusepisooide (103, 184, 185)</p>	<p>Segatüüpi seisund (8, 103, 186, 194)</p> <p>Kiiresti vahelduvad episoodid (8, 103)</p> <p>Haiguse kulg: depressioon-mania-eutüümne meeleolu (8, 103)</p> <p>Depressiivsete sümptomite esinemine (184, 187)</p> <p>Mitmed haigusepisoodid (8)</p> <p>Negatiivne perekonnaanamnees (8)</p>
Valproaat	<p>Kiiresti vahelduvad episoodid (103, 187, 189, 195)</p> <p>Segatüüpi seisund (103, 186, 187, 189)</p> <p>Mitmed varasemad episoodid (187, 188)</p> <p>Ärrituv-düsfooriline alatüüp (196)</p> <p>Sekundaarne mania (103)</p> <p>Kaasuv ainete kuritarvitamine (189)</p>	<p>Kaasuvad isiksusehäired (189)</p> <p>Raskekujulisem mania (189)</p>
Karbamasepiin	<p>Segatüüpi seisund (103, 189)</p> <p>Ägeda mania raskusastme süvenemine (189)</p> <p>Meeleoluhäired perekonnaanamneesis puuduvad (189)</p> <p>Haiguse algus noores eas (189)</p> <p>Esinevad peamiselt maniaepisoodid (189)</p>	<p>Kiiresti vahelduvad episoodid (103, 197)</p> <p>Haigus esinenud kauem kui 10 aastat (197)</p>
Atüüpilised antipsühhootikumid	<p>Haiguse algus noores eas (190)</p> <p>Ei ole esinenud ainete kuritarvitamist (190)</p>	

Ei ole saanud varem raviks
antipsühhootikumi (190)
Kiiresti vahelduvad episoodid (3,
127, 191)

Psühhootiliste sümptomitega mania

Psühhootilised sümptomid esinevad umbes poolte maniaepisoodide ajal (198). Sageli valediagnoositakse mania psühhootilisi sümptomeid skisofreeniaks, eriti esimeste haiguseepisoodide ajal (199, 200). Arvamus, et psühhootilised sümptomid korreleeruvad haiguse raskema kulu, halvema prognoosi ja kõrgema suitsiidiriskiga, ei ole leidnud tõendus põhjust toetust ning psühhootiliste sümptomite puudumisel ei tohi meeleoluhäiret kergemaks pidada. Meeleoluga mitteühtivad psühhootilised sümptomid näivad siiski olevat seotud raskema haigestumise (201) ning halvema pikaajalise prognoosiga kui meeleoluga ühtuvad sümptomid (199, 202, 204). Kas see ennustab ka ravivastust erinevatele ravimitele, et ole praegu teada.

Hoolimata vastupidisest kliinilisest muljest, on vähe tõendeid selle kohta, et psühhootilised sümptomid ennustavad halvemat ravivastust monoterapiaga meeleolu stabiliseerija või atüüpilise antipsühhootikumiga. Ühes uuringus nähti halvemat vastust liitiumile psühhootiliste sümptomitega patsientidel, kui seda ei antud kombinatsioonis antipsühhootikumidega (205), kuid see leid ei ole järjekindel leid. Randomiseeritud kontrollitud uuringute ülevaatamisel allusid psühhootiline ja klassikaline mania sama hästi liitiumile ja valproaadile (196). Samamoodi oli ravi atüüpilise antipsühhootikumi monoterapiaga või kombinatsioonis liitiumi/valproaadiga võrdselt efektiivne nii psühhootiliste sümptomitega kui sümptomiteta patsientidel (3, 127, 128, 131, 132, 140, 141, 145, 190). EKRi efektiivsus mania puhul ei mõjutanud luulumõtete esinemine (206). Olansapiini efektiivsusel ei olnud erinevust psühhootiliste sümptomite esinemisel ning olansapiin oli valproaadiga võrdselt efektiivne psühhootiliste sümptomitega patsientidel (124). On tõenäoline, et psühhootilised sümptomid on mania mittespetsiifiline avaldus, mis taandub, kui mania paraneb (199).

Segatüüpi seisundid

Maniakaalsete ja depressiivsete samaaegne avaldumine kujutab endast märkimisväärset raskust ravimisel. Uuringuandmete järgi on remissiooni saavutamise segatüüpi seisundis või kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel vähem tõenäoline ning võtab kauem aega (207, 208). Suitsiidirisk paistab samuti olevat segatüüpi mania puhul suurem võrreldes klassikalise maniaga (209, 210).

Uuringuandmed näitavad ka, et liitium ei ole segatüüpi seisundi puhul nii efektiivne kui klassikalise mania raviks (103, 186, 194, 207), kuigi valproaat näib olevat võrdselt efektiivne nii segatüüpi kui puhta mania korral (186, 211). Atüüpiliste antipsühhootikumide kohta monoterapiaga või kombinatsioonis liitiumiga on saadud vastuolulisi andmeid, kuid enamasti paistavad need olevat segatüüpi episoodi puhul sama hea toimega kui klassikalise mania korral (3, 142, 185, 190, 193). Kahe uuringu tulemuste analüüs näitas, et olansapiinil on oluline toime nii maniakaalsetele kui

depressiivsetele sümptomitele segatüüpi seisunditega patsientidel (192). Karbamasepiin vähendas samuti depressiivseid sümptomeid segatüüpi episoodi korral (103, 212). On tõendeid, mis toetavad EKRI kasutamist segatüüpi episoodi puhul (206, 213, 214).

Kiiresti vahelduvad episoodid (*rapid cycling*)

Kiiresti vahelduvate episoodide esinemisest on teatatud u. 13-20% bipolaarse häire patsientidest ning seda on rohkem naistel kui meestel (195, 215, 216). Defineerimine nelja või enama episoodi järgi aastas on suuresti meelevaldne piirang ning on püstitatud hüpotees, et kiiresti vahelduvad episoodid leiavad aset haigustsüklite kontiinumis (195).

Hüpotüreoidism, antidepressandid ja psühhoaktiivsed ained võivad anda oma osa kiiresti vahelduvate episoodide tekkimisse (195, 215, 216). Järelikult on tähtis kiiresti vahelduvate episoodide korral hinnata kilpnäärme funktsiooni, vähendada või lõpetada antidepressantravi ning kofeiini, nikotiini, alkoholi ja narkootikumide tarbimist (103). Psühhotroopsete ainete tarvitamine tuleb lõpetada järk-järgult (103).

Kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel on tehtud vähe kontrollitud raviuuringuid. Ägeda mania episoodide ei tohi ühelgi bipolaarse häire patsiendil ravida isoleerituna, eriti kehtib see kiiresti vahelduvate episoodide korral. Järelikult tuleb sobiv farmakoteraapia valida põhiliselt säilitusravi strateegiana (vt 5. osa). Liitiumi ja karbamasepiini monoterapiad paistavad neil patsientidel olevat vähem efektiivsed (215, 217, 218). Monoterapiia valproaadiga (195, 215) või olansapiiniga (128, 191) näib olevat sama efektiivne nii kiiresti vahelduvate episoodide puhul kui patsientidel, kel neid ei esine. Liitiumi ja valproaadi kombinatsioon kiirendab ravivastuse saabumist (148, 195, 219). EKR võib mõnedel juhtudel osutada toimivaks (215).

Kliinilised küsimused ja vastuolud

Kui kaua peaks ravima enne ravimi lisamist või vahetamist? Enamikus (122, 128, 131, 132, 141, 142, 153, 220), kuid mitte kõigis (127, 152) mania ägeda faasi ravi kliinilistes uuringutes on aktiivse ravimi eelistatuse ees näidatud esimese 1-2 ravinädala jooksul. Uuringutes, kus nii ei juhtunud (127, 152, 177), oli esialgne ravimiannus olnud madalam või annuse tiitrimine aeglasem, et adekvaatse doosini jõuti mõne päeva jooksul. Arvestades neid tähelepanekuid, soovitatakse ühe farmakoteraapiaga skeemiga ravida vähemalt kaks nädalat, enne kui järeldada toime puudumist ($\geq 30\%$ vähenemine sümptomite osas).

Milline on psühhosotsiaalsete meetodite osa mania ägeda faasi ravis? Farmakoteraapia on ägeda maniaepisoodi ravi nurgakivi. Kõik patsiendid vajavad siiski mingil määral patsiendiõpetust, millega alustatakse, kui patsiendi-arsti vaheline terapeutiline liit on loodud, nagu on kirjeldatud 1. sammu juures. Mitmetest psühholoogilistest lähenemisviisidest saadakse säilitusravi jooksul mingit kasu (84, 86).

Kui patsient on edukalt ravitud meeleolu stabiliseerija ja atüüpilise antipsühhootikumiga, siis kas ravi mõnega nendest tuleks millalgi katkestada? Liitiumi profülaktiline efektiivsus (221-229) on hästi kindlaks tehtud ning on saadud mõningal määral uuringuandmeid ja hulgaliselt kliinilist kogemust valproaadi kohta (219, 230, 231).

Atüüpiliste antipsühhootikumide kohta see aga ei kehti, välja arvatud olansapiin (228, 231, 232). Kõrvaltoimete ohu vähendamiseks on mõistlik vähendada erinevate ravimite arvu, kui võimalik. Tähtsi on aga ka silmas pidada, et monoterapia ei pruugi olla piisav relapside ärahoidmiseks paljudel I tüüpi bipolaarse häire patsientidel. Patsiendi senise ravi anamnees peab juhtima kliinilist otsust, kas monoterapia on piisav või on tarvis kombinatsioonravi.

Haigusjuht

Kaks aastat pärast bipolaarse häire diagnoosimist tuuakse Sara, nüüdseks 22 aastat vana, vastuvõtuosakonda äärmiselt agiteeritud seisundis. Viimase nädala jooksul oli ta igal öösel olnud väljas pidutsemas, tulnud koju alles varastel hommikutundidel, maganud vaid 2-3 tundi öö jooksul. Patsient oli püsinud liitiumi peal üle aasta heas seisus, kuid järsku muutus ebastabiilseks. Sara ema oli palunud tal arsti juurde minna, kuid ta keeldus, läks väga vihaseks ning muutus ema suhtes füüsiliselt agressiivseks. Vastuvõtus rääkis ta väga kiiresti, oli ärrituv, kuid eitas luulumõtete või meelepetete esinemist.

5. Milline on teie kohene tegutsemine?
6. Milliseid küsimusi peate esitama?
7. Mis on teie raviplaan?

Kliiniline tegutsemine. Te määrate vajadusel manustamiseks atüüpilise antipsühhootikumi, et leevendada agitatsiooni, ning pärast patsiendi ohtlikkuse hindamist enesele ja teistele võetakse ta haiglasse. Kui patsient rahuneb, üritate te teda küsitleda, uurides eriti hoolikalt ravimite võtmise kohta. Patsient eitab ravijärgimuse puudumist, väites, et on võtnud ravimit iga päev. Tuliselt eitab ta ka narkootikumide ja alkoholi tarvitamist. Vestlus Sara emaga tõestab viimase väite kohta vastupidist ja kuigi ema sõnul on ta märganud, et ravimeid jääb purgis vähemaks, ei tea ta, kas Sara neid tegelikult võtab.

Kilpnäärme funktsiooni näitajad on analüüsid normis. Liitiumi tase veres on 0,2 mEq/l (mmol/l). Kuna varem on liitiumiga saadud hea ravivastus, määrate te selle ravimi patsiendile taas. Järgmise kahe nädala jooksul maniasümptomid ei taandu, hoolimata heast ravijärgimusest ning seerumi kontsentratsioonist 0,9 mmol/l. Selles järgus otsustate te lisada raviskeemi atüüpilise antipsühhootikumi. Järgmiste päevade jooksul muutub Sara järjest mõistlikumaks ning on võimeline arutlema pikaajalise raviplaanide üle. Ta kinnitab endiselt, et on võtnud liitiumi, kuni talle näidatakse laboriuuringute tulemusi. Patsient eitab kõrvaltoimete esinemist, kuid selgitab, et on lugenud palju "halbu asju" liitiumi kohta ja kuna ta oli tundnud ennast hästi juba üle aasta, arvas ta, et ei pea liitiumi regulaarselt võtma.

Te selgitate patsiendile liitiumi tõestatud toimet ennetada nii maniat kui depressiooni ning ära hoida suitsidaalset käitumist ja hospitaliseerimisi. Kuna patsiendil oli haigus ägenenud halva ravijärgimuse tõttu, soovitate te, et liitium on endiselt hea valik tema meeleolukõikumiste ennetamiseks. Te selgitate ka, et ravi jätkamine ka atüüpilise antipsühhootikumiga võiks episoodide veelgi paremin ära hoida. Pärast seda, kui on selgitatud kombinatsioonravi riske ja eeldatavat kasu, nõustub patsient võtma mõlemat

ravimit. Te rõhutate vajadust võtta liitiumi ka siis, kui ta tunneb end hästi ning käia regulaarselt oma psühhiaatri juures, mida patsient ka lubab teha.

4. osa. Bipolaarse depressiooni akuutravi

Bipolaarse depressiooni epidemioloogia

Kuigi bipolaarse meeleoluhäire diagnoos põhineb hüpomania või mania esinemisel, on depressiivsed sümptomid ja episoodid I tüüpi bipolaarse häire kulu jooksul sagedasemad. Pealegi, ravi saavad I tüüpi bipolaarse häire patsiendid kogevad kliinilisi ja subkliinilisi depressiivseid sümptomeid kuni kolm korda sagedamini kui kliinilisi ja subkliinilisi maniasümptomeid (233, 234). Depressiivsed sümptomid on veelgi suuremaks probleemiks II tüüpi bipolaarse häire patsientidele, kellel esineb neid 37 korda pikema aja jooksul kui hüpomania sümptomeid (235). Üle pooled patsientidest kogevad depressiooni haiguse esimese episoodina (236) ning patsiendid pöörduvad depressiivses faasis ravile kaks-kolm korda sagedamini kui maniakaalses seisus (75).

Bipolaarse häire depressiivne faas on krooniline 20% patsientidest (208) ning see põhjustab rohkem võimetust ja elukvaliteedi halvenemist kui häire teised faasid (42, 234, 235, 237). Isegi subsündromaalsed depressioonisümptomid halvendavad patsiendi toimevõimet (42, 238, 239). Kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) patsientidel on leitud, et depressiooniepisoodid on sagedamini ravile allumatud kui hüpomania või mania episoodid (240).

Suitsidaalsed teod on bipolaarse häire patsientidel suureks probleemiks (48, 52-54) ning on seotud raskete depressioonide ja segatüüpi haiguse faasidega, kõrgemate tulemustega depressiooniskaaladel ning suurema depressiooniperioodide arvuga (48, 51).

Psühhosotsiaalsed sekkumised

Kuigi farmakoteraapia on bipolaarse häire ravi nurgakivi, on psühhoteraapial ja patsiendiõpetusel (*psychoeducation*) oluline roll. Ei ole tehtud suuri kontrollitud uuringuid, kus oleks hinnatud psühhosotsiaalsete sekkumiste efektiivsust ägeda depressioonifaasi ravis kas üksinda või kombinatsioonis farmakoteraapiaga. Tõendid, mis toetavad psühhosotsiaalsete sekkumiste rakendamist, on saadud enamasti säilitusravi uuringutest ning enamasti on patsiendid haaratud uuringutesse eutüümsetena või subkliinilises seisus. IPSRT ja KKT on siiski tõestatud toimega ägeda unipolaarse depressiooni puhul ning ühe pilootuuringu järgi on KKT võrreldava efektiivsusega nii unipolaarse kui bipolaarse depressiooni akuutravis (241). Nii on saadud mõningaid tõendeid selle kohta, et psühhosotsiaalsed sekkumised koos farmakoteraapiaga võivad mõjuda positiivselt depressioonisümptomitele ning vähendada depressioonis oldud aega (84-89). Psühhosotsiaalsete teraapiate rakendamist tuleb kaaluda varakult, et parandada

ravijärgimust, identifitseerida relapsi varaseid märke, potentsiaalselt vähendada residuaalsümptomeid (eriti depressiivseid) ning aidata patsientidel liikuda funktsioneerimisvõime täieliku taastumise suunas (84). Liitiumravile lisaks tehtud psühhoteraapiat, mis oli kohandatud eraldi bipolaarse häire või intensiivse kliinilise ravi jaoks, seostati suitsidaalse käitumise olulise vähenemisega kõrge riskiga I tüüpi bipolaarse häire depressiooniga patsientide seas võrrelduna varasema liitiumraviga üksi (90).

Depressiooniepisoodide farmakoloogiline ravi

Liitium, lamotrigiin, atüüpilised antipsühhootikumid, valproaat ja teised ravimid, kaasa arvatud antidepressandid kombinatsioonis, on efektiivsuse suhtes bipolaarse häire depressiooni ägeda faasi ravis üle vaadatud. Ravimeid on hinnatud tõenduse taseme kriteeriumide järgi (tabelid 1.1 ka 1.2), kokkuvõtted on toodud tabelites 4.1 ja 4.2.

1. aste: vaadake üle üldprintsiibid ja hinnake medikamentoosse ravi seis. Kui patsiendil on käesolevalt depressioon, tuleb järgida teatud üldisi printsiipe (joonis 4.1). Tuleb hinnata suitsiidi ja enesekahjustamise riski, võimet järgida raviplaani, psühhosotsiaalset tugivõrgustikku ja funktsioneerimisvõimet. Nendele faktoritele toetudes saab otsustada, kas patsient vajab haiglaravi või saab ravi ohutult korraldada ambulatoorselt. Käitumuslikud ja harivad strateegiad on tähtsad leevendamaks sümptomeid ja hoidmaks ära relapse (vt. 2. osa). Edaspidiste ravivalikute üle otsustamiseks tuleks kindlaks teha patsiendi praegune ravi – mis ravimeid võtab ja millises annuses.

Tabel 4.1 Tõenduse tase ägeda bipolaarse depressiooni monoterapiaks

Ravi	Tõenduse tase
Liitium	1
Antikonvulsandid	
Valproaat	3
Karbamasepiin	2
Lamotrigiin	1
Gabapentiin	-2 (negatiivne)
Atüüpilised antipsühhootikumid	
Olansapiin	2
Kvetiapiin	2
Risperidoon	3
Aripiprasool	-
Ziprasidoon	-
Klosapiin	3
Teised ravimeetodid	
EKR	3
Tranüültsüpromiin	2

EKR = elekterkonvulsioonravi.

Tabel 4.2. Tõenduse tase ägeda bipolaarse depressiooni kombinatsioonteraapiaks

Ravi	Tõenduse tase
Liitium + valproaat	2
Liitium + lamotrigiin	3
Liitium + karbamasepiin	3
Liitium/valproaat + SSRI	2
Liitium + tritsükliline antidepressant	2
Liitium/valproaat + bupropioon	2
Liitium + MAOI	2
Olansapiin + SSRI	2
Risperidoon/kvetiapiin + SSRI	3
Valproaat + lamotrigiin	3
Liitium/valproaat + venlafaksiin	2
Pramipeksooli lisamine	2
Inositooli lisamine	3
Valgusteraapia lisamine	3
Oomega-3 rasvhapete lisamine	2

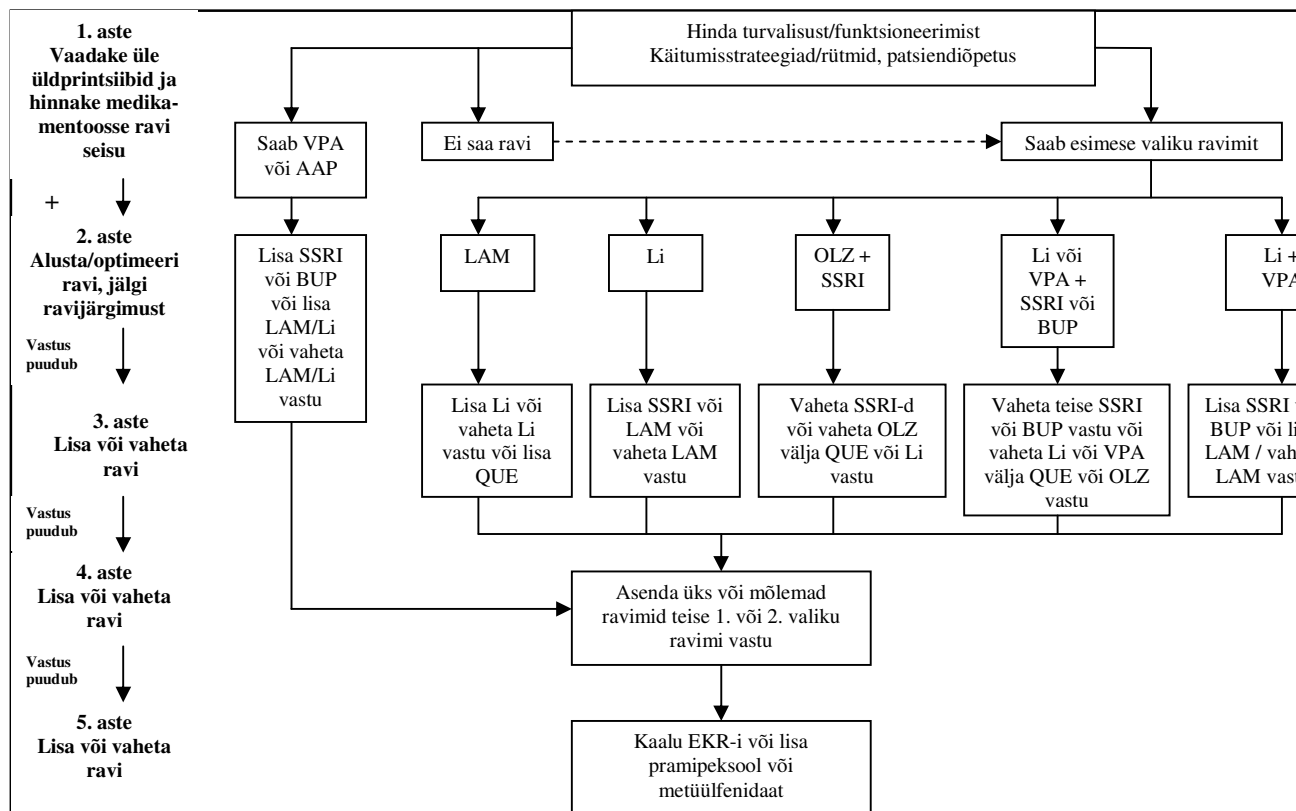
MAOI = monoamiini oksüdaasi inhibiitor; SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor.

2. aste: alusta või optimeeri ravi ja jälgi ravijärgimust. Bipolaarse depressiooni akuutravis sõltub monoterapia või kombinatsioonravi kasutamine praegusest ja varasemast raviskeemist (joonis 4.1) ning patsiendipoolsetest teguritest, mis võivad mõjutada prognoosi või kasutamise ohutust.

Ravimitevabadel patsientidel tuleks alustada ravi ühe või mitme esimese valiku ravimiga: liitium (1. tase), lamotrigiin (1. tase), liitium või valproaat pluss SSRI või bupropioon (2. tase), olansapiin pluss SSRI (2. tase) või liitium pluss valproaat (2. tase) (tabel 4.3). Arvestades, et kvetiapiini monoterapia on olnud samuti bipolaarse depressiooni korral efektiivne, on võimalik, et kvetiapiin pluss SSRI osutub sama efektiivseks kui olansapiini ja SSRI kombinatsioon (3. tase).

Patsientidele, kellel tekib depressioon monoterapia ajal valproaadi või atüüpilise antipsühhootikumiga, oleks sobiv lisada raviskeemi SSRI, bupropioon, lamotrigiin või liitium või vahetada ravi lamotrigiini või liitiumi vastu välja.

Tõestatud antidepressiivse toimega liitiumit või lamotrigiini saavatel patsientidel on esimeseks sammuks enne ravi vahetamist annuste optimeerimine.



Joonis 4.1. Bipolaarse depressiooni ravi algoritm. AAP = atüüpiline antipsühhootikum; BUP = bupropioon; VPA = valproaat; EKR = elekterkonvulsioonravi; LAM = lamotrigiin; Li = liitium; OLZ = olansapiin; QUE = kvetiapiin; SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor

Tabel 4.3. Soovitused bipolaarse depressiooni farmakoloogiliseks raviks

Esimene valik	Liitium, lamotrigiin, liitium/valproaat + SSRI, olansapiin + SSRI, liitium + valproaat, liitium/valproaat + bupropioon
Teine valik	Kvetiapiin, kvetiapiin + SSRI
Kolmas valik	Karbamasepiin, olansapiin, valproaat, liitium + karbamasepiin, liitium + pramipeksool, liitium/valproaat + venlafaksiin, liitium + MAOI, EKR, liitium/valproaat/AAP + TCA
Ei ole soovitatud	Monoteraapia gabapentiiniga

AAP = atüüpiline antipsühhootikum; EKR = elekterkonvulsioonravi; MAOI = monoamiini oksüdaasi inhibiitor; SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor; TCA = tritsükliline antidepressant.

Liitium. Nagu ka eelmises Kanada juhendis 1997. aastal, jääb liitium bipolaarse depressiooni akuutravise esimese valiku soovituseliseks, ravivastus ulatub 64-100 protsendini patsientidest (1. tase) (87). Ühes randomiseeritud kontrollitud uuringus ei nähtud olulist erinevust toimes, kui liitiumi kasutati koos platseebo, imipramiini või paroksetiini

(242). Antidepressandi lisamisest oli kasu vaid siis, kui liitiumi tase seerumis jäi alla 0,8 mmol/l, mis näitab, et küllaldase annustamise puhul on liitiumi monoterapial depressioonivastane toime.

Lamotrigiin. Kahes uuringus on lamotrigiin olnud efektiivne bipolaarse depressiooni akuutraviks (1. tase) (170, 243). Raviefekt saadi 40-50% patsientidest, mis oli kaks korda rohkem kui platseebogrupis. Lamotrigiinravi ei olnud seotud maniasse ülemineku ohuga depressioonis patsientidel.

Atüüpilised antipsühhootikumid koos SSRI-dega. Mahukas randomiseeritud kontrollitud uuringus oli olansapiini ja fluoksetiini kombinatsioon parem kui olansapiin üksi või platseebo ning olansapiin üksi parem kui platseebo bipolaarse depressiooni ravis, maniasümptomite tekkimise oht ei suurenenud (2. tase) (244). Kahjuks ei olnud uuringus fluoksetiini monoterapia gruppi, mille tõttu on võimalik, et olansapiini pluss fluoksetiin ei ole efektiivsem kui fluoksetiin üksi. Võrdluses, kuhu olid võetud risperidooni ja paroksetiini kombinatsioon ning kummagi ravimi monoterapia, paranesid depressiivse sümptomid kõigis gruppides ning kombinatsioon ei olnud teistest üksi kasulikum (2. tase) (245). Uuring oli siiski väike ning paroksetiini doos kombinatsioonravi grupis oli väiksem kui monoterapias. Mõlemad uuringud lubavad oletada, et atüüpilistel antipsühhootikumidel on antidepressiivsed toimed, kuid on võimalik, et kliiniliselt ei ole need tugevad. Kuniks ei ole rohkem andmeid, ei ole need ravimid soovitatud esimese valiku monoterapiaks bipolaarse depressiooni akuutraviks. Kvetiapiini ei ole kombinatsioonis uuritud, kuid tõendatud toimega monoterapias, on see teiseks valikuks soovitatud (vt. allpool).

Liitium + SSRI-d. SSRI (paroksetiin) lisamine liitiumile või valproaadile leevendas väikeses uuringus depressioonisümptomeid sama efektiivselt kui liitiumi ja valproaadi kombinatsioon (2. tase) (246). Oluliselt rohkem patsiente aga katkestas liitiumi pluss valproaadi grupis ravi. Topeltpimedas kontrollitud uuringus imipramiini, paroksetiini ja platseeboga kombinatsioonis liitiumiga, ei leitud olulist vahet ravivastuses patsientidel, kelle liitiumi seerumikontsentratsioon oli kõrge. Madala taseme korral olid nii imipramiin kui paroksetiin platseebost tõhusamad (242). Seega võib antidepressantide lisamisest olla kasu neil bipolaarsetel patsientidel, kes ei talu kõrget seerumi liitiumitaset või kelle depressiivsed sümptomid alluvad liitiumile raskesti (242).

Liitium + valproaat. Liitiumi ja valproaadi kombinatsioon oli sama efektiivne kui liitium või valproaat koos SSRI-ga depressioonisümptomite vastu väikeses kontrollitud uuringus (2. tase) (246).

Liitium või valproaat + bupropioon. Väikeses kontrollitud uuringus olid bupropioon ja desipramiin võrdselt efektiivsed, kombineerituna liitiumi või valproaadiga nii bipolaarse häire akuut- kui säilitusravis, kuid bupropiooniga patsientidel vahetus episood maniakaalseks palju harvemini (2. tase) (247). Bupropioon oli ka samavõrd toimiv kui sertraliin või venlafaksiin, seda teistele ravimitele lisatuna akuut- ja säilitusravis, kuid selles uuringus tekkis maniat oluliselt sagedamini venlafaksiini grupis (2. tase) (248).

Bupropiooni kasutamist bipolaarse depressiooni korral toetavaid kontrollimata tõendeid on veelgi (249, 250).

3. aste: ravi lisamine või vahetamine. Kui ravi optimeerimine või SSRI, bupropiooni, liitiumi või lamotrigiini lisamine atüüpilisele antipsühhootikumile või valproaadile jääb puudulikuks, sõltub terapeutiline valik suuresti ravimitest, mida patsient parasjagu võtab (joonis 4.1). Siia kuulub teise esimese valiku ravimi lisamine või selle vastu vahetamine või teise valiku võimaluste kaalumine. Kvetiapiin koos SSRI-ga või ilma on soovitatud alternatiiviks või lisaks esimese valiku ravimitele.

Kvetiapiin. Suures uuringus oli kvetiapiini monoterapia platseebost oluliselt efektiivsem bipolaarse depressiooni ravis 82. tase) (251). Depressioonivastase toime ulatus mõlema kasutatud ravimidoosiga oli sarnane või suurem, mis on teistes uuringutes olnud nähtud lamotrigiini (170, 243) või antidepressantidega (252, 253). Kuna tegemist on ainukese teadaoleva uuringuga, mis näitab kvetiapiini depressioonivastast toimet, on vara soovitada seda esimese valiku monoterapiaks, kuni uuringut ei ole korratud. Kvetiapiini võib kaaluda teise valiku monoterapiana või kombinatsioonis SSRI-ga.

4. aste: ravi lisamine või vahetamine (esimese või teise valiku ravimite vahel). Kui vajalik, tuleks samme 2 ja 3 korrata uute valikutega vastavalt praegu saadavale ravile. Esimese ja teise valiku ravimite toimivuse ja suhtelise ohutuse tõttu ei ole kolmanda valiku võimalused soovitatavad, kuni muud ravimid on üksi või kombinatsioonis läbi proovitud.

5. aste: ravi lisamine või vahetamine (kolmandad valikud). Patsientidel, kes ei allu ravile esimese ja teise valiku ravimitega, oleksid kolmandaks valikuks: monoterapia olansapiiniga või valproaadi, täiendav ravi karbamasepiini või olansapiiniga; kombinatsioon liitium/valproaat pluss pramipeksool/venlafaksiin, liitium koos MAOI-ga, karbamasepiin liitiumiga, valproaat või atüüpiline antipsühhootikum koos tritsüklilise antidepressandiga ning EKR.

Olansapiin. Olansapiini monoterapial oli statistiliselt oluline, kuid kliiniliselt tagasihoidlik antidepressiivne toime (2. tase) (244), seega on tegemist kolmanda valiku ravivõimalusega.

Valproaadi monoterapia. Kahes kontrollimata uuringus olid tulemused valproaadiga positiivsed. Ühes uuringus olid kiiresti vahelduvate episoodidega patsiendid (254), teises II tüüpi bipolaarse häire depressiooniga (255). Praegu oleks vaja rohkem andmeid, et valproaadi kasutamist bipolaarse depressiooni akuutravise toetada (3. tase).

Karbamasepiin. Esialgsetes väikestes topeltpimedates uuringutes oli karbamasepiin tõhusam kui platsebo depressiooniga bipolaarse häire patsientidel (2. tase) (256, 257).

Liitium või valproaat + pramipeksool. Kahes väikeses uuringus allusid 60-70% I või II bipolaarse häirega patsientidest ravile, kui pramipeksool lisati liitiumile või valproaadile võrreldes 9-20 protsendiga platseebogrupis (2. tase) (258, 259).

Liitium või valproaat + venlafaksiin. Randomiseeritud kontrollitud uuringus oli venlafaksiin koos meeleolu stabiliseerijaga sama efektiivne kui stabiliseerija paroksetiiniga (253). Topeltpimedas uuringus ei olnud erinevusi venlafaksiini, sertraliini või bupropiooni vahel lisatuna meeleolu stabiliseerijale bipolaarse depressiooni ravis, kuid üleminek maniasse oli sagedasem venlafaksiini grupis (248).

Liitium + MAOI. Kahes uuringus oli tranüülsüpromiin platseebost või imipramiinist tõhusam bipolaarse depressiooni ravis (2. tase) (260-262). Mania tekkimise ohu tõttu tuleks MAO inhibiitoreid kasutada aga koos liitiumiga. Need ravimid hoitakse tavaliselt reserviks ravimite koostoimete ja toitumisega seotud probleemid tõttu. Kahes uuringus – ühes nii bipolaarse kui unipolaarse (263), teises bipolaarse depressiooniga patsiendid (264) – leiti, et pöörduv MAOI moklobemiid on sama tõhus kui tritsükliline imipramiin (2. tase).

Liitium + karbamasepiin. Seda kombinatsiooni soovitatakse kolmandaks valikuks kummagi ravimi kohta eraldi teadaolevate tõendite tõttu ning arvestades juhtumeid, kus karbamasepiin koos liitiumiga on olnud efektiivne liitiumile resistentsetel bipolaarse depressiooni patsientidel (3. tase) (87).

Liitium, valproaat või atüüpilised antipsühhootikumid + TCA. Imipramiin oli tõhusam kui platseebo, kuid vähem kui fluoksetiin bipolaarse depressiooni korral (252). Lisatuna liitiumravile oli imipramiin sama tõhus kui paroksetiin ning parem platseebost madala liitiumi seerumikontsentratsiooniga patsientidel (242), kuid mitte neil, kellel liitiumi tase veres oli kõrge (2. tase). Andmeid selle kohta eraldi ei ole, kuid valproaadi või atüüpilise antipsühhootikumi kombinatsioon TCA-ga võib olla samuti efektiivne (4. tase). Kõrvaltoimete ja mania tekkimise sagedus on TCA-de puhul aga suurem kui SSRI-del, mistõttu peaksid need ravimid jääma vaid nende patsientide jaoks, kes ei allu esimese, teise ja kolmanda valiku võimalustele väiksema mania tekkimise ohuga (265-267).

EKR. Kuigi kontrollitud andmed puuduvad, näib avatud uuringute ja kliinilise kogemuse põhjal, et EKR on väga tõhus bipolaarse depressiooni akuutraviks. Avatud ja retrospektiivsetes uuringutes ulatus ravivastus 43-100 protsendini ning EKR oli efektiivsem kui antidepressantravi (3. tase) (268). Seda arvestades võib EKR-i kaaluda varase ravina raske psühhootilise bipolaarse depressiooni puhul ning neil, kes on ohustatud meditsiiniliste tüsistuste tekkimisest, kuna nad ei söö ega joo ning neil, kel anamneesi järgi ei ole antidepressantravi mõjunud või on tekitanud episoodide kiire vaheldumise.

Bipolaarse depressiooni akuutraviks mitted soovitatavad ravimid. Gabapentiini (2. tase, negatiivne) ja klosapiini (3. tase) kohta on liiga vähe andmeid, et soovitada bipolaarse depressiooni monoterapiaks. Avatud uuringutes nähtud gabapentiini tõhusus ei ilmnenu randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus bipolaarse ja unipolaarse depressiooniga patsientidel (2. tase) (170). Klosapiini ei ole bipolaarse depressiooni raviks soovitatav, kuna andmed selle depressioonivastase toime kohta puuduvad (269) ja probleeme on ohutusega (3. tase).

Kliinilised tunnused, mis aitavad ravimeetodi valikul

Üheski uuringus ei ole süstemaatiliselt hinnatud ravivastust ennustavaid tegureid bipolaarse depressiooni ravis. Kliiniliselt on aga kindlaks tehtud mõned faktorid, mis aitavad ravivalikut teha (87). Oluline on arvestada mania- ja depressiooniepisoodide anamneesi. Patsientidel, kel anamneesis kiiresti vahelduvad episoodid või raskekujuline mania, tuleks enne proovida antidepressandita strateegiat. Raske bipolaarse depressiooni puhul, kui esinenud maniaepisoodid on olnud kergekujulised, antidepressanti sisaldav kombinatsioon oleks sobiv. Antidepressantidest on eelistatavad SSRI-d ja bupropioon TCAdel ja MAOI-de ees. Kerge bipolaarse depressiooni raviks või säilitusraviks võib kaaluda KKT-d või psühhosotsiaalseid strateegiaid enne ravimite lisamist. Bipolaarse depressiooni ja psühhootiliste sümptomite puhul tuleks ravi varases järgus kaaluda EKR-i või atüüpilise antipsühhootikumi ning SSRI kombinatsiooni.

Kliinilised küsimused ja vastuolud

Kui kaua tuleks meeleolu stabiliseerija ning antidepressandiga edukalt ravitud depressiooniepisoodi puhul antidepressandiga jätkata? Riski ja kasu suhe antidepressandi kasutamisel lisaks meeleolu stabiliseerijale on endiselt vaidlusaluseks küsimuseks. 12 uuringu meta-analüüsis leiti, et antidepressandid on tõhusamad kui platseebo ning ei indutseeri üldiselt maniati sagedamini (3,8% vs. 4,7% platseeboga) (267). Siiski oli mania tekkimise sagedus tritsükliliste antidepressantidega 10% võrreldes kõikide teiste antidepressantide 3,2%-ga kokku. Teistes ülevaadetes on TCAdel leitud samuti suurem mania tekkimise tõenäosus (265, 266).

Ühes uuringus, kus registreeriti ainult funktsioneerimist halvendavad maniaepisoodid, oli mania tekkimise määr 12,6% ägedas faasis ning 17,9% ühe aasta jooksul (270). Topeltkontrollitud uuringus tekkis hüpomania või mania 14% juhtudest esimese 10 uuringunädala jooksul, 33% aastase säilitusravi käigus (271). Nendest andmetest võib järeldada, et mida kauem antidepressandiga jätkata, seda suurem on mania tekkimise risk. Samas on leitud, et depressiooni relaps tekib 35% patsientidel, kes alluvad ravile ja jätkavad antidepressantidega võrreldes ligi 70% nendel, kes ravimi tarvitamist jätkavad; viimases grupis ei olnud mania tekkimise oht suurem (272). Selle küsimuse selgitamiseks oleks hädasti vaja andmeid suurest topeltpimedast platseebo-kontrollitud uuringust. Seniks soovitame me arstidele, et kõikidel I tüüpi bipolaarse häire patsientidel tuleks proovida antidepressantide annustamist vähendada 6-8 nädala jooksul remissiooni saavutamisest ning lõpetada, kui võimalik – välja arvatud väga kergesti taastekkivate I tüüpi bipolaarsete depressioonide korral.

Kas mania tekkimise sageduses on erinevusi uuemate antidepressantide vahel?

Tulemused kahest uuringus näitavad, et venlafaksiiniga tekib mania sagedamini kui SSRI-de ja bupropiooniga, kui neid kasutada lisaravimina (253). Esimeses uuringus oli mania tekkimise määr 13% venlafaksiiniga ja 3% paroksetiiniga (253), teises uuringus oli mania tekkerisk venlafaksiiniga kõrgeim (38%) kui sertraliini (10%) ja bupropiooniga (9%) (248, 270)

Haigusjuht

Sara, 25 aastat vana, pöördub oma perearstile kaks nädalat kestnud depressiooni tõttu. Ta kolis linna kolm kuud tagasi uue töökoha pärast ning on tundnud end perekonna ja sõpradeta üksikuna. Vestluse ajal saab perearst teada, et patsiendil on vähemalt viis aastat kestnud bipolaarne meeleoluhäire ning kuni praeguseni on ta liitiumraviga püsinud kolm aastat stabiilses seisus.

8. Kas arst peaks suunama patsiendi eriarstile?

Kliiniline tegutsemine. Tähtis on saada Sara depressioon kontrolli alla, kuid perearst suhtub antidepressantide määramisse bipolaarse häire patsientidele murelikult. Kartes mania tekkimist, otsustab perearst suunata ta psühhiaatrile edasiseks raviks.

Teie olete Sara uus psühhiaater ning seisundi hindamisel selgub, et ta on mõõdukalt depressiivne, kuid psühhoosinähud puuduvad. Kuigi Saral on suitsidaalseid mõtteid, ei ole ta teinud enesetapuplaane ja ta nõustub sõlmima kokkuleppe enesekahjustamise kohta. Majanduslikke või muid muresid tal ei ole, ta ei kuritarvita uimasteid, tal on hea töökoht, kuid vähe psühhosotsiaalset tuge. Ta kirjeldab oma varasemaid depressiooniepisoode, bipolaarse häire diagnoosimist 20 aasta vanuses ning viimast maniaepisoodi kolm aastat tagasi. Siis sai ta ravi liitiumi ning atüüpilise antipsühhootikumiga. Ta jätkas ravi antipsühhootikumiga kuus kuud, kuid võttis kaalus palju juurde. Kuna liitiumravi katkestamisel oli ilmselt osa maniaepisoodi tekkimisel, otsustasid tema ja ta arst, et antipsühhootikum ei pruugi olla säilitusraviks vajalik, kui ta jätkab korralikult liitiumi võtmist. Patsiendi kinnitusel on ta seda teinud.

Te arutlete üheskoos raviplaani, kuhu kuulub liitiumravi optimeerimine ning KKT strateegiate õppimine, tulemaks toime depressiooniga. Järgmise nelja nädala jooksul paranevad sümptomid väga vähe, hoolimata liitiumi piisavast tasemest (0,9 mmol/l) ja jätkuvast KKTst.

Teie ja Sara arutate järgmisi võimalikke samme: (1) lamotrigiini lisamine või ravi vahetamine selle vastu, (2) SSRI või bupropiooni lisamine või (3) valproaadi lisamine. Patsient nõustub võtma lamotrigiini: ravi alustatakse 25 mg-ga päevas, teise ravinädala lõpus tõstetakse annus 50 mg-ni ning 100 mg-ni pärast nelja nädalat. Kolmandal nädalal hakkavad sümptomid taanduma ning viiendal nädalal veelgi. Mõned depressioonisümptomid siiski püsivad ning te otsustate tõsta lamotrigiini doosi 150 mg-ni. Seitsmendal nädalal, kui te Sarat näete, paistab ta olevat heas tujus ning ütleb, et tunneb end palju paremini. Te olete endiselt mures tema tugivõrgustiku puudumise pärast ning annate talle infot kohaliku bipolaarse häirega inimeste tugigrupi kohta. Te nõustute patsienti säilitusravi ajal vastu võtma ning igal visiidil uurite te ravijärgimuse ning ravimi kõrvaltoimete kohta.

5. osa. Bipolaarse meeleoluhäire säilitusravi

Pikaajaliste strateegiate vajadus

Uuringute järgi tekib bipolaarse häire ägenemine 60-80% patsientidest, kes katkestavad liitium- või antipsühhootikumravi, 20-50% patsientidest ravi ajal (225, 226, 228, 229,

232, 273–275). Lisaks tunneb oluline osa isegi intensiivselt jälgitud ning akuutsete faaside ajal ravitud patsientidest end residuaalsümptomite tõttu haigena. Pikaajalised ravieesmärgid ei sisalda seega ainult suitsidaalse käitumise ennetamist ja kliinilise depressiooni ning mania ennetamist, vaid ka subkliiniliste sümptomite, ravijärgimuse, elukvaliteedi, kognitsiooni ja funktsioonivõime parandamist.

Kaasuv psühhoaktiivsete ainete kuritarvitamine, meeleoluga mitteühtivad psühhootilised sümptomid ning maniasümptomitega skisoafektiivne häire perekonnaanamneesis on ägenemise riskifaktorid (276). Haigusepisoodide arv on seotud tulevaste episoodide (277) elukvaliteedi ja funktsioneerimise languse (278), halvema ravivastuse (279) ja pikemate hospitaliseerimistega (280). On ka näidatud, et korduvate episoodide tagajärjeks võivad olla kumulatiivsed struktuursed muutused ajus (281), mis võivad olla seotud kognitiivsete võimete halvenemisega (282–284). Korduvate episoodide tagajärjed räägivad selle poolt, et preventiivset ravi tuleb rakendada vara, juba pärast esimest episoodi.

Terminoloogia

Bipolaarse häire pikaajalisest ravist rääkides kasutatakse mitmeid mõisteid. Näiteks, “relaps” ja “rekurrents” (“kordumine”) viitavad sümptomite taastekkimisele sama või uue haigusepisoodiga (285). Üksmeel ajaliste piirangute osas enamasti aga puudub ja need episoodid ei näi erinevat selles osas, kuidas säilitusravi mõjub. Seepärast on käesolevas juhendis kasutatud rekurrentsi terminit mania või depressiooni episoodi taastekkimise kirjeldamiseks. Samamoodi on kasutatud termineid “jätkuravi” ja “säilitusravi”, defineerimaks vastavalt ravi varases stabilisatsioonifaasis ja pikaajalise profülaktika faasis (276, 285). Kuigi kordumise tõenäosus on suurim varases perioodis pärast akuutset episoodi (285), nimetatakse käesolevas juhendis igasugust profülaktilist ravi pärast ägeda maniakaalse või depressiivse faasi stabiliseerimist säilitusraviks.

(Tõlkija märkus. Eestikeelses tõlkes on sõna “rekurrents”(recurrence) asemel kasutatud mõisteid episoodi kordumine, taastekkimine, ägenemine jms. Kui originaaltekstis on olnud sõna “relapse”, on see enamasti tõlgitud eestikeelseks relapsiks.)

Ravijärgimus

Prospektiivsete uuringute andmetel jätab üks bipolaarse häire patsient kolmest võtmata vähemalt 30% talle määratud ravimitest (286). Bipolaarsete häirete juures on ravijärgimuse puudumine üks kindlaks tehtud episoodide kordumiste põhjus (287) ning on seotud nii sagedasemate hospitaliseerimistega (288) kui suitsiididega (289). Ravijärgimusele negatiivselt mõjuvate faktorite äratundmine võib aidata tegutsemist planeerida, kui patsiendil on ravi katkestamise oht (tabel 5.1) (118).

Ravijärgimuse parandamise võimaluste juures võib olla kasu sekkumistest, kus kaasatakse nii patsient kui pereliikmed, kellel on hea arusaam häire olemusest, ravimitest ja kõrvaltoimetest ning kes on haaratud pikaajalisse raviplaani [üle vaadatud, Sajatovic *et al.* (118)] (tabel 5.2). Sekkumised, kuhu on võetud ainult perekond patsiendi osalemiseta, ei näi ravijärgimust mõjutavat (290). Ravijärgimust parandavateks psühhoterapeutilisteks sekkumisteks on interpersonaalne grupiteraapia, KKT ja patsiendi ning perekonna ja patsiendi õpetus (vt. allpool) (118).

Tabel 5.1. Faktorid, mis halvendavad ravijärgimust (118)

Patsiendipoolsed tegurid
Noorem vanus
Vallaline patsient
Meessugu
Madal haridustase
Psühhosotsiaalse toe puudumine
Haigusega seotud tegurid
Hüpomaaniline eitamine
Psühhoos
Kaasuvad isiksusehäired
Kaasuv ainete kuritarvitamine
Puudulik haigusteadvus
Ravist sõltuvad faktorid
Ravimite kõrvaltoimed
Negatiivne suhtumine ravisse

Tabel 5.2. Efektiivsete ravimeetodite tunnused, mis maksimeerivad ravijärgimust (118)

Patsiendi harimine
Patsiendipoolne enesejälgimine
Episoodide kordumise ennetamine
Kõrvaltoimete leevendamine
Stressorite kindlaksmääramine ja nendega tegelemine
Töö uskumuste ja suhtumistega

Üldprintsiibid

Praegusel ajal on vähe andmeid, et ennustada, mis patsiendile millised ravimid mõjuvad. Kõige rohkem uuritud ravimite juureski on tegemist retrospektiivsete hinnangutega. Kuna paljudel mania või depressiooni esimese valiku ravimitel on tõestatud ka profülaktiline toime, on üldiselt mõistlik jätkata akuutravis alustatud põhiravimiga. Nendel bipolaarse häire patsientidel, kes parasjagu on ravivabad, oleks esimeseks sammuks hoolika anamneesi selgitamine koos detailidega haiguse kliinilise kulu, varem kasutatud ravimite ravivastuse (või selle puudumise) ning perekonnaanamneesi kohta. Arvestada tuleb ka, millised on olnud senised haiguseepisoodid ning see, kas viimane episood oli mania või depressioon, on eriti oluline. Kuna depressiivne poolus on enamikel bipolaarse häire patsientidel valdav (233, 291) ja suitsidaalne käitumine on selles populatsioonis sage (44-54), tuleb kõigepealt hoolikalt kaaluda liitiumi määramist – nii selle tõendatud toime tõttu bipolaarse häire profülaktikas kui suitsiidide ärahoidmisel (60-63). Pealegi, kuna suitsidaalne käitumine on sagedam, kui patsiendid kogevad kliinilisi/subkliinilisi depressiivseid episoodide (48, 53), soovitatakse depressioonisümptomeid ravida agressiivselt esimese ning vajadusel teise valiku preparaatidega.

Kuigi farmakoteraapia on bipolaarse häire ravi nurgakivi, tuleb haiguse varases faasis pakkuda lisaks ka psühhoteraapiat ja patsiendiõpetust, et parandada ravijärgimust,

identifitseerida ägenemise märke, anda edasi toimetulekustrateegiaid residuaalsümptomite ja suitsidaalse käitumise vähendamiseks ning aidata patsiente funktsioneerimisvõime täielikuma taastumise suunas (84–96, 100–102, 292, 293).

Järelkontrollide tähtsust ei saa ületähtsustada, kuna see on kriitiline patsiendi ravijärgimuse parandamiseks, ägenemise varaste sümptomite avastamiseks ning kõrvaltoimete jälgimiseks.

Psühhosotsiaalsed sekkumised

Patsiendiõpetus (psychoeducation) (2. tase). Patsiendiõpetus peaks rõhutama regulaarsete eluviiside ja tervislike harjumuste tähtsust, haiguse taastekkimise varaste märkide avastamist ja ravijärgimust (88). Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus pikendas grupi patsiendiõpetus aega ägenemiseni, seda hoolimata eelmise episoodi iseloomust, ning vähendas hospitaliseerimiste arvu kaheaastase jälgimisaja jooksul (88, 91). Kolmandas uuringus oli patsientidele ägenemise esimeste märkide äratundmise õpetamisele suunatud patsiendiõpetus seostatud pikenenud ajaga maniaepisoodi taastekkimiseni ja paranenud sotsiaalse funktsioneerimise ning töövõimega, kuid mõju depressiooniepisoodide tekkimisele ei leitud (92).

Näidatud on kõrge riskiga I tüüpi bipolaarse häire patsientide suitsidaalse käitumise olulist vähenemist, kui ravi juures kasutati bipolaarsele häirele suunatud psühhoteraapiat väga toetavas kliinilises keskkonnas (90) või eriprogrammi raames liitiumravi ajal (60, 63, 294). Grupi patsiendiõpetus on parandanud ka patsientide elukvaliteeti ja funktsioneerimist (293).

Kognitiiv-käitumisteraapia (2. tase). Kontrollitud uuringud on näidanud ägenemiste ja meeleolukõikumiste arvu ning ravimite ja haiglaravi vajaduse vähenemist, samuti paranenud funktsioneerimist ja ravijärgimust samaaegse KKT ja meeleolu stabiliseerijate kasutamisega võrreldes tavalise ravi või ravijärjekorda pandud kontrollrühmadega (93–95). Ühes uuringus oli KKT kliiniliselt olulisel määral tõhus patsientidel, kel oli esinenud kuus või vähem haigusepisoodi, kuid mitte neil, kel oli episoode olnud üle kuue (295).

Pereteraapia (2. tase). Perekonnale keskendunud teraapia kombinatsioonis farmakoteraapiaga on samuti vähendanud ägenemisi ja hospitaliseerimisi ning võib ka parandada depressiivseid sümptomeid ja ravijärgimust, seda suuremal määral kui individuaalse teraapia või kriisisekkumisega (100–102).

Interpersonaalne ja “sotsiaalsete rütmide” teraapia (interpersonal and social rhythm therapy, IPSRT) (2. tase). IPSRT, interpersonaalse psühhoteraapia modifitseeritud vorm, keskendub neljale probleemide ringile (lein, rollimuutused, rollivastuolud, ja puudujäägid suhetes), eesmärgiga identifitseerida interpersonaalsed probleem ning pakkuda teraapiat nn. sotsiaalsete rütmide stabiliseerimiseks. Kuigi suures kontrollitud uuringus ei õnnestunud näidata, et IPSRT pikendab aega ägenemiseni paremini kui intensiivne kliiniline ravi (96), näitas edasine analüüs, et IPSRT-l oli oluline mõju subsündromaalsetele sümptomitele ning et patsiendid olid pikemat aega eutüümsed ja vähem depressiivsed (97).

Säilitusravi farmakoloogilised ravivõimalused

Tõendus põhine baas tõhusa säilitusravi kohta on kõige laiem liitiumil, lamotrigiinil, olansapiinil ning väiksemas ulatuses valproaadil. Mõningaid andmeid on olemas ka karbamasepiini ja kombinatsioonravide kohta. Praeguseks ei ole andmeid pikaajalistest uuringutest teiste atüüpiliste antipsühhootikumide kohta, kaasa arvatud risperidoon ja kvetiapiin, või teiste antikonvulsantide kohta, k.a. okskarbasepiin, topiramaat ja gabapentiin. Säilitusravi võimalused on tõenduse taseme järgi (tabelid 1.1 ja 1.2) kokku võetud tabelites 5.3 ja 5.4.

Esimene valik. Liitiumi, lamotrigiini, valproaadi ja olansapiini kohta on enim andmeid, toetamaks nende kasutamist esimese valiku ravimitena bipolaarse häire säilitusravis (tabel 5.5)

Tabel 5.3. Tõenduse tase monoterapia tõhususe kohta bipolaarse mania säilitusravis

Ravi	Tõenduse tase
Liitium	1
Antikonvulsandid	
Valproaat	2
Lamotrigiin	Depressioon: 1 Mania: 2
Karbamasepiin	2
Gabapentiin	4
Topiramaat	4
Okskarbasepiin	4
Atüüpilised antipsühhootikumid	
Olansapiin	2
Aripiprasool	Mania: 2
Risperidoon	3
Kvetiapiin	3
Klosapiin	4
Teised ravimeetodid	
EKR	4
Tritsüklilised antidepressandid	-2 (negatiivne)

EKR = elekterkonvulsioonravi.

Tabel 5.4. Tõenduse tase kombinatsioonteraapia tõhususe kohta bipolaarse mania säilitusravis

Ravi	Tõenduse tase
Liitium + valproaat	2
Liitium + karbamasepiin	2
Liitium/valproaat + olansapiin	2
Liitium/valproaat + risperidoon	3
Liitium/valproaat + kvetiapiin	3
Liitium/valproaat + klosapiin	3
Liitium + TCA	-2 (negatiivne)

Liitium + SSRI	3
Liitium/valproaat + okskarbasepiin	3
Liitium/valproaat + oomega-3 rasvhapped	2
Fenütoiini lisamine	3
Gabapentiini lisamine	3
Topiramaadi lisamine	3
Liitium/valproaat + EKR	3
Liitium + flupentiksool	-2 (negatiivne)

EKR = elekterkonvulsioonravi; SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor;
TCA = tritsükliline antidepressant.

Tabel 5.5. Soovitused bipolaarse häire säilitusraviks

Esimene valik	Liitium, lamotrigiini monoterapia (peamiselt kergete maniaepisoodide korral), valproaat, olansapiin
Teine valik	Karbamasepiin, liitium + valproaat, liitium + karbamasepiin, liitium/valproaat + olansapiin, aripiprasool, risperidoon, kvetiapiin, ziprasidoon, liitium + risperidoon/kvetiapiin, liitium + lamotrigiin/SSRI/bupropioon
Kolmas valik	Täiendav fenütoiin, klosapiin, EKR, topiramaat, gabapentiin, oomega-3 rasvhapped, okskarbasepiin
Ei ole soovitatud	Flupentiksooli lisamine, monoterapia gabapentiini, topiramaadi, antidepressantidega

EKR = elekterkonvulsioonravi; SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor.

Liitium. Liitiumi monoterapia toetamiseks bipolaarse häire säilitusraviks on kaalukaid tõendeid meta-analüüsides (221-223) ja randomiseeritud kontrollitud uuringutest (224-229) (1. tase). Enne 1990. aastat läbi viidud uuringute meta-analüüs järeldas, et liitiumist on suurem profülaktiline kasu mania- kui depressiooniepisoodide ennetamisel (45). See sai kinnitust kahes hiljutises uuringus, milles nähti selget kasu mania, kuid mitte depressiooni ärahoidmisel (225, 229). Liitiumil on kindlaks tehtud ka suitsiide ärahoidev omadus (60-63).

Bipolaarse häire patsientide liitiumravi järskudele katkestamistele järgnevad väga sageli episoodide taastekkimised, isegi pärast head ravivastust ja pikka haigusvaba perioodi (273). Kui ravi liitiumiga lõpetada, tuleb seda teha järk-järgult, kuna järsk lõpetamine näib olevat seotud sagedasemate ägenemistega (296, 297).

Lamotrigiin. Kolmes uuringus on näidatud lamotrigiini tõhusust bipolaarse häire episoodide ennetamises neil patsientidel, kelle viimane episood oli maniakaalne, depressiivne või kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) patsientidel (1. tase) (225, 229, 275). Lamotrigiin on olnud platseebost efektiivsem, pikendades aega sekkumiseni iga episoodi või depressiivse, kuid mitte eraldi maniakaalse episoodi tõttu. Järelikult ei tohiks lamotrigiini kasutada monoterapijana neil bipolaarse häire patsientidel, kellel on peamine ravieesmärk mania ennetamine. Lamotrigiin näib olevat kasulik II tüüpi bipolaarse häire patsientidel kiiresti vahelduvate episoodidega (275) ning nendel juhtudel on lamotrigiini monoterapia kohane.

Valproaat. Kuigi ühes kontrollitud uuringus ei olnud valproaat platseebost parem bipolaarse häire episoodide ärahoidmisel (298), oli kolmes teises uuringus valproaat sama tõhus kui liitium (219, 230) või olansapiin (231) ägenemiste vältimisel. Platseebokontrollitud uuringus ei olnud liitium ega valproaat tõhusam peamise tulemusnäitaja osas (298). Ala-analüüs aga näitas, et valproaat oli platseebost parem raskelt haigetel bipolaarse häire patsientidel ning oli seotud pikema ajaga ravi katkestamiseni depressiooni tõttu. Kaks topeltpimedat uuringut (219, 231) ja üks avatud kontrollitud uuring (230) näitasid valproaadi ja aktiivsete võrdlusravimite samaväärsust. See fakt koos hulga kogemuse ja ravimi hea talutavusega viis järelduseni, et valproaati tuleks pidada esimese valiku ravivõimaluseks (2. tase).

Olansapiin. Ravi olansapiiniga lükkas edasi bipolaarse häire ägenemisi ning vähendas oluliselt nii mania- kui depressiooniepisoodide esinemissagedust võrreldes platseeboga (232), samuti leiti see olevat sama tõhus kui valproaat (231) või liitium (228) remissiooni pikendamisel (2. tase).

Teine valik

Karbamasepiin. Suuri topeltpimedaid platseebokontrollitud uuringuid karbamasepiini efektiivsuse kohta bipolaarse häire säilitusravis ei ole tehtud. Mitte kõigis, kuid enamikus uuringutes on karbamasepiin olnud liitiumiga võrreldava efektiivsusega (197, 224, 299, 300) ning võiks anda liitiumist parema profülaktilise toime bipolaarse mania ebatüüpiliste avaldumisvormide korral (nt. meeleoluga mitteühtivad jooned, kaasuvad haigused ja II tüüpi bipolaarne häire) (2. tase) (300).

Teised atüüpilised antipsühhootikumid. Aripiprasool pikendas platseeboga võrreldes oluliselt aega ägenemiseni ja vähendas meeleolukõikumise episoodide arvu kuue kuu pikkuses uuringus (2. tase) (301). Täpsem analüüs näitas aga, et aripiprasool ennetas platseebost paremini maniat, kuid mitte depressiooni. Hetkel on seepärast aripiprasool soovitatud teise valiku ravimiks põhiliselt maniaepisoodidega bipolaarse häire patsientidel.

Risperidooni, kvetiapiini või ziprasidooni pikaajalist efektiivsust ei ole topeltpimedates uuringutes hinnatud. Avatud uuringute andmed vihjavad, et risperidoon võib tõhusalt paranemist säilitada, kui kasutada koos liitiumi või valproaadiga (3. tase) (302-305) või topiramaadiga (3. tase) (306). Kvetiapiin üksi või lisaks meeleolu stabiliseerijale (3. tase) (307, 308) ning ziprasidooni monoterapia on avatud uuringutes andnud pikaajalist paranemist (3. tase) (309).

Kuna aripiprasool ja ziprasidoon ei ole hetkel Kanadas saadaval ja ravijuhendi töögrupi kliiniline kogemus nende ainetega on piiratud, põhinevad soovitused nende kasutamiseks säilitusravis põhiliselt teatatud andmetel toimivuse kohta ja kõrvaltoimete profiilil.

Kombinatsioonravi. Patsientide jaoks, kelle ravi ei ole adekvaatse esimese valiku monoterapiaga õnnestunud, on kombinatsioonravi hea võimalus. Süstemaatilisi võrdlusi ei ole aga tehtud, kas oleks kasulik vahetada teise monoterapia ravimi või

kombinatsioonravi vastu ning tõendeid ühe kombinatsiooni eelistamiseks teiste ees on vähe. Mõningast tõhusust on leitud muuhulgas järgmistel võimalustel: liitium koos valproaadi (2. tase) (310, 311) või karbamasepiiniga (2. tase) (197); samuti liitium või valproaat pluss olansapiin (2. tase) (312) või risperidoon (3. tase) (302-304). Liitiumi ja lamotrigiini kohta koos ei ole andmeid, kuid see kombinatsioon on soovitatud, arvestades kummagi ravi tõestatud tõhusust monoterapiana.

Kolmas valik.

Klosapiin. Täiendav ravi klosapiiniga oli tavalisest ravist oluliselt parem 12-kuulises väikeses randomiseeritud kontrollitud uuringus (3. tase) (269). Tõendid kirjandusest skisofreenia kohta näitavad ka, et klosapiinil on suitsiide ärahoidev toime, mis teeb selle ravimi mõnede bipolaarse häire patsientide jaoks sobivaks (313).

EKR. Ravijuhtudest saadud tõendite järgi võib EKR olla tõhus (tavaliselt farmakoterapia täiendusena) efektiivne hospitaliseerimiste vähendamisel bipolaarse häire puhul (3. tase) (314). Olemasolevate andmete analüüsil järeldati siiski, et EKR-ist on kasu akuut-, ent mitte säilitusravis meeleluhäiretega patsientide suitsidaalsusele (315).

Teised ravimid. Avatud uuringutest saadud ning esialgsed andmed toetavad täiendavat ravi okskarbasepiiniga (3. tase) (316, 317) või fenütoiiniga (3. tase) (318). Avatud uuringutes on nähtud ka topiramaadi efektiivsust täiendava ravimina meeleolu stabiliseerijatele (3. tase) (319, 320) või atüüpilistele antipsühhootikumidele (3. tase) (306, 321). Gabapentiini jätkamine oli efektiivne mõnedel patsientidel, kellel oli toime saavutatud akuutravi järgus, kuid 30% patsientidest aja jooksul toime vähenes (3. tase) (322). Neljakuulises randomiseeritud uuringus pikendasid oomega-3 rasvhapped remissiooniaega platseeboga võrreldes (2. tase) (323).

Mittesoovitatud ravimid

Bensodiasepiinid. Süstemaatilist ülevaadet bensodiasepiinide kohta profülaktilise ravimina bipolaarse häire puhul ei ole tehtud (276), kuid sõltuvuse, tagasilöögina ilmneva ärevuse, mäluhäirete ja võõrutussündroomi küsimused räägivad nende pikaajalise kasutamise vastu (324). Profülaktilise toime puudumine ja pikaajalise kasutamisega seonduvad riskid toetavad nende ravimite järkjärgulist lõpetamist või madalaima efektiivse doosini viimist sümptomaatiliseks raviks vajadusel (276).

Antidepressantide monoterapia. Kuigi antidepressandid on tõhusad ägedate depressiivsete episoodide ravis, järeldati seitsme antidepressantide monoterapia või täiendava ravimina kasutamise uuringu (peamiselt TCA-d) ülevaates, et need ei ole efektiivsed tulevaste episoodide ennetamises (325). 1973. aastal avaldatud mõjukas säilitusravi uuringus esines maniaepisoode 12% liitiumiga, 33% platseeboga ja 66% imipramiini monoterapiaga ravitud patsientidest (326). Teises, aastase kestusega uuringus tekkis üleminek maniasse 50% patsientidest, kes lisaks meeleolu stabiliseerijatele said desipramiini võrreldes 11% neist, kes täiendavana said bupropiooni

(247). Need andmed viitavad kindlalt sellele, et TCA-d destabiliseerivad bipolaarse häire kulgu kas monoterapiiana või kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga.

SSRI-de monoterapiat bipolaarse häire säilitusravis ei ole üheski topeltpimesas platseebo-kontrollitud uuringus hinnatud. Aastases kliinilises uuringus, kus võrreldi liitiumit, valproaati ja platseebot ja kus patsiendid said SSRI-d depressiivsete episoodide ilmnemisel, katkestas oluline osa patsientidest uuringu SSRI ja platseebo grupis võrreldes SSRI pluss valproaadi grupiga (327). Järelikult ei ole SSRI monoterapia samuti bipolaarse häire säilitusravina soovitatud.

Teised ravimid. Flupentiksoolil ei paista olevad profülaktilist toimet bipolaarse häire patsientidel (2. tase, negatiivne) (328, 329). Perfenasiin kombinatsioonis meeleolu stabiliseerijaga ei olnud parem kui stabiliseeriija ükski ning õigupoolest bipolaarse häire depressiivsete episoodide esinemissagedus tõusis (330). Ravimeid nagu gabapentiin, topiramaat ja kaltsiumikanali blokaatorid on bipolaarse häire ravis uuritud, kuid nende kasutamise toetuseks monoterapiiana on andmed ebapiisavad.

Kliinilised tunnused, mis aitavad ravimeetodi valikul

Patsiendiõpetuse sekkumised on kõikide bipolaarse häire patsientide pikaajalise ravi essentsiaalne osa. Liitiumi profülaktiline toime on tõestatud kõige paremini – see ennetab nii mania- kui depressiooniepisoode ning omab olulisena suitsiididevastast mõju. Olansapiinil, valproaadil ja lamotrigiinil on tõestatud pikaajaline kasu, esimesed kaks on ilmselt sobivamad mania ägenemistega patsientidele ning lamotrigiin näib põhiliselt ennetavat depressiivseid episooide. Lamotrigiini ei tohiks kasutada monoterapiiana patsientidel, kelle anamneesis on rasked või sagedased maniaepisoodid.

Ravivastust ennustavaid tegureid erinevate ravimite juures on uuritud erineval määral. Kui ravivastust liitiumile määravate faktorite kohta on järjest rohkem ja paremaid andmeid, on andmed teiste säilitusravi preparaatide kohta piiratud. Liitiumit võib pidada tüüpilise bipolaarse häire patsientide valikravimiks; samuti episoodilise kliinilise kulu, väheste kaasuvate psühhiaatriliste häirete ja perekonnaanamneesis esineva liitiumile alluva bipolaarse häire puhul.

Kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel on tõestatud toime liitiumil, lamotrigiinil ja valproaadil, kuid tõenäoliselt vajab enamik patsiente ravimite kombinatsiooni. Atüüpilistel antipsühhootikumidel on olnud võrreldav efektiivsus nii kiiresti vahelduvate episoodidega kui ilma nendeta patsientide akuutravi uuringutes ning tõenäoliselt oleksid nad kasulikud täiendavate ravimitena pikaajalises ravis.

Vähesed bipolaarse häire patsiendid saavad kogu elu hakkama monoterapiaga. Enamik vajavad lühi- või pikaajalist kombinatsioonravi liitiumi, valproaadi, atüüpiliste antipsühhootikumide, antidepressantide, lamotrigiini ja/või EKR-iga. Ravimite seerumikontsentratsioonide määramist ja organsüsteemide muud uurimist tuleks läbi viia kliiniliste näidustuste järgi, kuid mitte harvemini kui iga kuue kuu jooksul (vt. 8. osa).

Bipolaarne häire kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*)

Kiiresti vahelduvad episoodid, mis esinevad u. 20% bipolaarse häire patsientidest (216, 217, 332), on seotud haiguse tõsisema raskusastmega mitme kliinilise mõõdupuu poolest (333).

Esimene valik. Nagu näidatud tabelis 5.6, on liitium, lamotrigiin ja valproaat kõik soovitatud esimese valikuna bipolaarse häire ja kiiresti vahelduvate episoodidega patsientide pikaajaliseks raviks.

Liitium. Kuigi kiiresti vahelduvaid episoodide on seostatud halvema vastusega liitiumravile (334), leidis pikaajalise ravi meta-analüüs, et need on seotud halvema vastusega kõikidele vaadeldud ravimitele (2. tase) (332).

Platseebo-kontrollitud uuringus kogesid liitiumi saavad patsiendid arvuliselt, kuid mitte oluliselt vähem ägenemisi (2. tase) (335). Esimeses aktiivse võrdlusravimiga uuringus kahest oli liitium sama tõhus kui karbamasepiin, kuid vähem efektiivne kui kahe ravimi kombinatsioon (197). Teises uuringus randomiseeriti kiiresti vahelduvate episoodidega patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus liitiumi ja valproaadi kombinatsioonile, saama monoterapiat kummagi ravimiga (219). Depressiooni või mania/hüpomania tekkimise sagedustes olulist erinevust liitiumi ja valproaadi vahel ei leitud.

Tuginedes üldisele profülaktilisele ja suitsiididevastasele toimele I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel, on liitium soovitatud esimese valiku ravimina, kuid on tõenäoline, et kiiresti vahelduvate episoodidega patsiendid vajavad säilitusraviks kombinatsiooniterapiat.

Lamotrigiin. Kuue kuu pikkuses platseebo-kontrollitud uuringus ei leitud lamotrigiini ja platseebo vahel olulist erinevust peamiseks tulemusnäitajaks seatud lisasekkumist vajava aja osas. Lamotrigiini rühmas oli ägenemiste sagedus aga oluliselt madalam (59%) võrreldes platseebogrupiga (74%) (2. tase) (275). Erinevus ägenemiste sageduses ei olnud oluline I tüüpi bipolaarse häire patsientidel, kuid II tüüpi puhul oli (54% vs 82%, lamotrigiin vs platseebo). Järelikult võib lamotrigiin olla monoterapiana kasulik II tüüpi ja kiiresti vahelduvate episoodidega bipolaarse häire patsientidel, kuid I tüüpi bipolaarse häire patsientidel võib olla vajalik kombineerida liitiumi või valproaadiga.

Valproaat. Nagu mainitud ülalpool, ei ole olulist erinevust ägenemiste sageduses kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel, keda ravitakse kas liitiumi või valproaadiga (2. tase) (219). Ägenemiste sagedused valproaadi ja liitiumiga olid vastavalt: 50% vs 56% üldiselt, 29% vs 34% depressiooni ja 22% vs 19% hüpomaniasse/maniasse. Elulemuse mediaan selles uuringus oli aga parem valproaadi puhul liitiumiga võrreldes. Haigusjuhtudest saadud tõendid toetavad veel lisaks valproaadi kasutamist kiiresti vahelduvate episoodidega bipolaarse häire raviks (334, 336).

Tabel 5.6. Kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) bipolaarse häire farmakoloogiline säilitusravi

Esimene valik	Liitium, lamotrigiin, valproaat
---------------	---------------------------------

Teine valik	Liitium + valproaat, liitium + karbamasepiin
Kolmas valik	Liitium/valproaat + topiramaat, olansapiin, kvetiapiin, risperidoon, klosapiin, okskarbasepiin, levotüroksiin
Ei ole soovitatud	Antidepressandid

Teine valik.

Liitium + valproaat. Kuigi pikaajalise ravi kohta ei ole andmeid, on liitiumi ja valproaadi kombinatsiooni edukalt kasutatud kiiresti vahelduvate episoodidega patsientide stabiliseerimiseks (4. tase) (219).

Liitium + karbamasepiin. Uuringus, kus võrreldi liitiumi, karbamasepiini ja nende kombinatsiooni profülaktilist toimet, paranesid need patsiendid monoteeraapiaga halvemini, kel varasemas anamneesis olid kiiresti vahelduvad episoodid, kuid oluliselt paremini kombinatsioonraviga (2. tase) (197).

Kolmas valik.

Liitium või valproaat + topiramaat. Avatud uuring topiramaadi lisamisega näitas mõningast tõhusust kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel (3. tase) (319).

Atüüpilised antipsühhootikumid. Mania akuutravis näib monoteeraapia olansapiini (128, 191) või aripiprasooliga (337) olevat võrdselt efektiivne kiiresti vahelduvate episoodidega ja teistel patsientidel. Risperidoon vähendas tõhusalt afektiivsete episoodide esinemiste arvu kümnel patsiendil, keda jälgiti kuus kuud (3. tase) (338). Kvetiapiini kasutamise kohta täiendava ravimina kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel kuni aasta jooksul teatati, et mania ja depressioonisümptomite osas saadi kiire paranemine, kuid et 70% patsiente katkestas ravi, sh. 27% toime puudumise ja 7% depressiooni või segatüüpi episoodi tõttu (3. tase) (308). Klosapiiniga lisaks meeleolu stabiliseerijatele ravitud patsientidest enam kui 80% saadi vähemalt mingi paranemine aastapikkuses uuringu jooksul (3. tase) (339). Klosapiin oli parem neil, kel kiiresti vahelduvaid episoodide ei esinenud. Pikaajalise ohutusega seotud mured piiravad aga klosapiini kasutamist (291).

Mõned andmed viitavad seosele hüpötüreoidismi ja hetkel, kuid mitte varem elu jooksul esinenud kiiresti vahelduvate episoodide vahel; kilpnäärme talitluse häire võib ehk meeleolu destabiliseerimisele oma osa anda (195, 216). Seda toetavad tõendid avatud uuringutest, kus parandas säilitusravi efekti mõnedel kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel (3. tase) (340-345). Levotüroksiinist võib olla kasu kombinatsioonis teiste ravimitega neil, kes muule ravile ei allu (346). Lisaks viitavad mõned andmed sellele, et II tüüpi bipolaarse häire patsiendid, kellel tekivad kiiresti vahelduvad episoodid liitiumi toime kadumise tulemusel, võivad mõnedel juhtudel saada selle lisamisest kasu (195). Uuringutes ei ole leitud aga erinevusi kilpnäärmehormoonide tasemes kiiresti vahelduvate episoodide esinemisel või puudumisel (347, 348).

Bipolaarne häire segatüüpi episoodidega

Kuigi uuringuid erinevate ravimite hindamiseks segatüüpi episoodidega patsientide säilitusravis on tehtud üsna vähe, vajavad need patsiendid tõenäoliselt kombinatsioonravi, et kõige paremini mõjutada nii depressiivseid kui maniakaalseid sümptomeid. Kaks uuringut annavad tõendeid olansapiini toetuseks selles populatsioonis.

Olansapiini säilitusravile randomiseeritud patsientidel, kelle esimene haigusepisood oli olnud segatüüpi, esines oluliselt vähem uusi episoodide (59%) võrreldes platseeboga (91%) üheaastase jälgimise ajal (2. tase) (349). Olansapiini ja valproaadi võrdluses, kus pea pooltel patsientidest olid segatüüpi episoodid anamneesis, teatati segatüüpi episoodide tekkimisest vähem olansapiini (1 episood 14st) kui valproaadi (3 episoodi 13st) rühmas (231).

Hiljuti mania või hüpomania läbi teinud patsientide alarühmas, kes randomiseeritud uuringus said liitiumi, lamotrigiini või platseebot, tekkis segatüüpi episoodide arvuliselt rohkem lamotrigiini (4 episoodi 28st) või platseebot (6 episoodi 49st) kui liitiumi rühmas (2 episoodi 10st) (3. tase) (229).

Esialgset kinnitust on saadud ka kontrollitud uuringu *post hoc* analüüsist, et karbamasepiin (212), ning avatud uuringust, et karbamasepiin (212) ja okskarbasepiin (317) võivad olla efektiivsed segatüüpi episoodidega patsientidel (3. tase).

Kliinilised küsimused ja vastuolud

Kas säilitusravi tuleks katkestada ja kui, siis millal? Säilitusravi farmakoteraapia on soovitatud kõikidele bipolaarse häire patsientidele, kel on esinenud vähemalt üks keskmise raskusega maniaepisood. Patsientidel, kes keelduvad säilitavast ravist, peaks psühhosotsiaalsetes strateegiatel sisalduma ka selge mõttevahetus säilitusraviga seotud riskidest ja kasudest. Keeldujatel tuleks toimiva akuutse faasi ravi annustega jätkata vähemalt 3-6 kuud. Raviskeemi ei tohiks proovida lihtsustada, kuni seisund ei ole mitu nädalat stabiilne püsunud ning kui ravi katkestatakse, tuleks seda teha aeglaselt, tavaliselt mitte kiiremini kui 25% võrra nädalas (359). Sümptomite taastekkimistel tuleks ravimid kohe uuesti määrata.

Bipolaarse häirega patsientide liitiumravi katkestamisele näib väga sageli järgnevat uus haigusepisood, isegi pärast pikemat hea enesetunde perioodi (273, 296, 297). Ägenemiste sagedus esimese 40 nädala jooksul liitiumravi katkestamisest oli palju suurem (58%) kui viimasel aastal enne katkestamist (21%) (274).

Kui kasutatakse, siis bensodiasepiinidest tuleks tasapisi võõrutada. Kui akuutse depressiooni raviks on kasutatud antidepressanti, tuleks sellega samas annuses jätkata 1-3 kuud pärast sümptomite taandumist. See on küll vaidlusalune küsimus, kuid üldiselt tähendab see antidepressantravi lõpetamist pärast 3-6 kuud kasutamist.

Enne rasedust, selle ajal või sünnitusjärgses perioodis võib mõnedel juhtudel olla mõistlik ravi ühe või mitme säilitusravi preparaadiga lõpetada.

Millal on kohane kasutada lamotrigiini kombinatsioonis liitiumi, valproaadi või atüüpilise antipsühhootikumiga? Kuigi liitiumil on tõestatud efektiivsus nii mania- kui

depressiooniepisoodide preventsioonis, ennetab see maniat paremini. Samamoodi on profülaktilist efektiivsust näidanud valproaat ja atüüpiline antipsühhootikum olansapiin ning tõenäoliselt on mõjuvad nad paremini maniaepisoodidele. Lamotrigiin ennetab aga samas depressiivseid episoodide paremini. Kuigi lamotrigiini kombinatsioonis ei ole uuritud, võib see olla kasulik patsientidel, kelle maniaepisoodid on liitiumi, valproaadi või atüüpilise antipsühhootikumiga hästi ravile allutatud, kuid kel esineb depressiivseid relapse.

Lisaks on väikeseks mureks liitiumi või atüüpilise antipsühhootikumi lamotrigiiniga kombineerimise ohutus. Ettevaatlik tuleb aga olla, kui kombineerida lamotrigiini ja valproaati, kuna valproaat kahekordistab lamotrigiini seerumitaset (351) ning kiire lamotrigiini üles tiitrimine neil, kes juba võtavad valproaati, suurendab nahalööbe ja Stevens–Johnsoni sündroomi riski (352-354). Karbamasepiin võib liitiumi kontsentratsiooni kuni poole võrra alandada ja seega selle toimet potentsiaalselt vähendada (355).

Haigusjuht

Sara, 29 aastat vana, on vähemalt üheksa aastat põdenud bipolaarset häiret. Elanud neli aastat teises linnas, on ta hiljuti taas pöördunud Teie kliinikusse. Viimase kahe aasta jooksul on tööpinged ja perekonna toetuse puudumine andnud oma osa halbadele toitumisharjumustele ja unerežiimile, ta on hakanud suitsetama ning on kannatanud meeleolu suureneva ebastabiilsuse käes: tal on viimase aasta jooksul olnud vähemalt neli meeleoluhäire episoodi. Ta lõpetas lamotrigiini võtmise kolm aasta tagasi, kuid liitiumi võtmist ebaregulaarselt jätkas. Ta kaotas töökoha veidra käitumise ja sagedaste puudumiste pärast, kui ta tundis end “nii masendunud, et ei saanud voodist välja”. Pärast vanematekoju naasmist ütleb ta, et tahaks “terveks saada ja elu uuesti üles ehitada”.

Saral on tekkinud kiiresti vahelduvate episoodidega haiguskulg ning ta on hetkel segatüüpi seisundis, kirjeldades ärevushooge, nutmist ja ärritus, mis esinevad samal päeval mõtete lendamise, energiatulva ja rahutusega. Samal ajal esinevad tal motivatsioonipuudus, lootusetusetunne ja suitsidaalsed mõtted. Tema elus on mitmeid stressiallikaid, kaasa arvatud tööpuudus, nikotiinisõltuvus ja vajadus taastada oma perekonna usaldus. Ta tunneb, et pere “süüdistab” teda sellises seisus olemise eest.

9. Milline on teie kohene tegutsemine?

10. Milliseid küsimusi peate esitama?

11. Mis on teie raviplaan?

Kliiniline tegutsemine. Bipolaarne häire on krooniline seisund, mis, hoolimata säilitusravist ühe või mitme preparaadiga, kulgeb mõnedel juhtudel sagedaste ägenemistega. Tähtis on kõigepealt taas sisse seada terapeutiline liit Saraga ning uuesti rõhutada tema haiguse kroonilist iseloomu. Normaalsete biorütmide peale mõeldes seletate Te alustuseks talle kindla režiimi ja ravijärgimuse tähtsust.

Kilpnäärmehormoonide tase on normis, kuid liitiumi seerumikontsentratsioon madal – 0,44 mmol/l. Ta meenutab, et on võtnud mõned aastad tagasi depressiooni vastu lamotrigiini. Ravivastus oli hea, kuid ta katkestas, kui ravimid otsa said. Ta käis ka

grupiteraapias viis-kuus korda nädalas, mis aitas, kuid võttis liiga palju aega ja nii lõpetas ta seal käimise.

Te hindate suitsiidiriski: kuigi ta mõtleb, et ei oleks vahet, kui ta homme ei ärkaks, ei kavatse ta ennast kahjustada ning ei ole seda teinud ka varem. Te arutate raviplaani, kuhu kuulub farmakoterapia optimeerimine ning kohtumine pereliikmetega psühhosotsiaalse toetuse parandamiseks. Järgmise kolme nädalaga, hoolimata liitiumravi optimeerimisest (kontsentratsioon nüüd 0,84 mmol/l) ja jätkuvast psühhosotsiaalsest toetusest, sümptomid eriti ei taandu.

Te arutate Saraga mitmeid ravivõimalusi, kaasa arvatud: (1) valproaadi lisamine või ravi vahetamine selle vastu, (2) lamotrigiini lisamine või (3) olansapiini lisamine. Te annate ülevaate iga võimaluse riskidest ja kasudest. Vestluse järel otsustab ta võtta valproaati liitiumile lisaks. Kahe nädalaga hakkavad mõned sümptomid taanduma, mis jätkub ka järgmistel nädalatel. Pärast nelja nädalat kombinatsioonravi näib Sara olevat heatujuline ning ütleb, et tunneb end palju stabiilsemana. Te palute tal koostada nimekirja depressiivse ja maniakaalse episoodi esimestest märkidest ning sümptomitest ja palute tal tulla järgmisele vastuvõtule koos emaga. Üheskoos lepite te kokku selles, milliseid samme tuleks astuda, kui Saral ilmneb mõni episoodi taastekkimisele viitav märk.

6. osa. Patsientide erirühmad

Bipolaarse meeleoluhäire ravi küsimused naistel

Rasedus, imetamine ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine on vaid mõned küsimused, mis komplitseerivad bipolaarse häire ravi naistel. Kuna 50% rasedustest on planeerimata (356), on oluline, et bipolaarse häirega naised saaksid teavitatud haiguse kulu varases faasis meeleolu stabiliseerivate ja teiste ravimite toimest kontratseptiivide efektiivsusele, samuti vajadusest raseduse ajal ja sünnitusjärgses perioodis medikamentooset ravi planeerida (tabel 6.1). Arstil ja patsiendil on soovitatav sõlmida leping raseduse kohta, kus sisaldub selgitus ravi riskide (teratogeensed toimed) ja kasude (episoodide ärahoidmine) kohta patsiendile ja lootele enne ja pärast rasedust. Ägenemise puhul oleksid lepingus klauslid kokkulepitud ravimeetodite kohta kindlaks määratud sümptomitele, sõltuvalt raseduse trimestrist.

Tabel 6.1. Raseduse planeerimine

Kõikide lapsesaamise eas naiste nõustamine

Dokumenteeri rasedusest hoidumise meetod (357)

Räägi ravimite toimest tulenevatest riskidest raseduse ajal

Uuri lapsesaamise plaanide kohta

Rõhuta vajadust konsulteerida enne rasedust

Rasedusest hoidumine

Räägi ravimite mõjust OK efektiivsusele

Karbamasepiin ja topiramaat alandavad OK taset (358)

OK langetavad lamotrigiini taset 49% võrra ja lamotrigiin

võib halvendada OK efektiivsust (359)

OK ei ole teadaolevalt koostoimeid valproaadi, liitiumi, gabapentiini või atüüpiliste antipsühhootikumidega (360)

Raseduse-eelne nõustamine

Paku nõustamist vähemalt kolm kuud enne rasedust

Räägi ravimitega seotud riskidest raseduse ajal, antenataalsete ägenemiste riskidest lapsele ja emale ning päritavusest (361)

Arenda välja raviplaanid episoodide ravi kohta enne ja pärast rasedust (362)

Kaalu lepingu sõlmimist raseduse kohta

Ravimite kasutamine

Enne eostamist arvesta, et konventsionaalsed antipsühhootikumid ja risperidoon tõstavad prolaktiini taset ja võivad halvendada viljakust (363)

Stabiilses seisus patsientidel võib olla võimalik katkestada ühe või mitme ravimi kasutamine enne eostamist ja esimesel trimestril (364-366)

Hinda vastust ravimite aeglasele vähendamisele enne rasedust

Kui ravimid on vajalikud, kasuta monoterapiat minimaalses efektiivses annuses, kui võimalik (361, 363)

Hinda ägenemiste riski ja väldi ravimite kasutamist raseduse ajal, eriti esimesel trimestril – kui võimalik (361)

OK = oraalsed kontratseptiivid.

Ägedate depressiooni- ja maniaepisoodide ravi raseduse ajal. Ravimite kasutamise kohta bipolaarse häirega rasedate naiste depressiooni või mania akuutravis on vähe andmeid. Episoodide ilmnemisel peaks ravi käima kõikidele patsientidele kehtivate juhiste järgi (vt. 3. ja 4. osa), võttes lisaks arvesse ravimite teratogeensuse (tabel 6.2) ja ka ravimata episoodide riskid nii emale kui lapsele. Võimalusel tuleks kergeid ja ja mõõdukaid episoodide esimesel trimestril ravida psühhosotsiaalsete lähenemistega, et viia teratogeensuse ohud miinimumini.

Tabel 6.2. Ravimid ja teratogeensuse

Ravimid	FDA klassifikatsioon	Olulisemate kaasasündinud väärarendite üldine risk inimestel, registreeritud juhtumid
Baasrisk ravimiteta		2-4%
Liitium (357, 361, 367–369)	D	4-12%: Ebsteini anomaalia (trikuspidaalklapi väärarend) (0,1%, risk 20 korda suurem kui üldpopulatsioonis), polühüdramnion, enneaegne sünnitus, lõdva imiku (<i>floppy baby</i>) sündroom, kilpnäärme väärarendid, perinataalne suremus, magediabeet
Valproaat (361, 362, 370)	D	11%: spina bifida ja neuraalorüümi defektid, fetaalne antikonvulsandi sündroom, südame-veresoonkonna defektid, ajuhemorraagia, arengupeatetus, üsasisene

Karbamasepiin (361, 362, 370–375)	D	kasvupeetus, koagulopaatid 5,7%: spina bifida ja neuraaltoru defektid, fetaalne antikonvulsandi sündroom, koagulopaatid, ajuhemorraagia, näokolju defektid, küünte hüpoplaasia, arengupeetus. Suurenenud risk kooskasutamisel valproaadiga.
Lamotrigiin (361, 376, 377)	C	2,9%: rasedusregistri andmed (n=414 juhtu) ei näidanud teratogeensuse riski; 12,5% kombinatsioonis valproaadiga. Teratogeenset toimet leitud loomadel.
Gabapentiin (360, 361)	C	Andmed puuduvad: fetotoksilisus närilistel
Topiramaat (360, 361)	C	Andmed puuduvad: näokolju ja skeleti anomaaliad, madalam loote kaal loomadel, teated hüpospaadiate kohta poisslastel
Olansapiin (362, 378)	C	Andmed puuduvad: rasedusregistris (n096 juhtu) ei leitud teratogeensust
Risperidoon (360, 361)	C	Andmed puuduvad: üks juht <i>corpus callosumi</i> ageneesist; fetotoksiline loomadel
Kvetiapiin (360)	C	Andmed puuduvad
Ziprasidoon (360)	C	Andmed puuduvad: arengutoksilisus, võimalikud teratogeensed toimed loomadel
Klosapiin (362, 379)	B	Andmed ei ole saadaval: ei ole tõendeid teratogeensusest

USA ravimiameti Food and Drug Administration hinnang kasutamisele raseduse ajal: A = kontrollitud uuringud näitavad riski puudumist; B = puuduvad tõendid riskist inimestel; C = riski ei saa välistada (andmeid inimeste kohta vähe; loomkatsed positiivsed või ei ole neid tehtud); D = tõendid riski esinemise kohta olemas (kasud võivad riskid üles kaaluda); X = vastunäidustatud raseduse ajal (360).

Tabel 6.3. Säilitusravi raseduse ajal

Ravim	Soovitus raseduseaegseks kasutamiseks
Liitium	52% ägenemise tõenäosus pärast katkestamist, väiksem ravi lõpetamisega aeglaselt (274) Välidi esimesel trimestril, kui võimalik (362) Soovitused liitiumi kasutamiseks (367): Kergekujuline stabiilne häire: aeglane (>2 nädalat) katkestamine enne rasedust ja planeeri võimalusel rasedust säilitusravita Raske koos keskmise ägenemiste riskiga: kaalu riske ja kasu; võimalusel hoidu vähemalt esimesel trimestril, kui kliiniliselt sobib Raske, kõrge ägenemiste risk: jätkka liitiumiga kui patsient nõustub, nõusta teratogeensuse riski osas
Valproaat	Seerumitase võib raseduse ajal langeda, jälgi regulaarselt (357) Välidi raseduse ajal ja/või esimesel trimestril, kui võimalik (362)

	Vähenda riski, kasutades <1000 mg päevas (seerumitase <70 µg/ml) kaheks või kolmeks annuseks jagatuna (370, 387) Jälgi kontsentratsiooni veres (361) K-vitamiini lisamine raseduse viimasel kuul ja vastsündinule (361, 388) Foolhappe manustamine sel perioodil, kui patsient üritab rasestuda ning esimesel trimestril (375)
Karbamasepiin	Välidi raseduse ajal ja/või esimesel trimestril, kui võimalik (362) Kasuta monoteeraapiana, kui vaja, ning jagatud annustes (361) Foolhappe manustamine sel perioodil, kui patsient üritab rasestuda ning esimesel trimestril (375) K-vitamiini manustamine viimasel raseduskuul (361, 375) Pärast rasestumist ravi alustanud naistel on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete (agranulotsütoos, maksapuudulikkus, Stevens-Johnsoni sündroom) tekkimiseks (389)
Lamotrigiin	Ettevaatust raseduse ajal (32) Foolhappe tarvitamist tuleks soovitada kõikidele lapsesaamise eas naistele (390) Hoolikas doseerimine on vajalik raseduse ajal ning varases sünnitusjärgses perioodis, kuna kliirens raseduse ajal tõuseb (391, 392)
Gabapentiin	Ettevaatust raseduse ajal (32)
Topiramaat	Ettevaatust raseduse ajal (32)
Olansapiin	Võib kasutada raseduse ajal vaid siis, kui kasud ületavad võimalikud riskid (360)
Risperidoon	Ettevaatust raseduse ajal (32)
Kvetiapiin	Andmed puuduvad; ettevaatust raseduse ajal
Ziprasidoon	Andmed puuduvad; ettevaatust raseduse ajal
Klosapiin	Võib raseduse ajal kasutada vaid siis, kui kindlasti vajalik (360) Agranulotsütoosi võimaluse tõttu tuleb teha vastsündinule leukotsüütide analüüs

Säilitusravi raseduse ajal. Raseduse mõjust bipolaarse häire episoodide tekkimise taastekkimisele on andmed vastuolulised: mõned uuringud näitavad kaitsvat toimet, teised mitte (274, 364, 365, 380, 381). Üldiselt tuleks ravimeid vältida või kasutada monoteeraapiana minimaalses efektiivses doosis; see ei ole teostatav siiski kõikidel patsientidel (tabel 6.3) (361). Raseduse ajal ravi jätkamise riskide ja kasude juures tuleb arvestada bipolaarse häire raksust ja varasemat ravivastust (362). Patsiendid võivad vajada mõnede ravimite kõrgemaid annuseid mitmete füsioloogiliste muutuste tõttu, k.a. plasmamahu suurenemine teisel ja kolmanda trimestri alguses, maksa metabolismi ja neerukliirensi tõus. Viimastel nädalatel enne sünnitust võib olla vajalik kasutada madalamad annused (382, 383). Igat rasedust tuleb hoolikalt jälgida ja teha vajalikud sõeluuringud (nt. loote ultraheli ja alfa-fetoproteiini määramine) (362).

Nagu ka episoodide akuutravi puhul, peab säilitusravi valikut mõjutama võimalik teratogeensus (tabel 6.2). Kui võimalik, väldi liitiumi, valproaati ja karbamasepiini, kuna

nendel on teatav teratogeensuse oht, eriti kombinatsioonis kasutatuna (32). Olukordades, kus vajalik on ravi meeleolu stabiliseerijaga, on antikonvulsantide ees eelistatav liitium, kuna Ebsteini anomaalia absoluutne risk on vaid 0,1%. Lamotrigiini võib kaaluda, eriti patsientidel, kes põhiliselt kannatavad depressiivsete relapside all, kuna andmed suurest rasedusregistrist ei näita suuremat teratogeensust (376). Atüüpilised antipsühhootikumid võivad samuti olla mõistlikud valikud, kuid kuigi andmed olansapiini ja klosapiini kohta ei näita teratogeensust, on selle ravimigrupi kohta andmeid vähe (362, 378, 379). Teateid gestatsioonidiabeedi kohta atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel tuleb samuti arvesse võtta (379, 384, 385).

Elekterkonvulsioonravi võib raseduse ajal pidada alternatiiviks psühhootiliste ägenemiste või suitsiidimõtete korral (32). Protseduur on suhteliselt ohutu, kui rakendatakse ettevaatusabinõusid (386); viited teratogeensusele puuduvad (357).

Bipolaarse häire ravi sünnitusjärgsel perioodil. Kõrge sünnitusjärgsete ägenemiste risk (u. 50%) pärast liitiumravi katkestamist raseduse ajal näitab vajadust kasutada profülaktilist teraapiat (274, 393). Lisaks on bipolaarse häirega naistel suurem sünnitusjärgse psühhooosi risk (394). Suurema sünnitusjärgse psühhooosi ja sel perioodil bipolaarse häire episoodide taastekkimise suurema riskiga on seostatud teatud faktoreid (tabel 6.4). Sünnitusjärgse psühhooosi profülaktika kohta on andmeid vähe. Bipolaarse häire ägenemisi on aga liitiumiga vähendatud u. 50-lt u. 10 protsendini (393, 395, 396). Kuigi eriti suurema riskiga naistel soovitatakse profülaktikat, tuleb arvestada kasutatud ravimite mõju rinnaga toitmisele (tabel 6.5).

Naistele tuleb õpetada võimalikke riske ja kasusid rinnaga toitmise ajal, k.a. lapse ravimimürgistuse märkide äratundmist (362). Enamik bipolaarse häire ravimite kasutatavaid preparaate erituvad rinnapiimaga (tabel 6.5). Kuna ternespiimas võib ravimi kontsentratsioon olla kõrgem, soovitatakse üks-kaks päeva rinnaga toitmise hoiduda, kui raseduse ajal võeti ravimit (362). Ravimeid tuleks võtta pärast toitmiskorda, et aidata minimeerida ravimiga kokkupuutumise riski lapsel (375). Kaaluda võib lõpupiima kasutamist ja toitesegude lisamist rinnapiimale.

Andmed on küll piiratud, ent Ameerika Lastearstide Akadeemia (AAP) ja teised ühingud on andnud mõningaid soovitusi bipolaarse häire ravimite kasutamiseks imetamise ajal (32, 362, 363, 375, 379, 399). Lapse tervises seisundit ja ravimite taset veres tuleb jälgida, kui esineb potentsiaalseid riske. Liitiumit tuleb kasutada ettevaatusega, jälgides verepilti, hüpotooniat, letargiat ja tsüanoosi. Valproaati ja karbamasepiini peetakse rinnaga toitmise ajal sobivateks, vajadusel tuleb jälgida maksaensüüme, verepilti ja trombotsüüte hematoloogilise ja maksatoksilisuse välistamiseks. Bensodiasepiinid, SSRI-d, konventsionaalsed antipsühhootikumid, klosapiin ja lamotrigiin on AAP poolt paigutatud ravimite hulka, mille mõju rinnapiimast tootvatele imikutele on teadmata, kuid võib olla ohtlik (375).

Topiramaadi või gabapentiini kasutamise kohta on vähe või ei ole üldse teavet ning kuna need ei ole bipolaarse häire ravimite hästi tõestatud preparaadid, ei soovitata neid imetamise ajal. Atüüpiliste antipsühhootikumide kohta on andmeid vähe ja tootjad ei soovita neid rinnaga toitmise ajal kasutada (379).

Tabel 6.4. Sünnitusjärgse bipolaarse häire ägenemise või psühhooosi suurema riskiga seotud tegurid

Esimese raseduse ajal on esinenud sünnitusjärgne meeleoluhäire episood (365)
 Depressioon raseduse ajal (365)
 Unepuudus (397)
 Eufooria pärast sünnitust (398)

Tabel 6.5. Ravimid ja rinnaga toitmine

Ravim	Piima/plasma suhe (%)	Tase lapse/ema veres (%)	Seotud kõrvaltoimed
Liitium (32, 362, 363)	24-72	5-200	T-saki muutused EKG-s, tsüanoos, letargia, südamekahin, hüpotoonia, hüpotüreoidism
Valproaat (32, 362, 363)	<1-10	0-40	Trombotsütopeenia, aneemia
Karbamasepiin (32, 362, 363)	7-95	6-65	Teated hepatotoksilisusest noortel lastel
Lamotrigiin (390, 400–402)	60	23-33	Maksatalitluse häired, ülerrutuvus, krampitaoline seisund, unisus, halb toitumine
Olansapiin (379, 403, 404)	10-84	0,22-2,5	Juhtumitest imikutel ei ole teateid
Risperidoon (379, 405, 406)	10-42	42	Lastel teated eluohtlikest löövetest
Kvetiapiin (362, 379, 407)	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad	Kollatõbi, sedatsioon, kardiomegalia, värisemine, letargia, väljaulatuv keel, lööve, kõhulahtisus, halb uni
Klosapiin (361, 379, 385, 408)	279-432%	1,2%	Andmed puuduvad, neli patsienti, kõrvaltoimeid ei leitud
			Andmed puuduvad, üks patsient, keskmiselt 13 µg/ml rinnapiimas, kõrvaltoimeid ei leitud
			Sedatsioon, nõrgem imemisvõime, rahutus, ärrituvus, krampid, kardiovaskulaarne ebastabiilsus

Haigusjuht

Sara, 33 aastat vana, on vähemalt 13 aastat põdenud bipolaarset häiret. Viimased akks aastat on ta liitiumi ja valproaadi kombinatsiooniga olnud stabiilses seisus. Ta kavatseb sel kuul abielluda ning on tulnud Teie juurde, et arutada, kas ta võimaline lapsi saada. Ta on mures ravimite toime pärast raseduse ja imetamise ajal ja ka bipolaarse häire mõju pärast tema võimele lapsi üles kasvatada.

12. Milline on teie kohene tegutsemine?
13. Milliseid küsimusi peate esitama?
14. Mis on teie raviplaan?

Kliiniline tegutsemine. Teie esimene mure on, kas sara on kasutanud midagi rasedusest hoidumiseks ja ta ütleb, et on kasutanud suukaudseid kontratseptiive viiaks kuus kuud. Te kinnitate talle, et tema mure on põhjendatud, kuid hoolika planeerimise ja jälgimisega on ta võimeline looma perekonna. Tema järeltulijal on bipolaarse häire tekkimise risk ja paljusid ravimeid ei soovitata raseduse ajal. Te uurite tema plaanide kohta rasestuda ja ta ütleb, et kuna tema ja ta peigmees on juba vanemad, kavatsevad nad saada lapse järgmise aasta-kahe sees. Tema praegused ravimid ei peaks mõjutama tema rasestumisvastaste pillide tõhusust, niiet Te soovitate tal vähemalt kolm kuud enne planeeritud rasestumist taas vastuvõtule tulla.

Sara tuleb teie kabinetti taas aasta hiljem ning kinnitab soovi üritada rasestuda ning ravi katkestada. Te räägite temaga meeleolu stabiliseerijate profülaktika riskidest ja kasudest rasestumist üritades ja raseduse ajal võrreldes ravimitest loobumisega, ägedate episoodide ravist raseduse ajal ja pärast seda ning vajadusest sõlmida leping raseduse kohta. Kaaludes riske lootele (teratogeensus) ja Sarale endale (haiguseepisoodide kordumine), otsustate te üheskoos lõpetada ühe ravimi võtmise ja vaadata, kas ta püsib stabiilsena. Järgmise kuu aja jooksul alandab ta igal nädalal valproaadi annust ja lõpetab ravimi võtmise ühegi vahejuhtumita. Ta nõuab, et peab katkestama liitiumravi ja Te nõustute, et kui ta saab jääda stabiilseks, on see ideaalne situatsioon raseduse esimeks trimestriks. Kuue nädala jooksul jätab ta liitiumravi järk-järgult pooleli ja koos kirjutate te lepingu, kus on kirjeldatud tema depressiooni ja mania sümptomid ning ravimid, mille kasutamist raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil ta lubab.

Sara käib vastuvõtul iga kuu ning neli kuud hiljem teatab, et ta on ühe kuu rase olnud, ei ole märganud maniasümptomeid, kuid on hakanud tundma end veidi väsinuna ja masendununa. Ta arvab kindlalt, et tahaks esimese trimestri jooksul jääda ravimivabaks ning nii jätkate Te tema sagedast jälgimist. Järgmise kuue nädala jooksul märkate Te, et ta langeb järjest sügavamasse masendusse. Abikaasa on tulnud vastuvõtule temaga koos ning teotab Teid, julgustades Sarat taasalustama ravi.

Te arutate Sara ja tema abikaasaga ravimata depressioonist tulenevaid ohte ning riske ravimite teratogeensuselt. Kuna lamotrigiin on seotud madala teratogeensuselt ja imetamise aegse väiksema kõrvaltoimete riskiga, saab otsustatud, et see võib olla praegu tema jaoks parim võimalus. Annuse üles tiitrimisega järgmise kuue nädalaha tema depressioon taandub ning ta nõustub jätkama ravi läbi sünnitusjärgse perioodi. Te hoiatate teda sünnitusjärgse ägenemise riskiteguritest ja soovitate, et ema jääks siis tema juurde, et Saral ei tekiks unepuudust.

Bipolaarse häire ravi küsimused lastel ja noorukitel

Bipolaarse häire lastepsühhiaatria töögrupp on hiljuti avaldanud juhised selle seisundiga laste ja noorukite raviks (409) ning sealt on lugejal võimalik saada täpsemat teavet sellele teemale kohta. Sellepärast antakse järgmises osas vaid väga lühike ülevaade mõnedest küsimustest selles populatsioonis.

Avaldumine ja diagnoos. Ligikaudu 53-66% bipolaarse häire patsientidest kogevad esimest episoodi lapsepõlve ja noorukiea jooksul, haigestumuse tipuga 15-19 aasta vanuses (36, 37). Umbes 20-30% lastest, kellel on diagnoositud suur depressioon, tekib

edaspidi maniaepisoode (410-412). Meeleoluhäired koos bipolaarse häirega on noorte suitsidaalse käitumise olulisemate riskifaktorite seas (413, 414); mida varem bipolaarne häire algab, seda suurem on enesetapukatsete tõenäosus (37).

Lapseea bipolaarse häire diagnoosimine on raske, osalt sagedaste kaasuvate tavaliste lapseea häirete ning selle tõttu, et maniasümptomitele eelnevad sageli depressiivsed märgid või düsfoorilisus-ärrituvus. Lisaks, kuigi diagnoos põhineb samadel DSM-IV kriteeriumidel, mida kasutatakse täiskasvanutel (18), esinevad maniaga lastel sageli ebatüüpilised sümptomid (tabel 6.6) (45, 415-420). Pooled lastest, kelle väljenduvad meeleolu ebastabiilsus ja unehäired varases elus, vastavad kõikidele DSM-IV kriteeriumidele, välja arvatud episoodi kestuse nõuete osas (418). Need ebatüüpilised ja keerulised avaldumised on viinud bipolaarse häire aladiagnoosimiseni teismelistel (421) ja skisofreenia valediagnoosimiseni (422-424). Bipolaarse häire diagnoosi tuleks kaaluda igal noorukil, kelle funktsioneerimine on märgatavalt halvenenud koos kas meeleolu- või psühhootiliste sümptomitega (425).

Tabel 6.6. Mania avaldumine pediaatrilistel bipolaarse häire patsientidel (45, 415-419)

Korrapäratud ja mitte püsivad muutused meeleolus, psühhomotoorse rahutuse tasemes ning erutus seisundis

Ärrituvus, sõjakus ja segatüüpi seisund on sagedasemad kui eufooria

Järelemõtlematu käitumine: koolist puudumine, kaklemine, ohtlikud mängud, sündsusetu seksuaalne aktiivsus

Psühhootilised sümptomid, meeleoluga mitteühitvad hallutsinatsioonid, paranoia, väljendunud mõttekäigu häired

Tõsine käitumise halvenemine

Bipolaarse häire riskifaktorid lastel. Maniat ennustavate riskitegurite hulka kuuluvad järsu algusega depressiivne episood, psühhomotoorne pidurdatus ja psühhosinähud, afektiivsed häired, eriti bipolaarne häire perekonnaanamneesis ning psühhomotoorne agitatsioon või antidepressandi indutseeritud mania või hüpomania anamneesis (410, 412, 419).

Lastel, kelle vanemal on diagnoositud bipolaarne häire, ilmneb bipolaarse häire ja teiste meeleolu-, ärevus- ja käitumishäirete või ainete kuritarvitamise suurenenud risk (426-428). Nendel järeltulijatel võivad lapseea bipolaarse häire eelsümptomid olla meeleolu reguleerimise raskuste peenemad avaldumised (428). Prospektiivne uuring bipolaarsete häiretega lapsevanemate järglastel, kes allusid või ei allunud liitiumravile, viitas sellele, et ravivastus liitiumile võib olla päritav (429).

Kaasuvad haigused ja bipolaarse häirena näivad seisundid. Kaasuvad häired raskendavad nii diagnoosi kui halvendavad varase algusega bipolaarse häire kulgu. Lapseea bipolaarse häire sümptomid kattuvad olulisel määral järgmiste häiretega või esinevad need kaasuvana: aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ADHD), suur depressioon, düstüümia, ärevus- ja käitumishäired (422, 430-436). Hinnanguliselt 88% bipolaarse häirega lastest on veel mõni psüühikahäire ja 76% on leitud kaasuv ärevushäire (437). Ühes uuringus vastas 91% praeguse või anamneesis esinenud maniaga lastest ka ADHD kriteeriumidele (430), mida on seostatud halvema ravivastusega (438). Sagedasemat

ainete kuritarvitamist ja suitsetamist on samuti märgatud mõnedes valimites (422, 423, 432, 439).

Varase algusega bipolaarse häire diagnoosimine vajab diferentseerimist ADHD-st ja käitumishäirest, kuna on kattuvaid sümptomeid (tabel 6.7) (435, 440–442).

Diagnostiliste vahendite hulka kuuluvatest mania hindamise skaalast (MRS) (443) ja lapse käitumise hindamise küsimustiku (*Child Behaviour Checklist*) alaskaaladest on olnud mõningast kasu mania ja ADHD-ga laste eristamisel (8444, 445). Lapsevanematelt saadud info on aidanud laste bipolaarse häire diferentsiaaldiagnoosile paremini kaasa kui õpetajalt või noorukilt endalt saadud teave (446).

Tabel 6.7. Varase algusega bipolaarse häire ja ADHD diferentsiaaldiagnoos (447, 448)

Tõeline eufooria, vähenenud unevajadus ja hüperseksuaalsus on ADHD puhul harvaesinevad, kuid bipolaarse häire juures tavalised

Bipolaarse häire korral ilmnevad sümptomid koos tähelepanu häirumisega tavaliselt >7 aasta vanuses, kuid ADHD korral varem

Bipolaarne häire perekonnaanamneesis on sagedasem bipolaarse häirega, käitumishäired ADHD-ga lastel

Normaalse funktsioneerimise perioode esineb bipolaarse häire korral, kuid ADHD puhul on need haruldased

Lapseea bipolaarse häire akuut- ja säilitusravi. Noorukite bipolaarne häire on varakult sageli krooniline ja ravile raskesti alluv, kuid pikaajaline prognoos näib olevat sama, mis täiskasvanutel (422–424, 449). Kuigi olemasolevad andmed on piiratud ja nende esineb metodoloogilisi probleeme, viitavad nii kontrollitud kui avatud uuringute tulemused sellele, et noorukieas algav bipolaarne häire on ilmselt ravitav samade preparaatidega kui täiskasvanueas alanud häire (450). Nagu täiskasvanutel, on lapseeas alanud bipolaarse häire kulg krooniline ning sagedaste korduvate episoodidega ja tõendite järgi on profülaktiline ravi vajalik (451, 452).

Lapse või nooruki seaduslikult esindajalt tuleb saada informeeritud nõusolek (kus on põhjendatud ravi vajadus ka võimalikud riskid ja kasud) ning nõusolek tuleb saada ka patsiendilt.

Liitium. Oodatult on liitiumi efektiivsusest rohkem tõendeid kui teiste preparaatide kohta. Platseebo-kontrollitud uuringus bipolaarse häire ja kaasuva sõltuvushäirega noorukitel oli akuutravi liitiumiga efektiivne (2. tase) (453). Avatud uuringutes on liitium olnud toimiv laste ja noorukite maniakaalsete ja segatüüpide episoodide akuutravis (3. tase) (454, 455). Liitium oli efektiivne kombinatsioonis teiste preparaatidega retrospektiivses uuringus (4. tase) (456).

Liitiumi kasutamisel ägenemiste ennetamiseks väikeses kontrollitud uuringus ei olnud olulist erinevust võrreldes platseeboga, seda tänu ootamatult suurele ägenemiste arvule liitiumi grupis (52,6%) (2. tase, negatiivne) (457). Andmed loomulikest patsientide populatsioonidest annavad ägenemiste suhteks 28% adekvaatsete liitiumi annuste kasutamisel (4. tase) (456).

Uuringuandmetel on ravivastus liitiumile halvem kaasuva ADHD korral (4. aste) (438). Meeleolu stabiliseerimine näib aga olevat eeldus ADHD edukaks raviks bipolaarse häirega lastel (458).

Valproaat. Prospektiivsetes, avatud uuringutes oli valproaat efektiivne bipolaarse häirega laste ja noorukite ravis (455, 459), ravivastuse saavutamiste arv oli arvuliselt, kuid mitte oluliselt parem kui liitiumil ja karbamasepiinil (3. tase) (455). Pikaajalist ravi valproaadiga on seostatud paremate tulemustega bipolaarse häirega lastel ja noorukitel (4. tase) (460).

Atüüpilised antipsühhootikumid. Noorukite bipolaarse mania akuutravi randomiseeritud uuringus oli kvetiapiini ja valproaadi kombinatsioon oluliselt efektiivsem kui valproaat üksi (2. tase) (142).

Avatud prospektiivsete ja retrospektiivsete uuringute andmeil võib kas risperidoon või olansapiin monoterapiiana või kombinatsioonis meeleolu stabiliseerijatega olla bipolaarse häirega laste ja noorukite ravis efektiivne (3. ja 4. tase) (461-464).

Antidepressandid. Üldiselt ei ole monoterapia antidepressandiga bipolaarse häire raviks soovitatud (vt. 4. osa). Lisaks näitavad hiljutised meta-analüüsid ja Ameerika FDA seisukohad (465-468) suitsiidiriski suurenemist SSRI-dega depressiooniga lastel ja noorukitel. Kanada Psühhiaatrite Assotsiatsiooni avalduses antidepressantide määramise kohta nimetati ühte kuni kolme lisanduvat suitsiidi iga 100 SSRI-ga ravitud patsiendi kohta, välja arvatud fluoksetiiniga, millega seondus väiksem risk (469). Kuigi enamik sellekohaseid andmeid tulevad suure depressiooni (DSM-IV) uuringutest, on üldised soovitused sobivad ka bipolaarse depressiooniga patsientide ravile. On soovitatav vestelda patsiendi ja tema perekonnaga võimalikest kõrvaltoimetest, mis võivad mõjutada suitsidaalsust, nagu ärevus, agiteeritus, hüpomania ja “aktivatsioonisündroom”; ning ravi alustamisel tuleb seisundit jälgida igal nädalal esimese kuu jooksul (469).

EKR. Andmed elekterkonvulsioonravi kasutamise kohta noorukitel ja lastel on saadud põhiliselt haigusjuhtumitest (3. tase) (470). Võimalikke kõrvaltoimeid küpsevale närvisüsteemile on küll kardetud, kuid mitmed jälgimisuuringud ei ole leidnud tõendeid pikaajalisest kognitiivsete võimete langusest EKR-iga ravitud noorukitel (471, 472). Ameerika lastepsühhiaatrite erialaliidu (American Academy of Child Adolescent Psychiatry) avalduse (473) järgi võib EKR olla efektiivne ravimeetod noorukite raskete meeleoluhäirete ja teiste DSM-IV I telje psüühikahäirete puhul. Nad soovivad, et EKR-i tuleks kaaluda, kui kahel või enamal katsel ei ole farmakoterapia mõjunud või kui sümptomite raskusaste takistab medikamentoosse ravi tulemuste ootamist.

Patsiendiõpetus. Esialgsed andmed näitavad rühmas läbiviidava patsiendiõpetuse (*psychoeducation*) ja perekonna informeerimise, samuti lapsele ja perele keskenduva KKT kasu (447-476).

Bipolaarse häire ravi küsimused vanematel patsientidel

Avaldumine ja haiguse kulg. Populatsiooniuuringud näitavad, et bipolaarne häire jääb vanemas eas järjest haruldasemaks, prevalentsiga 0,1-0,5% 65-aastastel ja vanematel isikutel (28, 74, 477, 478). Bipolaarne häire on eluaegne haigus ning vanematel täiskasvanutel langeb bipolaarse depressiooni arvele 8-10% psühhiaatrilistest hospitaliseerimistest, sageli seostatakse seda ka neuroloogiliste faktoritega (479-483). Vanematel täiskasvanutel näib rohkem olevat ka segatüüpi episoodide (480, 484) ja halvem ravivastus (484). Hilise algusega bipolaarsel häirel on väiksem seos perekonnaanamneesiga (484-487) ning naistel esineb seda sagedamini (483). Pikaajalised uuringud näitavad, et bipolaarne häire ei kao vanas eas ega ole ka progressiivselt halveneva kuluga (483, 488, 489).

Kõrgem suitsiidirisk vanematel inimestel ja bipolaarse häire patsientidel näib üksteist täiendavat. Pikaajalise uuringu tulemused näitavad siiski, et lõpuleviidud suitsiidide risk on suurim esimese 7-12 aasta jooksul haigestumisest ning noorematel kui 35-aastastel (490), mis viitab sellele, et vanemad patsiendid, kellel on bipolaarne häire alanud varakult, kuuluvad ellujäänute kohorti (483).

Kaasuvad haigused. Sõltuvushäirete eluaegne esinemissagedus üle 60-aastastel oli 20-30%, oluliselt madalam kui segunenud vanustega populatsioonis (61%) (31, 483). Kuigi ärevushäired on sagedased kaasuvad haigused, ei olnud andmeid selle kohta leida, et nende psüühikahäirete esinemissagedust vanematel bipolaarse häirega patsientidel oleks hinnatud.

Neuroloogiliste haiguste esinemissagedus bipolaarse häirega vanematel täiskasvanutel oli kaheksa uuringu ülevaates 23% (483). Neuroloogiliste haiguste prevalents on teadaolevalt kõrgem bipolaarse häirega kui unipolaarse depressiooniga patsientidel (36% vs. 8%) (491). Bipolaarset häiret võib tihti vanematel patsientidel komplitseerida dementsus (483, 492-494). Asümptomaatilised ajuinsuldid on sagedasemad hilise algusega maniasümptomite korral võrreldes varase algusega afektiivsete häiretega (495).

Teised kaasuvad haigused vanematel bipolaarse häirega täiskasvanutel on väga tavalised (483). Uuringus psühhiaatrilisel ravil viibinud patsientidel leiti, et 20% bipolaarse häirega eakatest oli seitse või enam kaasuvat diagnoosi (496). Diabeedi esinemissagedus oli vanematel bipolaarse häirega patsientidel oluliselt kõrgem võrreldes segunenud vanustega bipolaarse (497) või üldpopulatsiooniga (498).

Bipolaarse häire ravi vanematel inimestel. Üllataval kombel ei paista olevat alustatud ühegi randomiseeritud kontrollitud uuringuga eakatel bipolaarse häire patsientidel, kus hinnataks ravitulemusi (483). Akuutravi võib parandada aga kognitiivset võimekust geriaatrilistel bipolaarse häire patsientidel (479).

Mania akuutravi. Avatud uuringutes saavutati liitiumiga üldine paranemine 66% ravitud eakatest patsientidest (494, 499-501). Liitiumi neerukliirens vanusega väheneb ning eliminatsiooni poolväärtusaeg on vanematel patsientidel noorematega võrreldes kahekordne (502). Neeruhaigus, südamepuudulikkus, vähenenud keha rasvasisaldus ja

teiste ravimite kasutamine võivad tõsta liitiumi kontsentratsiooni ning vähendada kliirensit (502-504). Retrospektiivsete andmete järgi paranes valproaadiga 59% patsientide seisund (500, 505–508). On teatatud valproaadi plasmakontsentratsiooni kõrgenemisest vananemisega (509, 510) ja aspiriini kasutamisega (511). Atüüpiliste antipsühhootikumide tõhususest eakatel bipolaarse häire patsientidel on andmeid vähe. Kahes väikeses uuringus saadi positiivne vastus klosapiinile vanematel maniapatsientidel (512, 513). Vanusega seotud seerumikontsentratsioonide tõus on leitud risperidoonil (514) ja klosapiinil (515).

Bipolaarse depressiooni akuutravi. Lamotrigiin oli efektiivne liitiumile või valproaadile lisatuna väikeses avatud uuringus, ravivastus saadi kolmel geriaatrilisel bipolaarse depressiooniga patsiendil viiest (516). Kontrollitud uuringus ägeda bipolaarse depressiooniga täiskasvanutel (21-71 eluaastat) oli paroksetiini ja liitiumi kombinatsioon parema toimega kui liitium üksi madala seerumitaseme korral, vanus ravivastust ei mõjutanud (242). Kui vanematel patsientidel kasutatakse antidepressante, tuleb eelistada SSRI-sid ja bupropiooni tritsükliliste ees, kuna neil on madalam mania tekkimise risk, mis võib juhtuda ka vanematel (517, 518).

Säilitusravi. Eakate bipolaarse häire patsientide säilitusravi kohta randomiseeritud uuringute andmeid ei ole. Uuringud loomulikes patsientide populatsioonides viitavad halvemale ravivastusele liitiumiga vanematel patsientidel (499, 519–521). Tegurid, mis muudavad ägeda faasi ravi, võivad mõjutada ka pikaajalisi ravitulemusi neil patsientidel, kuid andmed on piiratud (522). Arvestades andmete vähesust, peab ravivaliku tegemise juures teadma ravimite ohutusprofiili ja talutavust vanematel inimestel.

Neuroloogilistest kõrvaltoimetest, mis ulatuvad kergest treemorist deliiriumini, on teatatud u. 30% liitiumiga ravitud patsientidest (494, 501, 519, 523, 524). Ligi 60% vanematest patsientidest, kes saavad liitiumi säilitusraviks, tekivad muutused elektrokardiogrammis (525). Üle 30% sai asendusravi türoksiiniga või oli neil TSH tase kõrgenenud (526). Kõrvaltoimed nagu polüuuria ja polüdipsia, kaalutõus ja tursed esinevad u. 30-45% vanematest liitiumi võtvatest patsientidest (520, 527).

Neuroloogilisi kõrvaltoimeid, k.a. sedatsioon, treemor ja kõnnakuhäired, on nähtud kuni 13% eakatel bipolaarse häire patsientidest, kes võtavad valproaati (505-508). Lamotrigiin oli eakatel hästi talutav pärast insuldijärgseid krampe (528-530). Karbamasepiini on seostatud bradükardia ja atrioventrikulaarsete juhtehäiretega (531).

Mõned atüüpilised antipsühhootikumid, nagu klosapiin, olansapiin ja kvetiapiin, võivad põhjustada unisust, kuid mõju vanemate patsientide kognitsioonile ei ole uuritud. Atüüpilistel antipsühhootikumidel on leitud väiksem ägedate motoorsete kõrvaltoimete oht võrreldes konventsionaalsetega ja mõnedel võib ka tardiivse düskineesia esinemissagedus olla väiksem (532, 535). Antipsühhootikumravi võib pikendada QT-intervalli (QTc), eriti olemasolevate juhtehäiretega patsientidel (536). QT aja pikendamise kliiniline tähtsus ziprasidooni kasutamisel ei ole teada (537). Antipsühhootikumidel, eriti madala potentsiaaliga konventsionaalsetel ja olansapiinil, on antikolinergilisi toimeid, mis võivad aidata kaasa tahhükardia, kõhukinnisuse ja urineerimishäirete ja ka kognitiivsete häirete tekkimisele.

Antidepressandid võivad vanematel patsientidel põhjustada sedatsiooni (522). Ravi SSRI-dega on vanematel patsientidel seostatud neuromotoorsete kõrvaltoimete, bradükardia ja hüponatreemiaga.

Ravivastust mõjutavad tegurid. Liitium jääb üheks mania valikravimiks. Kaasuvad seisundid ja sõltuvushäired ennustavad halvemat ravivastust üldiselt ja nimelt liitiumile (494, 538). Retrospektiivne uurimus näitas, et liitiumil on valproaadist parem raviefekt eakatel patsientidel klassikalise, kuid mitte segatüüpi mania puhul (500). Valproaat on mõistlik alternatiiv liitiumile vanematel maniapatsientidel, eriti neil, kel liitiumravi ajal kognitiivsed võimed halvenevad. Atüüpiliste antipsühhootikumide rolli täpsustamiseks vanemate maniapatsientide ravis on tarvis rohkem andmeid. Lamotrigiin võib olla kasulik vanemate patsientide bipolaarse depressiooni ravis.

Kaasuvate seisunditega bipolaarse häire patsientide ravi küsimused

Epidemioloogia. Bipolaarse häirega patsientidel esineb sageli kaasuvana sõltuvushäire, ärevus- ning teised psühhiaatrilised häired ja kehalised haigused. Üldpopulatsiooniga võrreldes on narkootikumide ja alkoholi kuritarvitamise risk seitsmekordne, meestel rohkem kui naistel ja I tüüpi häire puhul sagedamini kui II tüüpi bipolaarse häire patsientidel (539-541). Komorbiidsete bipolaarse häire ja sõltuvushäirete patsientidel esineb neli korda tõenäolisemalt veel teisigi DSM-IV I telje häireid kui üldpopulatsioonis (542).

Hetkel ja eluajal esinevad I telje kaasuvad haigused on I ja II tüüpi bipolaarse häire patsientidel tavalised (539). Ärevushäirete risk on hinnanguliselt 35 korda kõrgem kui üldpopulatsioonis (539), k.a. generaliseerunud ärevushäire, lihtfoobia, sotsiaalfobia, paanikahäire ja posttraumaatiline stresshäire (PTSH) (35, 539). Oma eluajal esineb 65-90% I tüüpi bipolaarse häire patsientidest kaasuv ärevushäire (35, 539). Isiksushäirete eluaegne prevalents on hinnatud vahemikku 30-50% bipolaarse häire patsientidel (78, 543-546) võrreldes 9% üldpopulatsiooni valimites (547).

Bipolaarse häire patsientidel on kehalisi haigusi rohkem kui üldpopulatsioonis, k.a. 2. tüüpi diabeeti ja südame-veresoonkonna haigusi (SVH) (498, 548, 549). Suremus SVH tõttu on pea kaks korda kõrgem kui üldpopulatsioonis (550-553). Migreeni ja teiste valusündroomide suuremat esinemissagedust on samuti bipolaarse häire patsientidel leitud (554, 555).

Komorbiidsusel võib olla oluline negatiivne mõju bipolaarse häire diagnoosimisele, haiguse raskusele, suitsidaalsusele, ravijärgimusele ja ravivastusele, samuti patsientide funktsioneerimisele (40, 70, 171).

Bipolaarse häire ja kaasuvate haiguste ravi. Suuri topeltpimedaid, platseebo-kontrollitud uuringuid ühegi bipolaarse häire farmakoterapia tõhususe kohta kaasuvate haiguste puhul ei ole. Arvestades andmete vähesust ravi tõhususe kohta selles patsientide rühmas, vaatleme me lühidalt avatud uuringute tulemusi ning uuringuid, kus on vaadeldud erinevate ravimite toimet seisundite korral, mis on bipolaarse häirega sageli koosinevad.

Sõltuvushäired ja kuritarvitamine. Bipolaarse häirega patsientidel on kaasuv sõltuvus seotud remissiooni saavutanute väiksema arvu (556) ja sagenenud psühhiaatriliste hospitaliseerimistega (79, 542).

Antikonvulsandid lamotrigiin, valproaat, karbamasepiin ja gabapentiin ning atüüpiline antipsühhootikum kvetiapiin on uuritud bipolaarse häire ravis kaasuva sõltuvushäirega patsientidel.

Bipolaarse häire ja kaasuva kokaiinisõltuvusega patsientidel paranesid avatud uuringus lamotrigiiniga oluliselt meeleolusümptomid ning vähenes tung narkootikumi järele, kuid aine kasutamine oluliselt ei vähenenud (3. tase) (557). Retrospektiivne analüüs näitas suuremat remissiooni saavutanute arvu nendel bipolaarse häire ja anamneesis oleva sõltuvushäirega patsientidel, kes olid saanud raviks valproaati või karbamasepiini liitumi monoterapia vastu (4. tase) (556). Alkoholi kuritarvitamise esinemine bipolaarse häire patsientidel oli avatud uuringus seotud positiivse vastusega gabapentiini kasutamisele lisaravimina (3. tase) (172). Avatud uuringus kvetiapiini täiendava ravi kohta paranesid oluliselt mania ja depressiooni näitajad ning vähenes tung narkootikumi järele, seda bipolaarse häire ja kokaiinisõltuvusega patsientidel (3. tase) (558)

Valproaat, karbamasepiin ja topiramaat on olnud sõltuvushäirete patsientidel tõhusad, kuid neid ei ole hinnatud komorbiidse bipolaarse ja sõltuvushäire ravis. Randomiseeritud uuringus vähendas valproaat alkoholi võõrutusseisundi sümptomeid kiiremini kui bensodiasepiinid (2. tase) (559). Karbamasepiin oli lorasepaamiga võrreldava efektiivsusega alkoholi võõrutusseisundi ravis (560). Alkoholisõltuvuse tõttu topiramaadiga ravitud patsientide alkoholitarvitamine ja tung alkoholi järele olid oluliselt väiksemad kui platseeborühmas (561).

Ärevushäired. Kaasuvad ärevushäired on seotud komplitseerituma bipolaarse häirega, k.a. sagedasem suitsidaalsus (80, 562–564), kiirenenud tsüklid, raskemad episoodid (35, 564, 565), sagedasemad depressiooniepisoodid (80, 565) ja halvem tulemus funktsioonivõime osas (565-567).

Antikonvulsandid topiramaat ja gabapentiin on näidanud mõningast kasu bipolaarse häire ja ärevushäiretega patsientide ravis. Väikeses retrospektiivses ülevaates bipolaarse häire ja kaasuvate psühhiaatriliste seisunditega patsientide kohta koges 73% topiramaadiga ravitud patsientidest kaasuva häire sümptomite märgatavat paranemist (4. tase) (568). Avatud uuring gabapentiini kohta täiendava ravimina on näidanud residuaalsete depressioonisümptomite, ärrituvuse, sotsiaalse eemaldumise ja ärevuse paranemist ravile allumatu bipolaarse häire patsientidel (3. tase) (172, 569).

Teised bipolaarse häire raviks kasutatavad preparaadid, k.a. atüüpilised antipsühhootikumid, antidepressandid ja bensodiasepiinid, on uuringutes vähendanud ärevuse sümptomeid, kuigi spetsiifilisemaid andmeid bipolaarse häire ja kaasuva ärevushäire patsientide kohta ei ole. Antidepressantravile allumatute häirete puhul on olnud kasu atüüpilistest antipsühhootikumidest olansapiinist, kvetiapiinist ja risperidoonist obsessiiv-kompulsiivse häire (OKH) (570-573), PTSH (574-578) ja generaliseerunud ärevushäire (171, 579, 580) ravis. Antidepressandid – nii SSRI-d kui TCA-d – on olnud tõhusad sotsiaalfobia (581, 582), PTSH (583-585), OKH (586) ja paanikahäire (587) ravis. Mõned bensodiasepiinid (588), antidepressandid (589-591) ja gabapentiin (592) on olnud tõhusad generaliseerunud ärevushäire puhul.

Isiksusehäired. Kaasuvate isiksusehäiretega bipolaarse häire patsientidel on leitud halvemad ravitulemused (545, 593–596), suurem arv määratud psühhofarmakone (546) ja halvem ravijärgimus (287).

Antikonvulsantidest valproaadist ja lamotrigiinis, samuti täiendavast patsiendiõpetusest, on olnud teatud kasu bipolaarse häire ja kaasuvate isiksusehäiretega patsientide ravis. Vastupidiselt on aga profülaktiline ravi liitiumiga neil patsientidel olnud vähem tõhus kui ainult bipolaarse häire puhul (4. tase) (597, 598). Väikeses platseebo-kontrollitud randomiseeritud uuringus oli valproaat tõhus II tüüpi bipolaarse häire ja kaasuva piirialast tüüpi isiksusehäirega naistel: oluliselt vähenesid interpersonaalne tundlikkus ja viha/vaenulikkus ning üldine agressiivsus (2. tase) (599). Kahe uuringu retrospektiivses analüüsis, kus 40% bipolaarse häire patsientidest täitsid piirialast tüüpi isiksusehäire kriteeriumid, leiti, et isiksusehäirel saadi ravivastus lamotrigiiniga (4. tase) (600). Kontrollitud uuringu edasine analüüs viitas sellele, et patsiendiõpetus võiks olla kasulik sekkumine kaasuva isiksusehäirega bipolaarse häire patsientidel (3. tase) (601).

Kuigi olansapiin oli platseebost efektiivsem isiksusehäirega patsientide ravis (602, 603), tuleb selle kasu bipolaarse häire ja kaasuva isiksusehäirega patsientidel veel kindlaks teha.

7. osa. II tüüpi bipolaarne häire: akuut- ja säilitusravi

Epidemioloogia

II tüüpi bipolaarne häire iseloomustub korduvate (suure) depressiooni ja hüpomania episoodidega. Prevalentsuse näitajad üldpopulatsioonis varieeruvad 0,5-6,4 protsendini, sõltuvalt rakendatud kriteeriumidest (20, 22, 28, 29, 604). Tõenduspõhised soovitusel käesolevas juhendis põhinevad II tüüpi bipolaarne häire DSM-IV kriteeriumidel.

Kontseptuaalselt võib II tüüpi bipolaarset häiret vaadelda kontiinumis unipolaarsest depressioonist I tüüpi bipolaarse häireni, erinevustega haiguse kulu, soolise jaotuvuse, perekonnaanamneesi ja võimalik, et ka ravivastuse osas (605-608).

Hüpomania, mis on II tüüpi bipolaarse häire määrav tunnus, jääb sageli tähelepanuta, mis viib selle seisundi aladiagnoosimiseni (609). Tulemusena võib minna kuni 12 aastat, kuni patsient saab sobiva II tüüpi bipolaarse häire või bipolaarse spektri häire diagnoosi võrreldes 7 aastaga I tüüpi bipolaarse häire ja 3,3 aastaga unipolaarse depressiooni diagnoosimiseni (72, 610).

II tüüpi bipolaarset häiret saab aga usaldusväärset diagnoosida, kui kogunud psühhiaatrid kasutavad hoolikat ning struktureeritud intervjuud koos anamneesiga sõpradelt ja pereliikmetelt (610, 611). MDQ on lihtne enesehinnangu küsimustik, millel on mõõdukas sensitiivsus ja spetsiifilisus varem esinenud määramata kestusega hüpomania skriinimisel (77, 612, 613).

Määratluse järgi ei ole hüpomania – erinevalt maniast – piisavalt raske, et põhjustada märgatavat funktsioneerimisvõime langust; seega ei tunnista paljud patsiendid seda intuiitiivselt haiguse osaks. Järelikult ei saa ületähtsustada seda, et II tüüpi bipolaarse häire avastamist saaks oluliselt parandada, kaasates sõpru ja perekondi meeleoluhäiretega patsientide seisundi hindamisse (68, 72, 610). On tähtis ka rõhutada, et diagnoos nõuab

üheselt mõistetavat meeleolumuutust, mida panevad tähele ka teised – nõue, mis peaks piirama ülediagnoosimist.

II tüüpi bipolaarse häire diferentsiaaldiagnoos

Enamikul patsientidel, kellel lõpuks diagnoositakse II tüüpi bipolaarne häire, on varem diagnoositud suurt depressiooni (610). Mõnedel juhtudel on see tingitud sellest, et haigus ei ole veel avaldunud, kuid sageli ei ole hüpomania suhtes hoolikalt skriinitud (610). II tüüpi bipolaarne häire ja sageli korduv depressioon on lähedalt seotud (610). II tüüpi bipolaarne häire näib olevat seotud olulise suitsiidiriskiga (614–617). II tüüpi bipolaarse häire patsientidel on tõenäolisemalt haigus alanud varem eas, sagedamini on sama häiret perekonnaanamneesis, rohkem ägenemisi, ärevushäireid ja sõltuvushäireid, kui võrrelda depressioonipatsientidega (76, 609, 610, 618, 619). Lisaks esineb II tüüpi bipolaarse häire depressiooni korral sagedamini atüüpilisi depressiivseid sümptomeid, nagu meeleolu reaktiivsus, söögiisu tõus, magusavajadus, ülesöömine, kaalutõus, ülemagamine, äärmine väsimus ja interpersonaalne sensitiivsus (609, 620–622).

II tüüpi bipolaarsel häirel ja piirialast tüüpi isiksusehäirel on ühiseid jooni: meeleolu häirumine ja impulsiivsus ja ka ebastabiilsus inimsuhetes (623). Need erinevad aga meeleolu kõikumiste iseloomu, raskusastme ja kestuse, meeleolu ebastabiilsuse määra, raskusi tekitava käitumise episoodilise iseloomu (624), algusaja (625) ja perekonnaanamneesi (45) poolest.

Kontrastiks võivad spetsiifilised tsüklotüümsed või hüpertüümsed temperamendi jooned ja tsüklotüümia bipolaarse häirega ühte perekonda koonduda ja mõnedel juhtudel eeldada puhta I või II tüüpi bipolaarse häire ilmnemisele (615). Need kroonilised seisundid imiteerivad sagedamini hüpomania sümptomeid ning sageli atüüpilise depressiooni episoodi – sarnaselt II tüüpi bipolaarse häire märkidele, kuid raskusastmelt on nad kergemad ja selgelt inimese funktsioneerimist ei halvenda. Mõnedel juhtudel võivad need olla produktiivse või funktsioonivõimet parandava iseloomuga (626).

On oluline rõhutada, et II tüüpi bipolaarne häire ei ole lihtsalt I tüüpi kergem vorm; häire on seotud sagedaste kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) ja suitsiididega ning halvendab psühhosotsiaalset toimimist I tüüpi häirega võrreldaval määral (29, 217, 617, 627).

II tüüpi bipolaarse häire ravi

Teistest hiljutistest ravijuhenditest on otsustatud II tüüpi bipolaarse häire ravisoovitused välja jätta (9, 14, 17). Me usume siiski, et selle häire äratundmise paranemine tekitab vajaduse üle vaadata praegused küll piiratud andmed, mis on tähtis arstide jaoks, kes kohtavad oma töös järjest rohkem selliseid patsiente.

Hüpomania akuutravi

Ravimata hüpomania võib olla seotud suurte rahaliste, juriidiliste ja psühhosotsiaalsete probleemidega, olemata pea kunagi saanud meditsiinilist tähelepanu (39), kuid praktiliselt ühtegi uuringut efektiivsete ravivõimaluste kohta ei ole tehtud. Ainuke spetsiaalselt akuutse hüpomania ravi uuring on risperidooni avatud uuring, mis

demonstreeris ravist saadavat kasu ühe nädalaga (3. tase) (304). Lähenemised akuutse hüpomania ravile on muidu tüüpilisel juhul matkinud maniaepisoodide ravi.

II tüüpi bipolaarse depressiooni akuutravi

II tüüpi bipolaarse häire ravis on põhirõhk suunatud depressiooni ägeda faasi ravile. Täna on enamikes uuringutes vaadeldud antidepressantide ja antikonvulsantide efektiivsust (tabel 7.1), mis on hinnatud tõenduse taseme järgi (tabelid 1.1 ja 1.2). Tõendite nappuse tõttu, mis oleks võetud spetsiaalselt II tüüpi bipolaarse häire uuringutest, on vajalik kombineerida tõendid ja ekspertide arvamused, et ravisoovitused formuleerida (tabel 7.2).

Ühegi preparaadi toetuseks esimese valiku ravimina II tüüpi bipolaarse häire depressiooni akuutravis ei ole piisavalt tõendeid, järelkult tuleb mõelda teise valiku võimaluste peale (tabel 7.2).

Tabel 7.1. Tõenduse tase ägeda II tüüpi bipolaarse depressiooni raviks

Ravi	Tõenduse tase
Liitium	3
Antikonvulsandid	
Valproaat	3
Lamotrigiin	3
Gabapentiin	-3 (negatiivne)
Atüüpilised antipsühhootikumid	
Olansapiin	Andmed puuduvad
Risperidoon	Andmed puuduvad
Kvetiapiin	-2 (negatiivne)
Ziprasidoon	Andmed puuduvad
Aripiprasool	Andmed puuduvad
Klosapiin	Andmed puuduvad
Antidepressandid	
Fluoksetiin	3
Venlafaksiin	3
Tranüültsüpromiin	2
Kombinatsioonteraapia	
Liitium/valproaat + pramipeksool	2
Liitium/valproaat + SSRI	3
Liitium/valproaat + topiramaat	3
Atüüpiline antipsühhootikum + antidepressant	4

SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor.

Tabel 7.2. Soovitused ägeda II tüüpi bipolaarse depressiooni farmakoloogiliseks raviks

Esimene valik	Tõendid on ebapiisavad
Teine valik	Liitium, lamotrigiin, liitium/valproaat + antidepressandid, liitium + valproaat, atüüpilised antipsühhootikumid + antidepressandid
Kolmas valik	Vaheta antidepressanti

Liitium. Andmed liitiumi antidepressiivse toime kohta II tüüpi bipolaarse häire ravis sisalduvad uuringutes nii I tüüpi bipolaarse häire kui unipolaarse korduva depressiooni kohta. Need uuringud näitavad mõõdukat liitiumi antidepressiivset toimet akuutravis, ent analüüsimate eraldi II tüüpi bipolaarset depressiooni (3. tase) (605, 628, 629).

Antikonvulsandid. Avatud uuringus oli valproaat II tüüpi bipolaarse häire depressioonis patsientidel efektiivne; ravivastus saavutati sagedamini neil, kes varem ei olnud ravimeid võtnud (3. tase) (255). Väikeses kontrollitud uuringus komorbiidse II tüüpi bipolaarse depressiooni ja piirialast tüüpi isiksusehäirega naistel vähendas valproaat oluliselt ärrituvust, viha ja impulsiivset agressiivsust, kuid mitte depressiivseid sümptomeid Symptom Check List-90 skaalal (599).

Randomiseeritud uuringus 14 patsiendil II tüüpi ja 11 patsiendil I tüüpi bipolaarse häirega, kus võrreldi lamotrigiini, platseebot ja gabapentiini, oli lamotrigiin üldiselt efektiivsem kui platseebo (3. tase) (170). Kontrollitud uuringus kaheksal II tüüpi bipolaarse depressiooniga patsiendil oli platseeboga võrreldes lamotrigiini mõningane efektiivsus täiendava ravimina lisaks fluoksetiinile, seda üldise paranemise, kuid mitte depressiooni näitajate osas (630).

Atüüpilised antipsühhootikumid. Jällegi on olemas piiratud andmeid atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise kohta II tüüpi bipolaarse depressiooniga patsientidel. Kvetiapini monoterapiaks oli oluliselt efektiivsem platseebost ägeda depressiooni ravis suures kontrollitud uuringus, kus olid nii I kui II tüüpi bipolaarse häirega patsiendid (251). Raviefekti määr oli suur I tüüpi bipolaarse häirega patsientide rühmas (0,88 ja 0,73 vastavalt 600 ja 300 mg-ga), kuid II tüüpi bipolaarsete grupis väike (vastavalt 0,22 ja 0,16) (2. tase, negatiivne) (251). Hiljutisse uuringusse olansapiini ning olansapiini-fluoksetiini kombinatsiooni kohta II tüüpi bipolaarse häire patsiente ei võetud (244).

Järelikult viitavad olemasolevad andmed atüüpiliste antipsühhootikumide vähesele antidepressiivsele toimele üksinda kasutatuna. Praegused tõendid toetaksid seda, et neid preparaate tuleb kasutada ainult kombinatsioonis antidepressandiga II tüüpi bipolaarse depressiooni akuutravis.

Antidepressandid. Antidepressantide kasutamine II tüüpi bipolaarse depressiooni monoterapiaks on äärmiselt vastuoluline teema. Kaks kontrollitud uuringut toetavad MAOI tranüültsüpromiini kasutamist "anergilise bipolaarse depressiooni" raviks. Esimeses uuringus oli tranüültsüpromiini monoterapiaks parem platseebost 59 anergilise depressiooniga patsiendil, kelles 19 oli DSM-III järgi II tüüpi bipolaarne depressioon (260). Eraldi analüüsi nende kohta ei tehtud. Teine uuring leidis, et tranüültsüpromiini monoterapiaks on efektiivsem kui imipramiin II tüüpi bipolaarse depressiooni korral ning et II tüüpi bipolaarse häirega patsientidel oli väiksem risk ravi foonil ilmnevatele meeleolukõikumistele kui I tüüpi bipolaarse häirega patsientidel (262). Toiduainete ja teiste ravimitega koostoimete probleemid kukutavad MAOI-de kasutamise soovitusel teiseks valikuks. Üllatavalt on väga vähe teateid SSRI-de kasutamise kohta II tüüpi bipolaarse depressiooni ravis. Väike kontrollitud uuring näitas, et SSRI (paroksetiini)

lisamine liitiumile või valproaadile oli sama efektiivne kui liitiumi ja valproaadi kombineerimine depressioonisümptomite parandamisel; uuringu 27 patsiendist 16 olid II tüüpi bipolaarse depressiooniga, kuid eraldi analüüsi nende kohta läbi ei viidud (3. tase) (246).

Avatud uuringute andmed ja ühe kontrollitud uuringu *post-hoc* analüüs näitavad, et fluoksetiini monoterapia on ohutu ja efektiivne II tüüpi bipolaarse depressiooni lühiajalises ravis, maniat tekkimine oli üsna harv (3. tase) (631, 632). Esialgsetel avatud uuringute andmetel võib üsna ohutu ja efektiivne olla ka venlafaksiini monoterapia (3. tase) (633, 634). Kontrollitud uuringus nii I kui II tüüpi bipolaarse häire patsientidel oli aga mania tekkimine arvuliselt suurem venlafaksiiniga kui paroksetiiniga (253).

Kuigi võib oletada, et hüpomania tekkimise või tsüklite kiirenemise risk antidepressantidega on II tüüpi bipolaarse häire patsientidel väiksem (631, 635, 636), ei ole andmed järjekindlad (637-639). Antidepressandid võivad indutseerida ka segatüüpi sümptomeid, eriti agiteeritust, ärrituvust, mõtete kiirenemist ja tähelepanu hajuvust, kuid neid ei tunta alati ära (621, 640, 641). Mitmetes antidepressantide akuutravi monoterapia uuringutes on märgitud, et “agitatsioon” võib esineda, kuid ei ole lähemalt hinnatud hüpomania või segatüüpi sümptomeid (262, 631–634).

Kui II tüüpi bipolaarset häiret näha unipolaarse ja I tüüpi bipolaarse häire kontinuumis, siis on võimalik, et mõned patsiendid paranevad SSRI-de või teiste uuemate antidepressantide monoterapiaga ja teised mitte. Juhul, kui monoterapiat antidepressandiga kaalutakse, on tarvis võtta hoolikas varasem anamnees, märkides ära varasemate hüpomania episoodide tagajärjed, antidepressantidest indutseeritud seisundi halvenemised, II tüüpi bipolaarse häire diagnoosi püsivus ning I tüüpi bipolaarse häire perekonnaanamnees. Patsienti tuleb teavitada riskidest, õpetada avastama hüpomaniat, maniat, kiiresti vahelduvaid episoodide ja segatüüpi seisundit ning vastavalt jälgida.

Tõendid on küll puudulikud, kuid kliiniline konsensus toetab meeolelu stabiliseerijate kasutamist kombinatsioonis antidepressantidega II tüüpi bipolaarse depressiooni puhul ning antidepressandi monoterapia hoolikat kaalumist patsientide alamhulgas, mis on tõenäoliselt heterogeense grupi osa.

Teised preparaadid. Dopamiini agonistide rollile on vähene toetus. Pramipeksoolil täiendava ravimina liitiumile või valproaadile oli märgatav antidepressiivne toime II tüüpi bipolaarse depressiooni patsientidel väikeses uuringus (2. tase) (259). Ülevaate järgi olid pramipeksool ja ropinirool täiendavate ravimitena kasulikud ravile allumat II tüüpi bipolaarse depressiooni puhul (4. tase) (642).

Avatud uuringutes oli gabapentiini lisamisest kasu 30-55% patsientidest, kellest mõned olid II tüüpi bipolaarse häirega (3. tase) (643, 644). Samuti avatud uuringus oli topiramaat kasulik II tüüpi bipolaarse häire ravis, hea ravivastus püsis 12 nädalat kas hüpomania või depressiooniga patsientidel (645).

II tüüpi bipolaarse häire säilitusravi

II tüüpi bipolaarse häire veedavad depressioonisümptomeid tundes 37 korda rohkem päevi kui hüpomania sümptomeid kogedes (235). Seega on II tüüpi bipolaarse häire pikaajalises ravis rõhk depressioonepisoodide agressiivsel preventioonil. Andmed liitiumi, antikonvulsantide ja antidepressantide kohta on hinnatud tõenduse taseme järgi

(tabel 7.3) vastavalt kriteeriumidele (tabelid 1.1 ja 1.2). Uuringute vähesuse tõttu eraldi II tüüpi bipolaarse häire patsientidel, on ravisoovituste andmiseks vajalik kombineerida tõendid ja ekspertarvamused (tabel 7.4).

Esimene valik. Enamasti jätkavad patsiendid akuutse ravi skeemi järgi ning mõnedel on vajalik ravimite lisamine. On tõendeid liitiumi ja lamotrigiini efektiivsuse kohta II tüüpi bipolaarse häire säilitusravis.

Tabel 7.3. Tõenduse tase II tüüpi bipolaarse häire säilitusraviks

Ravi	Tõenduse tase
Liitium	2
Antikonvulsandid	
Valproaat	3
Lamotrigiin	2
Karbamasepiin	3
Gabapentiin	4
Atüüpilised antipsühhootikumid	
Risperidooni lisamine	3
Antidepressandid	
Fluoksetiin	3
Imipramiin	-2 (negatiivne)
Kombinatsioonteraapia	
Liitium + imipramiin	-2 (negatiivne)
Liitium + SSRI, venlafaksiin või bupropioon	4
EKR	4

SSRI = selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor; EKR = elekterkonvulsioonravi.

Tabel 7.4. Soovitused II tüüpi bipolaarse häire säilitusraviks

Esimene valik	Liitium, lamotrigiin
Teine valik	Valproaat, liitium/valproaat/atüüpiline antipsühhootikum + antidepressant, kombinatsioon kahest järgmisest: liitium, lamotrigiin, valproaat või atüüpiline antipsühhootikum
Kolmas valik	Karbamasepiin, atüüpiline antipsühhootikum, EKR
Ei ole soovitatud	Gabapentiin

EKR = elekterkonvulsioonravi.

Liitium. Liitiumi profülaktilist kasu II tüüpi bipolaarse häire patsientidel on korratud kolmes väikeses randomiseeritud uuringus (2. tase) (646-648), kuid ühest uuringust oli see kasu ebaselgem II tüüpi kui I tüüpi bipolaarse häire patsientidel (647); ühes uuringus oli vaid depressiivsete episoodide vähenemine statistiliselt oluline (646). Pikaajaliste jälgimiste andmed näitavad, et säilitusravist liitiumiga on II tüüpi bipolaarse häirega patsientidel kasu – neil esineb aastas oluliselt vähem episoodide ja nad on märgatavalt lühemat aega haiged kui enne liitiumravi alustamist (608, 627).

Lamotrigiin. Suures, kuus kuud kestnud randomiseeritud uuringus ei olnud olulist vahet lamotrigiinil ja platseebol aja osas, millal I ja II tüüpi kiiresti vahelduvate episoodidega bipolaarse häire patsiendid vajasisid ravi täiendamist (2. tase, negatiivne) (275). Oluliselt rohkem lamotrigiiniga ravitud II tüüpi häire patsiente oli kuue kuu pärast aga stabiilses seisus ning ägenemisi ei olnud esinenud (46% vs. platseebo 18%) (2. tase). Avatud uuringud toetavad samuti lamotrigiini lisamist II tüüpi bipolaarse häirega patsientide ravisse depressiivsete sümptomite preventsooniks (649, 650).

Teine valik

Valproaat. Valproaati on uuritud kiiresti vahelduvate episoodidega II tüüpi bipolaarse häire patsientide ning kaasuva piirialast tüüpi isiksusehäirega naispatsientide säilitusravis (336, 599). Valproaat ei vähendanud platseeboga võrreldes oluliselt depressiivseid sümptomeid ühes väikeses uuringus, kus II tüüpi bipolaarse häire naispatsientidel oli kaasuvana piirialast tüüpi isiksusehäire. Kurnatuse tulle oli suur aga vaid 11 patsiendil, kes kuue kuu pärast uuringusse alles olid jäänud (599). Kolmeaastases väikeses avatud uuringus oli valproaat efektiivne, vähendades episoodide esinemist II tüüpi kiiresti vahelduva bipolaarse häirega patsientidel (3. tase) (336).

Liitium või valproaat või atüüpiline antipsühhootikum + antidepressant. Liitium ja valproaat ja ka atüüpiline antipsühhootikum olansapiin on tõestatud toimega I tüüpi bipolaarse depressiooni ennetamises (vt. 5. osa) ning nagu antidepressantidel on definitsiooni järgi depressioonivastane toime, võib see kombinatsioon olla sobiv. Uuringus, kus võrreldi liitiumi, imipramiini, liitiumi koos imipramiiniga ja platseebot, leiti aga, et liitium ennetas depressiivseid relapse II tüüpi bipolaarse häire patsientidel efektiivselt, kuid imipramiinist kas üksi või koos liitiumiga ei olnud mingit kasu (2. tase, negatiivne) (648).

Kolmas valik.

Karbamasepiin. Suures ja hästi korraldatud randomiseeritud uuringus oli karbamasepiinil liitiumiga võrreldav profülaktiline 2,5 aasta jooksul, seda kas II tüüpi või teisiti täpsustamata bipolaarse häire patsientidel. Karbamasepiin tundus olevat isegi parem. See on vastupidine I tüüpi bipolaarse häire rühmale, kus liitium oli karbamasepiinist efektiivsem (3. tase) (300).

Atüüpilised antipsühhootikumid. Risperidoon kas üksi või koos meeolelu stabiliseerijatega kaitses II tüüpi bipolaarse häire patsiente hüpomania episoodide tekkimise eest kuus kuud kestnud avatud uuringus (3. tase) (304).

Antidepressandid. Varases prospektiivses uuringus, kus hinnati hüpomania esinemissagedust 230 korduva depressiooniga ja imipramiiniga ravitud patsiendil, oli 33 II tüüpi bipolaarse häire patsiendi hulgas hüpomania tekkimise sagedus sama (2,5%) mis unipolaarse depressiooni grupis, nii akuut- kui jätkuravi faasis, mis ehk peegeldab korduva unipolaarse depressiooni ja II tüüpi bipolaarse häire lähedast seost (651). Platseebo-kontrollitud uuringu II tüüpi bipolaarse häire valimi *post-hoc* analüüsil leiti, et

fluoksetiini monoterapia oli sama efektiivne nii II tüüpi bipolaarse kui unipolaarse depressiooni ravis (3. tase) (632). Fluoksetiini monoterapia oli sama moodi efektiivne 10 II tüüpi bipolaarse häire patsiendil 13-st 10 kuu jooksul või kauem (652). Imipramiin oli aga depressiivsete relapside ennetamisel ebaefektiivne uuringus, kus võrreldi liitiumit, imipramiini, nende kombinatsiooni ja platseebot (648).

Bupropiooni lisamine liitiumile ja/või levotüroksiinile II tüüpi kiiresti vahelduvate episoodidega bipolaarse häire patsientide ravis oli kuues haigusjuhus seotud olulise sümptomite taandumisega, mis püsis keskmiselt kaks aastat pideva ravi foonil (4. tase) (653).

EKR. Retrospektiivse andmete analüüsi järgi on EKR sama toimiv nii I kui II tüüpi bipolaarse häire patsientidel kui unipolaarse depressiooni korral, koos kiirema kliinilise paranemise ja väiksema ravivajadusega bipolaarsete valimis (4. tase) (654).

Kliinilised küsimused ja vastuolud

Kuidas eristada II tüüpi bipolaarset häiret piirialast tüüpi isiksusehäirest? Nende kahe häire vahel on oluline fenomenoloogiline kattumine. Kuna hüpomania nõutav kestus II tüüpi bipolaarse häire korral on lühendatud, on neid veelgi raskem eristada. Peale meeoleolu ebastabiilsuse esineb II tüüpi bipolaarse häire patsientidel aeg-ajalt impulsiivsust, riskeerivat käitumist, ainete kuritarvitamist, enesetapukatseid, ebastabiilseid inimsuhteid ja ebastabiilset töökarjääri, kui häire on ravimata (632). Hoolikas fenomenoloogia, arengu ja pikaajalise anamneesi uurimine koos perekonnaanamneesiga aitab siiski nende kahe vahel diferentseerida (tabel 7.5) (655). Kuigi esimene samm on ühe diagnoosi kinnitamine neist kahest, on teada, et need kaks seisundit võivad esineda koos, eriti kui varane tsüklotüümne temperament eelnes II tüüpi bipolaarse häire algusele (78, 656).

Tabel 7.5. Suhtelised erinevused II tüüpi bipolaarse häire ja piirialast tüüpi isiksusehäire vahel

II tüüpi bipolaarne häire	Piirialast tüüpi isiksusehäire
Algus teismeliseas või varastes 20ndates	Ei ole määratud algusaega
Märgatav, üheselt mõistetav põhimeeleolu muutus	Enamasti ei ole märgatav
Spontaansed tujumuutused	Tujumuutused vallandatud sisemiste või väliste sündmuste poolt
Tujumuutused võivad kesta kuid	Tujumuutused võivad kesta tunde, kõige enam ühe päeva
Eutüümsed, düsfoorilised, ärevad ja rõõmsad tujumuutused	Eutüümsed, düsfoorilised, ärevad ja vihased tujumuutused, kuid kõrgenenud meeoleolu on harva
Antidepressantide kasutamisega võib muutuda ärrituvaks	
Egodüstoonilised	Egosüntoonilised
Episoodiline impulsiivsus ja riskeeriv käitumine	Krooniline impulsiivsus ja riskeeriv käitumine

Söömishood ainult atüüpilise depressiooniepisoodi osa	Söömishood ei ole haruldased
Juhuslikud suitsiidikatsed, mis seotud depressiivsete episoodidega	Korduvad suitsidaalsed teod, mis seotud nii depressiooni kui sisemiste/välise vallandajatega
Enesevigastamine on harv	Enesevigastamine on sage
Kirjeldavad “masendunud tuju”	Kirjeldavad “tühjusetunnet”
Vähenenud unevajadus	Liiga “ärevad”, et magada
Mõtlemise kiirenemine on juhuslik ning seotud kõrgeenenud meeleolu või antidepressantidest tingitud segatüüpi seisundiga	Kiirenenud mõtted äreva sisuga ning seotud ärevusega
I või II tüüpi bipolaarne häire või korduv depressioon perekonnas	I või II tüüpi bipolaarne häire või korduv depressioon perekonnas puuduvad
Ebasoodsad arengutingimused vähem tõenäolised	Ebasoodsad arengutingimused rohkem tõenäolised
Hea ravivastus meeleolu stabiliseerijatele	Hea vastus dialektilisele käitumisteraapiale

Haigusjuht

George on 21 aastat vana tudeng, kes ilmus valvekliinikusse, kaevates depressiooni ja kohutavat väsimust. Ta ütleb, et ei tunne mingit soovi sõpradega suhelda, kuna on kogu aeg kurnatud. Ta veedab suure osa igast päevast voodis magades. Ta ütleb, et on sünninud palju rämpstoitu ning võtnud juurde u. 3 kg viimase kolme nädalaga. Ta mäletab, et oli väga masendunud, isegi suitsidaalne umbes aasta tagasi ja ütleb, et talle määratud antidepressant pani teda tundma “kogu aeg liiga hästi”. Sellest peale on ta kogunud sagedasi “tõuse ja langusi”, kuid tema depressioon ei ole olnud nii hull kui praegu. Ta ei ole kindel, mis preparaat see oli, kuid sooviks saada retsepti millelegi sarnasele. Küsitlusel tunnistab ta suitsiidimõtteid, kuid plaane ei ole praegu teinud. Perearst on mures olnud mõnede tema depressiooni ebatüüpiliste märkide, suitsiidimõtete ja tema kirjelduse pärast, et tunneb end antidepressantidega suurepäraselt, ning on suunanud ta Teie juurde.

15. Milline on teie kohene tegutsemine?
16. Milliseid küsimusi peate esitama?
17. Mis on teie raviplaan?

Kliiniline tegutsemine. Enne ravi määramist George´ile on oluline kindlaks teha, kas tal on unipolaarne või bipolaarne depressioon. Te uurite maniakaalsete või hüpomaniakaalsete sümptomite esinemise kohta. Ta mõnab, et on perioode, kus ta vajab vähe und ning on väga sõbralik; ta on nendel aegadel ka väga produktiivne ja ütleb, et “sellel ei ole mingeid negatiivseid külgi”. Perekonnaanamneesi uurimisel ütleb ta, et tema emal on olnud depressiooniepisoode, kui George oli noorem, kuid bipolaarset häiret ei ole esinenud. Te selgitate talle, et tal võib olla olnud hüpomania ja ka depressiooni episoodid ning palute tal tulla korduvale visiidile koos pereliikmega. George tuleb Teie kabinetti paar päeva hiljem koos oma tütarlapsena, kellega on suhtes olnud kaks aastat.

Ta on endiselt masenduses. Vestluse ajal tema ja ta tüdrukuga saab selgeks, et George on kogenud kolm-neli hüpomania episoodi viimasel aastal, mis on seotud pealetükkiva ja piinliku käitumise ja ka ebataavaliselt suurenenud seksuaaltungiga. Sagedamini on ta siiski masendunud. Lisaks on tema tüdruk tema emaga vesteldes avastanud, et ka emal on olnud hüpomania episoodide, mis taandusid alles siis, kui arst määras talle liitiumi. Te jagate George'ile teavet bipolaarse häire kohta ja räägite temaga tegevusplaanist, mis sisaldab pikaajalist ravi kas liitiumi või lamotrigiiniga ning kummagi strateegia riskidest ja kasudest. George on tõrges, loobumaks tema sõnul oma kõige produktiivsematest ja seltskondlikematest perioodidest. Te selgitate talle siiski ravimata meeleoluhäire episoodidega seotud ohtusid, k.a. kõrgeks tõenäosuseks suitsiidirisk ja tõenäosus veeta rohkem aega depressioonis kui hüpomaniast. George nõustub hakata võtma liitiumi. Järgmise paari nädalaga hakkavad osad sümptomid taanduma. Pärast kahte kuud liitiumravi ütleb George, et tunneb end palju stabiilsemana ja sooviks käesoleval ajal ravi jätkata.

8. osa. Ohutus ja jälgimine.

Uute patsientide meditsiiniline uurimine

Ideaaljuhul tuleks teha täielikud meditsiinilised ja põhilised laboriuuringud enne bipolaarse häire farmakoteraapia alustamist. Kui akuutne kliiniline situatsioon takistab kohest uurimist, tuleks uuringud teha esimesel võimalusel. Bipolaarse häire patsiente tuleks regulaarselt jälgida kaalutõusu ja ravimite kõrvaltoimete suhtes, k.a. ekstrapüramidaalsümptomid (EPS) ning naisi tuleks uurida polütsüstiliste munasarjade sündroomi (PCOS) suhtes.

Tabel 8.1. Esmased laboriuuringud bipolaarse häire patsientidele

Täisvere analüüs
Tühja kõhu veresuhkur
Tühja kõhu lipiidide profiil (üldkolesterool, vLDL, LDL, HDL, TG)
Trombotsüüdid
Elektrolüüdid
Maksaensüümid
Seerumi bilirubiin
Protrombiini aeg ja partsiaalse tromboplastiini aeg
Uriinianalüüs
Uriini toksikoloogia narkootilistele ainetele
Seerumi kreatiniin
24 tunni kreatiniini kliirens
Türeotropiin
EKG (>40 aastastel või kui näidustatud)
Rasedustest (kui oluline)
Prolaktiin

HDL = suure tihedusega lipoproteiinid; LDL = väikese tihedusega lipoproteiinid; TG = triglütseriidid; vLDL = väga väikese tihedusega lipoproteiinid

Laboriuuringud. Tabelis 8.1 näidatud laboriuuringud tuleks teha ravi alguses. Uuringuandmete järgi ei ole vaja regulaarselt teha kliinilise vere analüüse ja maksafunktsiooni teste (658, 659). Neid uuringud tuleks korrata u. neli nädalat pärast ravi alustamist ning iga 3-6 järel edaspidi. Alla 10-aastased lapsed, eakad patsiendid, kehaliselt haiged ja rohkem kui ühte ravimit saavad patsiendid vajavad aga lähemat jälgimist. Kliinilised sümptomid ja märgid hematoloogilistest, maksafunktsiooni, südame-veresoonkonna ja neuroloogilistest häiretest on uuringute kavandamise või ajastamise jaoks ja vastuabinõude rakendamiseks väärtuslikud. Liitiumi säilitusravi ajal tuleb igal aastal hinnata kilpnäärme- ja neerufunktsiooni.

Ravimite kontsentratsioonide jälgimine vereseerumis

Ravimite kontsentratsiooni tuleb regulaarselt jälgida, kui patsient saab liitiumi või valproaati, eriti kui ravijärgimus on probleemiks. Eesmärgiks on saavutada liitiumi tase 0,8-1,1 mmol/l ning valproaadi tase 400-700 µmol/l (ligikaudu 57,7-101 µg/ml). Seerumitase tuleks määrata madalamas punktis (u. 12 tundi pärast viimast doosi). Liitiumi kontsentratsioon tuleks määrata umbes viis päeva, valproaadi tase 3-5 päeva pärast viimast annuse tiitrimist. Tavaline praktika on saavutada terapeutiline vahemik kahel järjestikusel määramisel akuutse faasi ravis. Pärast seda tuleks tase määrata iga 3-6 järel, kui kliiniline situatsioon ei nõua muud. Kui patsient saab karbamasepiini või mõnd muud maksaensüümide indutseerijat, võib olla vajalik jälgida risperidooni või teiste psühhofarmakonide taset, kindlustamaks, et ravimi tõhusus ei halvene madalama kontsentratsiooni tõttu veres.

Bipolaarse häire farmakoteraapia ohutus ja talutavus

Kaalutõus. Kaalutõus ja ülekaal on bipolaarse häire patsientidel sagedased ning näivad olevat seotud nii patsiendi- kui ravipoolsete teguritega (660). Kaalutõusu peavad patsiendid kõigist kõrvaltoimetest enim kannatusi tekitavaks (661, 662) ja seetõttu põhjustab sageli ravijärgimuse puudumist. Paljud hetkel bipolaarse häire ravis kasutatavad preparaadid tekitavad mõningase kaalutõusu.

Liitium on seotud keskmise kaalutõusuga 0,7-2,4 kg 12 ravinädalaga (121, 228) ja kaalutõusu ulatus tõuseb pikema raviga (663). Võrdlusuuringus oli kaalutõusu sagedus valproaadiga (21%) oluliselt suurem kui platseeboga (7%) (298). Kaalutõus oli sagedasem ka liitiumiga (13%), kuid see ei olnud platseeboga võrreldes statistiliselt oluline.

Kaalutõus näib esinevat mingil määral kõikide atüüpiliste antipsühhootikumidega, kuid suuremas ulatuses klosapiini ja olansapiiniga (533, 664, 665). 47 nädalase jälgimise ajal oli kaalutõus oluliselt suurem olansapiiniga (2,8 kg) võrreldes valproaadiga (1,2 kg) (231). Kaalutõus ei paista olevat suureks probleemiks lamotrigiini või karbamasepiiniga.

Seedetrakti sümptomid. Iiveldus, oksendamise ja kõhulahtisus on liitiumil ja valproaadil sagedased, esinedes u. 35-45% patsientidest (122, 298). Divalproeks on aga oluliselt paremini talutav kui valproehape ning määramisel eelistatav (666). Seedetrakti kõrvaltoimed võivad olla liitiumil tavalised, kui seda esimest korda määrata või kui annust kiiresti tõsta (667). Aeglase annuse tiitrimise, liitiumi manustamisega koos

toiduga ja pikendatud vabanemisega ravimvormide kasutamisega võib iiveldust vähendada (17, 668).

Nefrotoksilisus. Liitiumit on seostatud mitme sümptomaatilise neere haarava seisundiga, k.a. diabetes insipidus, nefrootiline sündroom ja neerupuudulikkus (220). Polüuuria esineb hinnangute järgi kuni 20% patsientidest. U. 30% liitiumiga ravitud patsientidest kogevad liitiumimürgistuse episoodi, mis võib viia glomerulaarfiltratsiooni kiiruse languseni. Plasma kõrgema liitiumitasemega on seostatud neerufunktsiooni langust, kooskasutatavaid ravimeid, somaatilisi haigusi ja pigem vanust, mitte liitiumravi pikkust (669). Üldiselt on minimaalselt tõendeid, et enamik patsiente on ohustatud progressiivsest neerupuudulikkusest, kuid plasma kreatiniini taset tuleks liitiumravi saavatel patsientidel mõõta vähemalt kord aastas (220).

Hematoloogilised kõrvaltoimed. Annusest sõltuvad maksa- ja hematoloogilised kõrvaltoimed esinevad antikonvulsantidel (670, 671). Leukopeeniat on esinenud esimese kolme karbamasepiini ravikuu jooksul u. 12% lastest ja 7% täiskasvanutest (670). Ühes uuringus oli leukopeenia esinemissagedus karbamasepiiniga viis korda kõrgem kui valproaadiga (672). Vere vormelementide muutuste esinemine ei erinenud aga suures uuringus karbamasepiini, fenütoiini või valproaadiga ravi saanutel (671). Leukopeenia on üldiselt karbamasepiini annuse vähendamisel või ravi katkestamisel pöörduv (670, 672). Kiiresti arenev luuüdi supressioon ülitundlikkuse tulemusena võib karbamasepiini puhul samuti esineda. Vererakkude häirete esinemise oht tõuseb vanusega, olles kaks kuni neli korda suurem vanematel patsientidel (671, 673).

Suures analüüsis 122 562 patsiendi kohta pandi muutused leukotsüütide arvus, mis ilmselt või kindlasti olid ravimist tingitud, enamasti klosapiini (0,18% patsientidest), karbamasepiini (0,14%) ja peratsiini (0,09%) arvele (674). Uuemaid atüüpilisi antipsühhootikume saavatest patsientidel esines tõenäoliselt või kindlasti ravimist tingitud neutropeeniat vaid viiel olansapiini ja ühel risperidooni saaval patsiendil. Hematoloogiliste muutuste esinemissagedus antidepressantraviga on palju madalam (u. 0,01%)

Turustamisjärgsete andmete analüüs näitas, et klosapiinil ja remoksipriidil on vereloomehäirete riskid suurimad; nendele järgnesid fenotiasiini derivaadid tioridasiin ja kloorpromasiin. Kõikidel patsientidel, kel alustatakse ravi klosapiiniga, tuleks enne määrata vere vormelementide analüüs ning võtta nad jälgimisprogrammi, mis nõuab hematoloogiliste parameetrite jälgimist igal nädalal või teisel. Haloperidoolil, pimosiidil, sulpiiriidil ja risperidoonil ei leitud tõendeid suurenenud riskist (675).

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed. Klosapiini, olansapiini, kvetiapiini, risperidooni, haloperidooli ja tioridasiini võrdluses pikenes QT-intervall (QTc) mõnevõrra kõikide preparaatidega, kuid vaid tioridasiin pikendas Qt intervalli ≥ 75 ms ja vaid ziprasidoon ja tioridasiin pikendasid QTc-d ≥ 60 ms (767, 677). Liigselt pikenenud QT aja >456 ms suurem risk on seotud vanusega üle 65 eluaasta, TCA-de, tioridasiini, droperidooli ja antipsühhootikumi kõrge doosiga (678). Qt dispersiooni häire või T-sakkide muutused ei ole antipsühhootikumidega oluliselt seotud, kuid on seotud liitiumraviga (678). Pea 60% vanematest patsientidest, kes said liitiumi säilitusravi, esines EKG-s kõrvalekaldeid (525).

Endokriinsed kõrvaltoimed. Säilitusravi liitiumiga tõstab hüpötüreoidismi ohtu, mis on omakorda seotud afektiivsete episoodide suurenunud riski, kiiresti vahelduvate episoodide ning raskemate depressioonidega mõne uuringu järgi (216, 679). Üle 30% vanematest patsientidest liitiumi säilitusravil vajasis türoksiini asendusravi või oli neil türeotropiini tase kõrgenenud (526). Liitiumravi ajal soovitatakse kilpnäärmefunktsiooniregulaarselt jälgida.

Tõendid viitavad polütsüstiliste munasarjade (PCOS) riskile valproaadi kasutamisel, kuid see info põhineb peamiselt epilepsiapatsientide seast, mis iseenesest on seotud PCOS kõrgema esinemissagedusega. Väikses avatud uuringus bipolaarse häirega naistel oli valproaat seotud menstruaatsioonihäirete ja biokeemiliselt kindlaks tehtud hüperandrogenismi suurema sagedusega võrreldes liitiumiga (680). Teises väikses uuringus teatasid 100% liitiumiga ja 60% valproaadiga ravitud naistest mingit sorti menstruaatsioonihäiretest, mis mõnel juhul olid eelnenud bipolaarse häire diagnoosimisele; PCOS laadseid muutusi aga valproaati või liitiumi saavatel naistel ei nähtud (681).

Kognitiivsed häired. Kuigi patsiendid põhjendavad liitiumravi katkestamist sageli mäluhäiretega (45), on tõendid negatiivsest toimest mälule nõrgad (284). Kui ravivabadel, karbamasepiiniga ravitud ja liitiumiga ravitud bipolaarse häire patsientidel hinnati kognitiivset funktsiooni, ei leitud olulisi erinevusi tähelepanu, keskendumisvõime, silma-käe koostöö või mälu osas üheski rühmas kolmest, võrrelduna mitte-bipolaarse kontrollgrupiga (682). Teised andmed on viidanud motoorse kiiruse alanemisele ja ehk kergetele mäluhäiretele liitiumteraapiaga (683, 684). Need liitiumi mõjud võivad olla seotud ka kliinilise või subkliinilise hüpötüreoidismiga (685, 686). Annuse vähendamine või asendamine valproaadiga võib aidata kognitiivseid häireid vähendada (17, 687).

Lamotrigiinil ja gabapentiinil paistavad olevat head kognitiivsete kõrvaltoimete profiilid, kuid topiramaat võib põhjustada kognitiivse funktsiooni halvenemist, eriti kui annus on kiiresti tõstetud (688).

Atüüpilistel antipsühhootikumidel on hästi dokumenteeritud kasulik toime skisofreeniapatsientide kognitiivsele funktsioonile (284). Esialgsed andmed viitavad kognitiivse võimekuse mõõtmistulemuste paranemisele risperidooni ja olansapiiniga ravitud bipolaarse häirega patsientidel (284, 689, 690).

Sedatsioon. Valproaadil ja gabapentiinil on sedatiivseid toimeid, kuid lamotrigiin näib sedatsiooni põhjustavat harvem (691). Valproaati võtavad patsiendid tunnevad sedatiivset toimet tõenäolisemalt kui liitiumravi saavad (692). Atüüpilised antipsühhootikumid on seotud sedatsiooniga 30-50% patsientidest võrreldes platseebo 8-13% (127, 128, 132, 134, 140) ning valproaadi 21-29%-ga (124, 125). Atüüpilistest antipsühhootikumide seas põhjustavad kvetiapiin, klosapiin ja olansapiin rohkem sedatsiooni kui ziprasidoon, risperidoon või aripiprasool.

Neuroloogilised kõrvaltoimed, k.a. ekstrapüramidaalsümptomid (EPS). Ligikaudu 10-18% liitiumi (121, 145, 693, 694) ja 10-15% valproaati saavatest patsientidest esineb treemorit (145, 695). Treemorit võib vähendada ravimiannuse alandamise ja pikendatud

vabanemisega ravimvormide kasutamisega (279, 696, 697). Konventsionaalsed, eriti kõrge potentsiaaliga antipsühhootikumid on sageli seotud ekstrapüramidaalnähtudega (698), kuid atüüpilistel on EPS esinemissagedus palju madalam, võrreldav enamikes uuringutes platseeboga (533, 699). EPS esinemine on annusest sõltuv risperidoonil: kõrged doosid (nt. 4 mg või rohkem) põhjustavad neid rohkem.

Nahanähud. Esimesed kliinilised kogemused lamotrigiiniga näitasid kergemate löövete esinemist 10% ning raskete löövete nagu toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevens-Johnsoni sündroom 0,3-1% patsientidest (352, 360). Samaaegne valproaadi manustamine ja annuse kiire tõstmine suurendavad nahalöövete ohtu (352, 354, 700, 701). Soovitatud algannuse alandamisega 25 mg-ni ning järgides aeglast annuse tõstmise skeemi (25 mg kaupa nädalas), võib raske nahalööbe risk olla nii madal kui 1/5000 (353). Lamotrigiini saavaid patsiente tuleks nendest ohtudest teavitada ning paluda neil nahalööbe esinemisel kohe arstiga ühendust võtta; ravi tuleb tõsiste nahanähtude esinemisel katkestada.

Valproaat ja karbamasepiin on seotud nahalööbe ja Stevens-Johnsoni sündroomi suurema riskiga, põhiliselt esimese kaheksa ravinädala jooksul (389). Juhtkontrolluuringus oli Stevens-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi suhteline risk karbamasepiini kasutajatel 25 ning valproehappe tarvitajatel 24 (valproehappe andmed olid saadud neljast juhtumist, milles kõigis kasutati ka teisi nimetatud kõrvaltoimetega seotud ravimeid), võrrelduna neid ravimeid mitte kasutanud kontrollidega (389). Liitium võib olla seotud raske ravimresistentse pustulaarse akne tekkimisega, mis taandub ainult ravi lõpetamisega (702).

Hüperglükeemia ja 2. tüüpi diabeet. Teated diabeedi suuremast esinemissagedusest atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel on pannud USA raviameti FDA nõudma ravimitootjatelt, et nad hoiataksid hüperglükeemia ja suhkurtõve suurema riski eest ravimeid tarvitavatel patsientidel. Bipolaarse häire patsientidel näib olevat kõrgem risk hüperglükeemia ja 2. tüüpi diabeedi tekkimiseks kui üldpopulatsioonis (498). Seda riski komplitseerivad atüüpilised antipsühhootikumid veelgi võrreldes konventsionaalsetega (703-707). Risk võib olla suurem klosapiini ja olansapiiniga, kuid kindlaid prospektiivseid andmeid ei ole saadaval. Kuigi suur osa riskist võib olla seotud kaalutõusuga, tekib mõnedel atüüpilisi antipsühhootikume võtvatel isikutel 2. tüüpi diabeet ka mõõdetava kaalutõusuta (708).

Atüüpiliste antipsühhootikumide tooteinfos soovitatakse olemasoleva diabeediga patsiente jälgida regulaarselt glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes ning suhkurtõve riskifaktoritega (nt. ülekaal, diabeet perekonnaanamneesis) patsientidel mõõta tühja kõhu veresuhkru taset enne ravi ning regulaarselt ravi ajal. Kõikidel atüüpilisi antipsühhootikume saavatel patsientidel tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomeid, k.a. polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus; nende esinemisel tuleb määrata tühja kõhu veresuhkur, võimalusel lõpetada ravi ning vajadusel alustada diabeediraviga.

Düslipideemia. Suur osa andmetest atüüpiliste antipsühhootikumide mõjust lipiidide ainevahetuse näitajatele on saadud retrospektiivsetest skisofreeniapatsientide kohortuuringutest. Uuringute järgi tõuseb lipiidide tase veres olansapiiniga oluliselt rohkem kui risperidooniga (709, 710). Olansapiin oli seotud ligi viiekordse hüperlipideemia riski tõusuga võrreldes patsientidega, kes antipsühhootikume ei olnud

saanud ning üle kolmekordse tõusuga võrreldes konventsionaalseid antipsühhootikume saanutega (710). Teatatud on u. 40 protsendisest triglütseriidide taseme tõusust nelja kuu pikkuse olansapiinraviga (711, 712). 47-nädalases kontrollitud uuringus tõusis kolesteroolitase oluliselt rohkem olansapiini kui valproaadiga, kuid olulist erinevust hüperkolesteroleemia tekkimises ei olnud (231). Randomiseeritud skisofreeniapatsientide uuringutes tõstis ravi olansapiiniga üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli taset ning ziprasidoon langetas neid oluliselt (713). Hüpertriglütserideemia sagedus oli samuti olansapiiniga kõrgem kui ziprasidooniga (714). Väikestest kolesterooli- ja triglütseriidide tasemetest tõusust on teatatud kvetiapiinil (715). Lipiidide taset tuleks jälgida ning vajadusel määrata sobiv lipiidelangetav ravi.

Eakate käitumisprobleemidega patsientide suremus

Suremuse tõusust bipolaarse häire patsientide ravimisel atüüpiliste antipsühhootikumidega ei ole teateid. FDA on hiljuti aga avaldanud nn. "*black box*" hoiatuse suremuse tõusust eakate dementsete ravimisel nende ravimitega. FDA hinnang põhines meta-analüüsil 5016 eaka dementses patsiendi kohta, keda raviti aripiprasooli, olansapiini, kvetiapiini või risperidooniga. Hoiatus hõlmas siiski ka teisi atüüpilisi, nagu ziprasidoon ja klosapiin. FDA ütles ka, et suurem osa surmajuhtumitest (30 päeva riskimäärade suhe [*hazard ratio*] 1,7) oli seotud kõrvaltoimetena tekkinud südame-veresoonkonna haigestumiste ja infektsioonidega (pneumoonia). Kuigi andmed on piiratud, oli FDA seisukoht, et tüüpilistel antipsühhootikumidel on sarnane risk ja et nad analüüsivad seda parasjagu. Suremuse tõusu patofüsioloogiline mehhanism ei olnud kindlaks tehtud (FDA, 11. aprill 2005).