

Мај 2020



# Терапија на биполарно афективно растројство

Проф др Ненси Манушева

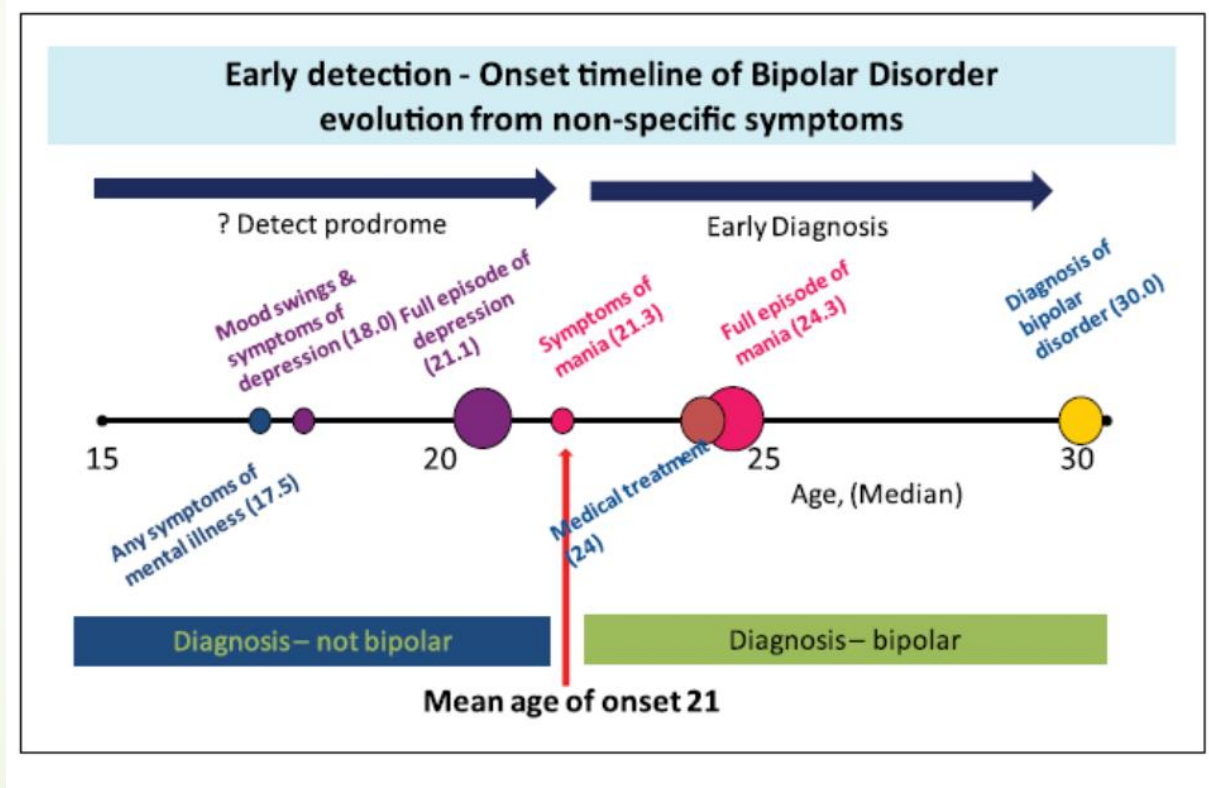


# Вовед

- ▶ Биполарно афективно растројство (БАР) е често и онеспособувачко ментално растројство со сигнификантен морбидитет и морталитет
- ▶ Често се манифестира во касна адолесценција и млада возраст (просечна возраст на почеток на зоболување е околу 25 години)
- ▶ Често е непрепознаено што доведува до пролонгирање на почеток на третманот (Longer delay to treatment)
- ▶ Квалитет на живот (Quality of life) е редуциран и кај симптоматските и кај асимптоматските пациенти

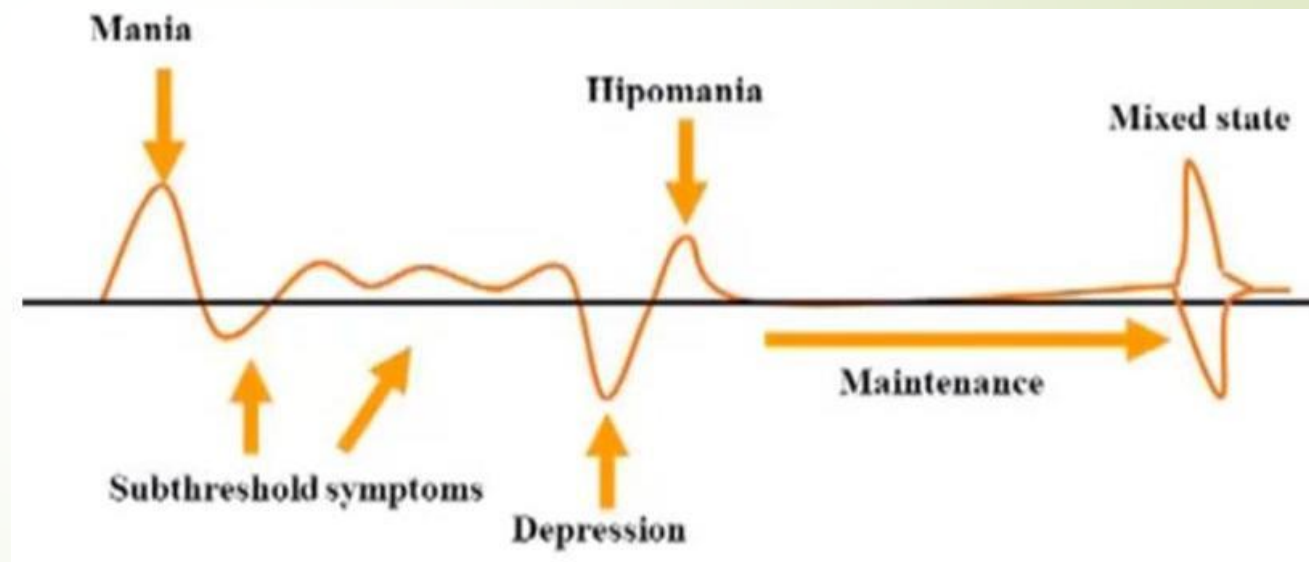
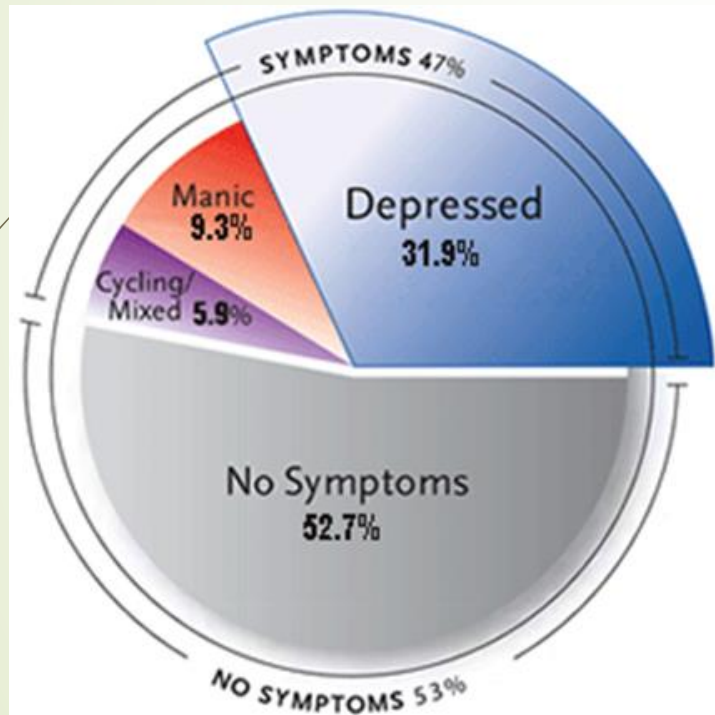
Yatham et al.2018

# Проблем со рана детекција на БАР



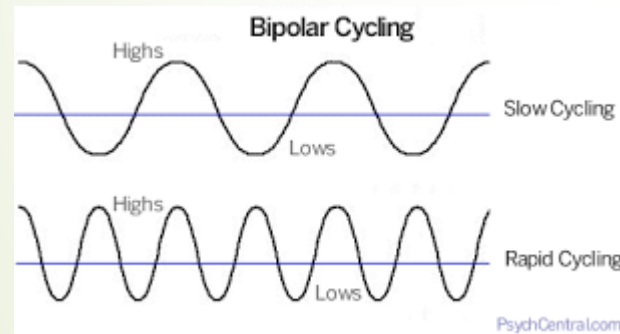
# Тек на БАР

-МУЛТИДИМЕНЗИОНАЛЕН



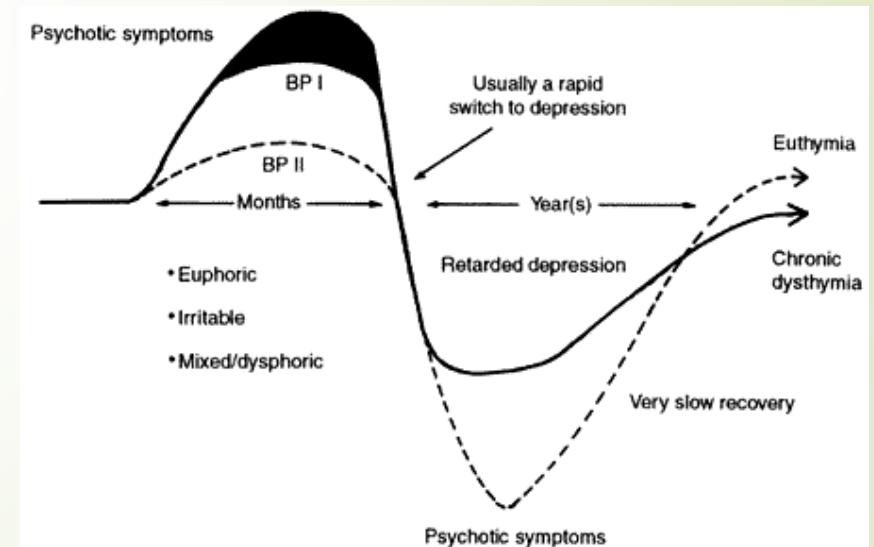
# DSM-V спецификатори

- Спецификатор за мешани особини
- За брза измена на фазите



Goodwin et 2017

- Предоминантна поларност – не е дадена како спецификатор но е релевантна за терапија

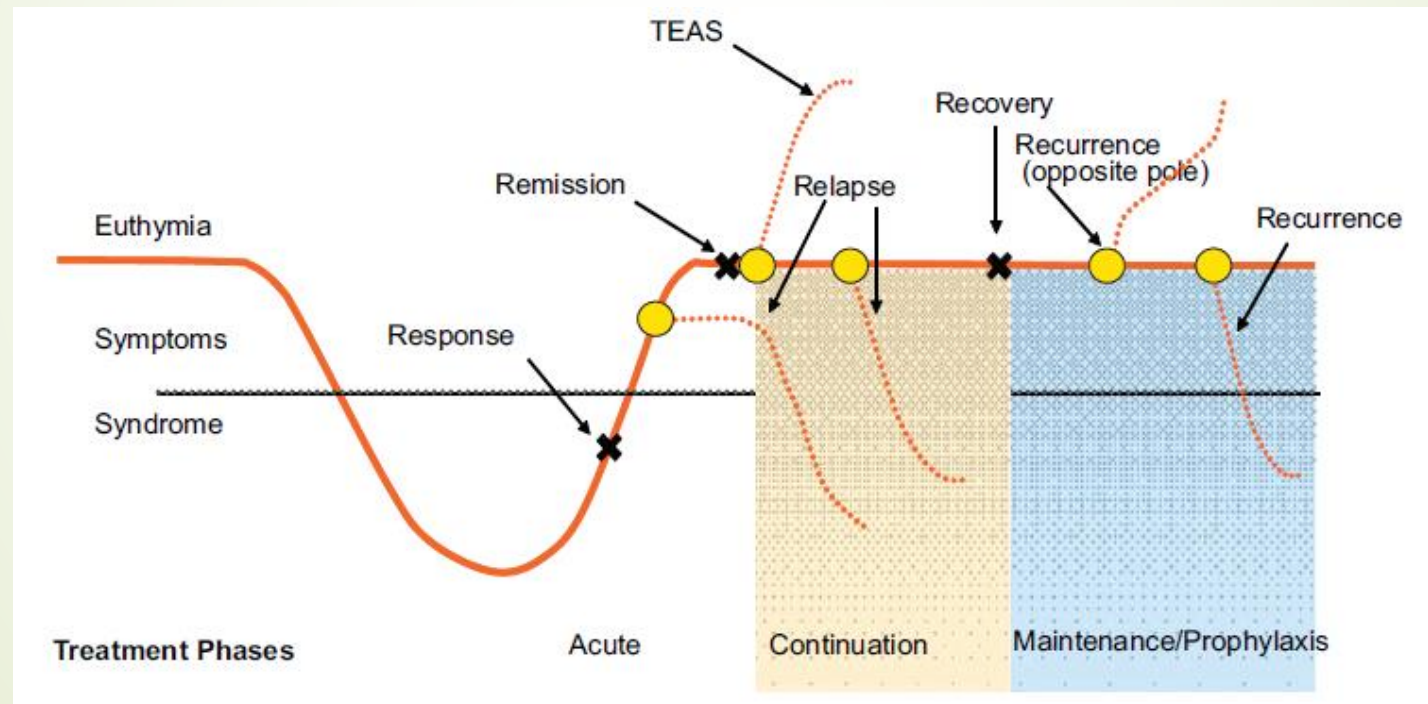


# Зошто е комплициран третманот на БАР



- Третман на акутни депресивни епизоди
- Третман на акутни манични епизоди
- Третман на одржување (стабилизација) на БАР –(long term)
- Третман на мешани епизоди

# Различни фази во третман на БАР





# Различни фази во третман на БАР

- ▶ Во акутна фаза да се постигне тераписки ефект (брза контрола на симптомите) и ремисија без да се дозволи спречување на релапс на епизодата
- ▶ Во фазата на одржување да се одржи ремисија без да се дозволи релапс или премин во спротивна фаза (TEAS)
- ▶ Во фаза на одржување (профилакса) да се спречи повторно појавување на епизоди од било кој поларитет



# Алгоритам за индикација за терапија на одржување/профилакса



# СТАБИЛИЗАТОРИ НА РАСПОЛОЖЕНИЕ

- Упатствата и нашите искуства од клиничката пракса укажуваат дека примената на **стабилизаторите на расположението** е неминовна во профилакса и терапија на нарушувања на расположението
  
- Психостабилизатори:
  1. **Lithium**
  2. **Valproate**
  3. **Carbamazepine**
  4. **Lamotrigine**
  5. **SGA (Quetiapine, Olanzapine, Risperidone)**

Lamotrigine е поефикасен во депресивни фази, за разлика од другите психостабилизатори кои се ефикасни во манични и хипоманични фази

# Актуелности во терапијата на БАР според современите упатства

МЗД на  
РМ



WFSBP

BAP  
British Association for  
Psychopharmacology

BAP Guidelines



CANMAT

NICE  
guideline

# Упатство според МЗД на РМ

- <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2015/08/Bipolarno-rastrojstvo.pdf>

Дадени се следните препораки

- За третман на манија и хипоманија, и третман на мешани епизоди (ист како за манични епизоди и дека антидепресиви може да ја влошат состојбата)
- Третман на биполарна депресија
- Терапија на одржување

МЗД  
на РМ

# Третман на манична/мешана епизода

Лек	Доза
Lithium	концентрации од 0.80-1.20 mmol/L
Valproate	450 - 900 $\mu$ mol/L
Carbamazepine	400 - 1600 мг/дневно
Aripiprazol	15 - 30 мг/дневно
Asenapine	10 - 20 мг/дневно
Haloperidol	2 - 15 мг/дневно
Quetiapine	300- 800 мг/дневно
Olanzapine	5 - 20 мг/дневно
Risperidone	1 - 6 мг/дневно
Ziprasidone	80 - 120 мг/дневно
Стабилизатори на расположението и атипични антипсихотици во комбинација	
ЕКТ (кај медикаментозно резистентни или психотични случаи)	

# Третман на депресивна епизода

Лек	Доза
Quetiapine	300- 600 мг/дневно
Lamotrigine	50 - 200 мг/дневно
Lithium	концентрации од 0.80-1.20 mmol/L
Valproate	450 - 600 $\mu$ mol/L
Olanzapine+Fluoxetine	5+20 до 10+40 мг/дневно
<b>Антидепресиви (само во комбинација со стабилизатори на расположението; постепено да се прекинуваат кога ќе се постигне ремисија)</b>	
<b>Електроконвулзивна терапија (ЕКТ)</b>	

# Терапија на одржување

Лек	Доза
Lithium	концентрации од 0.60-0.80 mmol/L
Valproate	450 - 900 $\mu$ mol/L
Carbamazepine	400 - 1600 мг/ дневно
Lamotrigine (не како монотерапија кај тип 1)	50 - 400 мг/дневно
Aripiprazol	15 - 30 мг/дневно
Quetiapine	300- 600 мг/дневно
Olanzapine	5 - 20 мг/дневно
депо risperidone	25 - 50 мг/секои две седмици
Горните лекови во комбинација	



# World Federation of Societies of Biological Psychiatry

(Светска федерација на здруженија на биолошка психијатрија)



<https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>





# Упатства кај БАР според WFSBP

- ▶ Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder (2017)
- ▶ Maintenance treatment of bipolar disorders (2013)
- ▶ Acute bipolar depression (2010)
- ▶ Treatment of acute mania (2009)

# WFSBP –депресија кај БАР

Табела 1. Терапија за акутна депресија при БАР со категорија на доказ и со степен на препорака (адаптирано од Grunze et al. 2010)

Лек	Категорија на доказ	Степен на препорака	Опсег на дози
<b>Монотерапија</b>			
Quetiapine	A	1	300 – 600 mg
Fluoxetine	B	3	20 – 50 mg
Lamotrigine	B	3	50 – 200 mg
Olanzapine	B	3	5 – 20 mg
Valproate	B	3	серумско ниво 70 – 90 mg/l
Carbamazepine	D	5	600 – 1200 mg
Lithium	D	5	600 – 1200 mg (серумско ниво 0,8 – 1,3 mEq/l)
Paroxetine	E	/	
<b>Комбинирана терапија</b>			
Olanzapine + fluoxetine	B	3	OLZ (6 – 12 mg) + FLU (25 – 50 mg)
Lamotrigine + lithium	B	3	Lamotrigine (до 200 mg/den)
Sertraline + lithium или valproate	C1	4	Sertraline 50 – 200 mg
Venlafaxine + lithium или valproate	C1	4	Venlafaxine (до 375 mg)
Депривација на сон со тековна терапија	C1	4	
ECT + тековна терапија	C1	4	

## Категорија на доказ

- A – Целосен доказ од контролирани студии.
- B – Лимитиран позитивен доказ од контролирани студии.
- C – Доказ од неконтролирани студии или прикази на случај/експертски мислења.
- C1 – Неконтролирани студии.
- C2 – Прикази на случај.
- D – Неконзистентни резултати.
- E – Негативен доказ.

## Степен на препорака

- 1 – Категорија на доказ A и добар однос ризик – корист.
- 2 – Категорија на доказ A и умерен однос ризик – корист.
- 3 – Категорија на доказ B.
- 4 – Категорија на доказ C.
- 5 – Категорија на доказ D.

# Третман на акутна манична епизода

ЛЕК	Категорија на доказ Category of evidence (CE)	Степен на препорака Recommendation grade (RG)	Типична шрешпрачана дневна доза за возрасни Typically recommended daily dose for adults
Aripiprazole	A	1	15-30mg
Amisulpiride	C1	4	400-800mg
Carbamazepine	A	2	600-1200mg
Clonazepam	C1	4	2-8mg
Haloperidol	A	2	5-20mg
Lithium	A	2 <sup>1</sup>	600-1200mg
Lorazepam	C1	4	4-8mg
Lamotrigine	E	-	50-200mg
Olanzapine	A	2	10-20mg <sup>2</sup>
Oxcarbazepine	C1	4	900-1800mg
Quetiapine	A	2	400-800mg
Risperidone	A	1	2-6mg
Topiramate	E	-	200-600mg
Valproate	A	1 <sup>3</sup>	1200-3000mg
Chlorpromazine	B	3	300-1000mg
ECT	C1	4	refraktorna manija
rTMS	E	-	

Grunze et al. 2009

# Терапија на одржување – степени на препорака

Table VIII. Overall Recommendation Grades for long-term treatment.

Agent	RG	Mainly based on:
Amisulpride	4	CE “C” in PNES for “mania” and “any episode”
Antidepressants	3	CE “B” in PNES for “depression”
Aripiprazole	1	CE “A” in PES for “mania” and “any episode”
Asenapine	4	CE “C” in PES for “mania”
Carbamazepine	4	CE “C” in PNES for “any episode”
Clozapine	4	CE “C” in PRC for “any episode” CE “C” in PNES for “any episode”
Gabapentin	4	CE “C” in PNES for “any episode”
Lamotrigine	1	CE “A” in PES for “depression” and “any episode”
Lithium	1	CE “A” in PNES for “mania” and “any episode” CE “B” in PES for “any episode, “mania” and “depression”
Olanzapine	2	CE “A” in PES for “mania” and “any episode” CE “B” in PES for “depression” and in PNES for “depression” , “mania” and “any episode” Downgraded because of safety issues (weight gain and metabolic issues)
Oxcarbazepine	4	CE “C” in PNES for “any episode” and “depression”
Paliperidone	3	CE “B” in PES for “mania” and “any episode”
Phenytoin	4	CE “C” in PNES for “any episode”
Quetiapine	1	CE “A” in PES for “mania” , “depression” and “any episode” CE “C” in PRC
Risperidone	2	CE “A” in PES for “mania” CE “B” in PRC for “any episode” Downgraded because of safety issues (weight gain and prolactin related AE)
Topiramate	4	CE “C” in PRC for “any episode”
Typical AP	Ø	Insufficient (negative) evidence, Issues with long-term safety
Valproate	3	CE “B” in PNES for “depression”
Ziprasidone	3	CE “B” for combination treatment in PES for “mania” and any episode”
Omega 3 fatty acids	4	CE of “C” for PNES
ECT	4	CE “C” in PES and PRC for “any episode”

Grunze et al. 2013

# Терапија на мешани епизоди кај БАР

- Маничните симптоми кај мешаните состојби кај БАР добро реагираат на повеќе атипични антипсихотици, најдобар степен на доказ е за оланзапин.
- За депресивните симптоми пак додавање на ziprasidone на постоечкиот третман е од корист.
- Освен оланзапин и кветиапин во третман на превенција на рекурентност треба да се користат валпроат и литиум.
- Базирано на докази – употреба на антидепресиви во акутната фаза или терапија на одржување кај мешани епизоди или за превенција на мешани епизоди не се препорачува и може да биде опасна.



# Британско здружение за психофармакотерапија



[https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP\\_Guidelines-Bipolar.pdf](https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf)

Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder:

Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology 2016

# Долготраен третман на БАР

- Размислете за литиум како прва линија за пациенти кои се придржуваат на терапија
- Ако литиум не е ефикасен размисли за комбиниран третман (ако доминира депресија додај ламотригин, кветиапин или лурасидон, ако преодминира манија додади валпроат или допамински антагонист/парцијален агонист
- Ако литиум слабо се поднесува или е непогоден, размисли за други опции: валпроат, допамински антагонист/парцијален агонист
- Размислете за ламотригин како монотерапија кај биполарно растројство тип 2 кога депресијата е главно растројство
- Размислете за стратегија на долготраен третман кога пациентот ќе се опорави

# Терапија на биполарна депресија

- Монотерапија: кветиапин, лурасидон или оланзапин
- Размислете за почетен третман со ламотригин ... обично како додаток на лекови кои превенираат рекурентност на манија
- Размислете за антидепресив заедно со анти-маничен лек кај БАР тип 1
- Размисли за ЕКТ кај тешка или рефракторна депресија
- Размисли за стратегија на долготраен третман кога ќе се опорави пациентот
- Дополнително размисли за когнитивно- бихејвиорална или семејна терапија – како дополнителен третман а **не како примарна опција за третман**



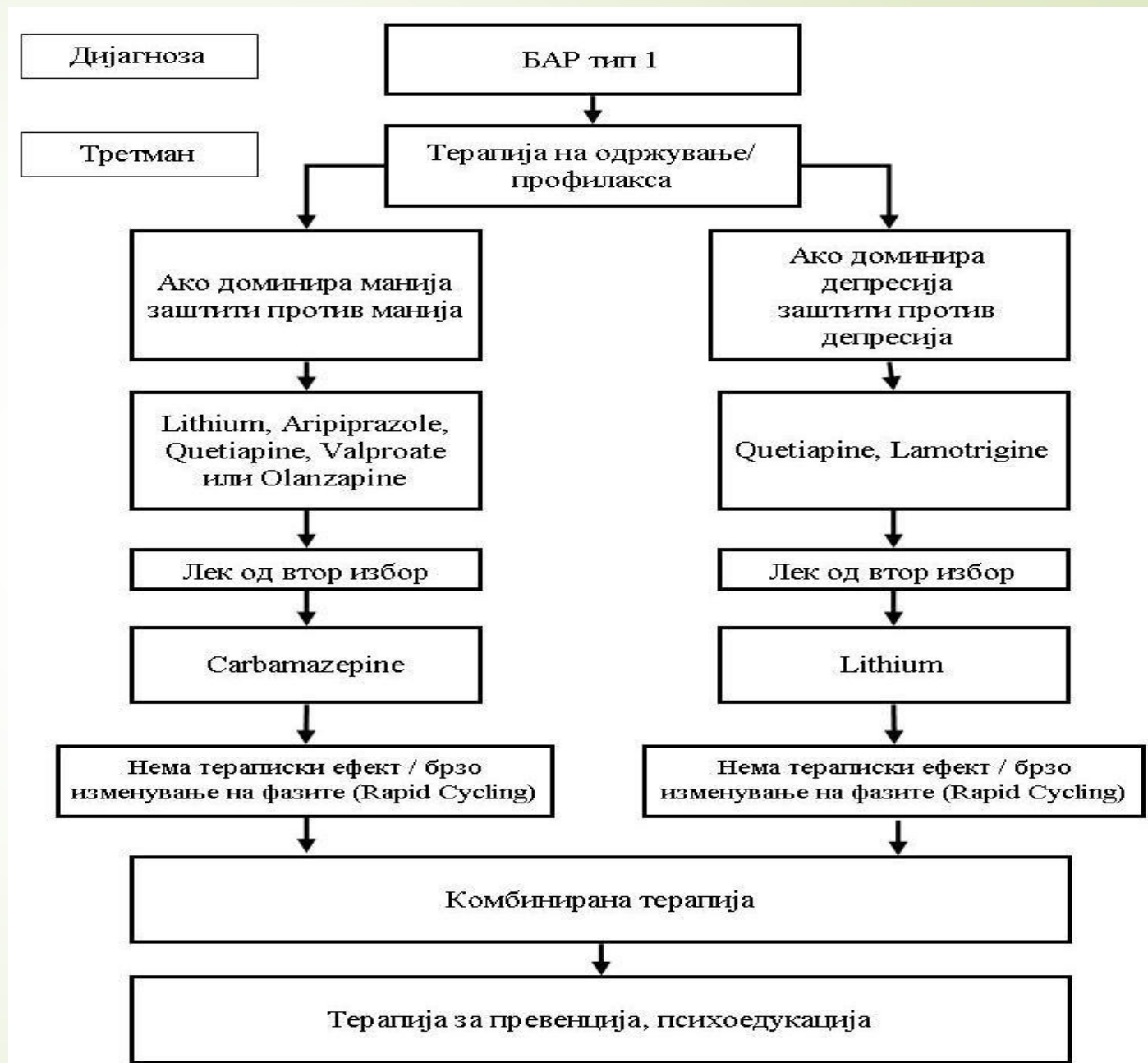


# Терапија на акутна манична епизода или мешани епизоди

- Изборот на третман треба да се ослони на клиничкиот контекст или кога е можно на искуството или преферирањето на пациентот
- Систематска споредба на дејството на лекови за манија сугерираат дека халоперидол, оланзапин, респеридон и кветиапин имаат највисока ефикасност
- Лековите и дозирањето треба да не продуцираат ЕПС нус-ефекти
- Кога се комбинираат со литиум или валпроат одредени допамински антагонисти/парцијални агонисти се покажале супериорни отколку само литиум или само валпроат
- Комбинираниот третман особено е индициран кога пациентите пројавуваат манија со првиот лек
- ГАБА модулатори (бензодиазепини) се корисни дополнителни лекови и може да индуцираат седација и спиење

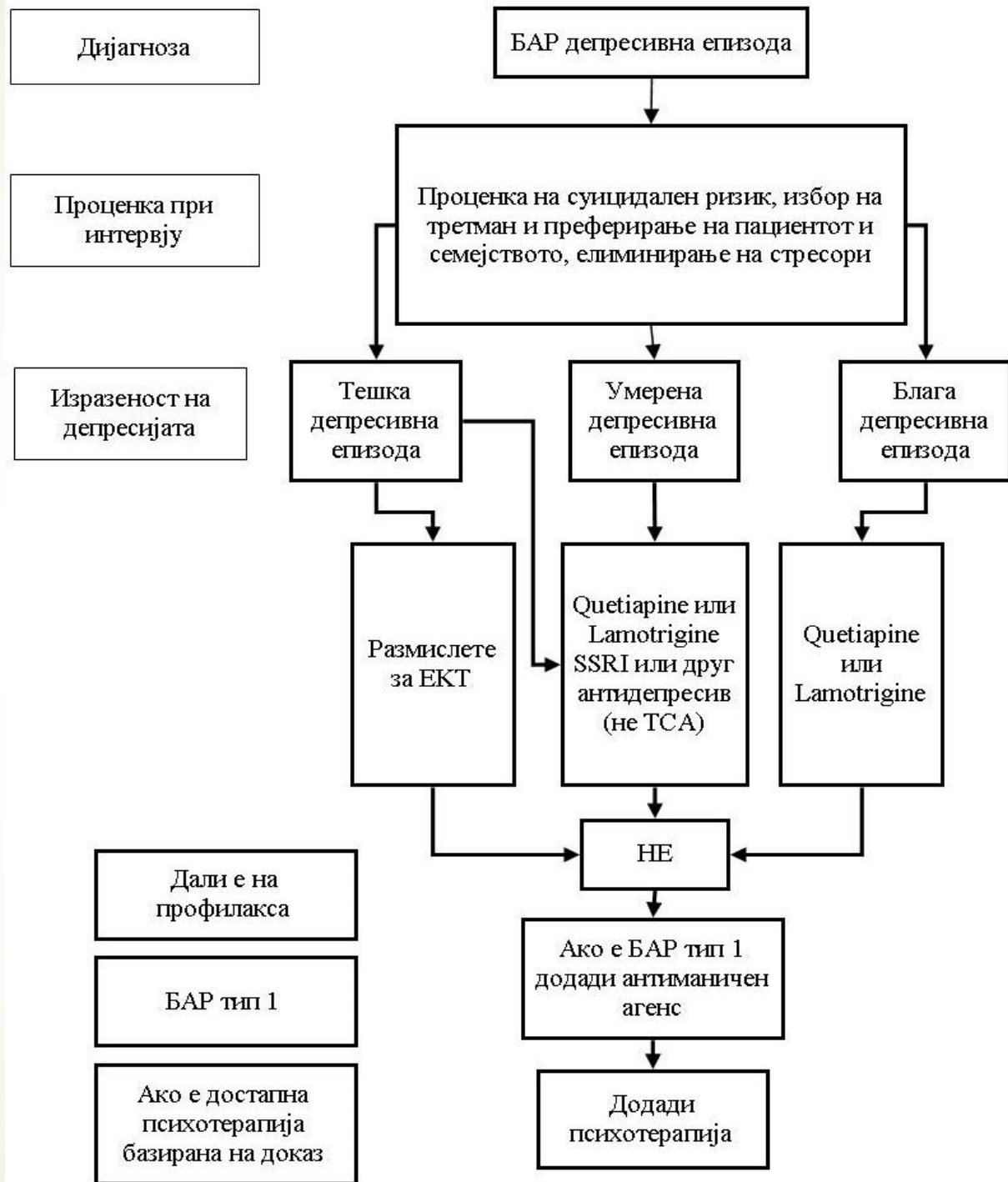
# Шема за долготраен третман

—maintenance therapy



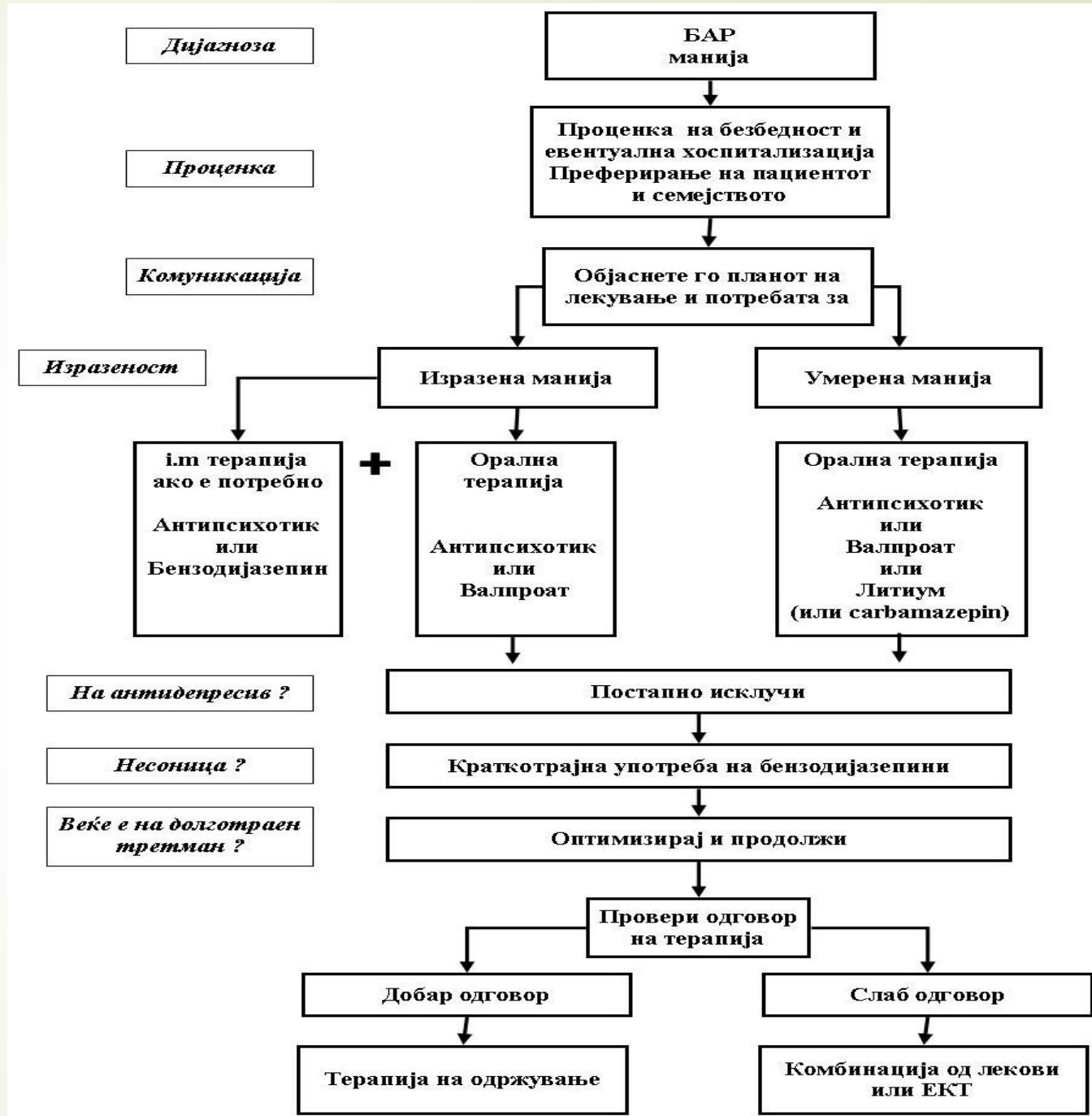
Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder 2009

# Шема за почетен третман на депресивна епизода



Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder 2009

# Шема за третман на манија/мешана епизода



Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder 2009



**CANMAT** – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments  
(Канадско здружение за лекување растројства на расположение и анксиозност)  
&  
**ISBD** - International Society for Bipolar Disorders  
(Интернационално здружение за БАР)

Најново упатство за БАР достапно на линкот

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bdi.12609>



# Главни цели на ова упатство

- Да се синтетизира богатството на докази за ефикасност, безбедност и толерабилност на интервенциите кај БАР
- Сеопфатен и современ приказ (up-to date review) на докази од истражувања
- Поврзано со дијагнозите во однос на промените во DSM-5
- Обезбедува јасна, лесна за употреба препорака за клиничарите

# Третман на акутна манија

Yatham et al.  
2018

**TABLE 12** Hierarchical rankings of first and second-line treatments recommended for management of acute mania

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Acute mania	Maintenance				Acute		Maintenance		Risk of depressive switch
		Prevention of any mood episode	Prevention of mania	Prevention of depression	Acute depression	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	
<b>First-line treatments: Monotherapies</b>										
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>c</sup>	+	-
Asenapine	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Aripiprazole	●	●	●	n.d. <sup>b</sup>	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d. <sup>b</sup>	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
<b>First-line treatments: Combination therapies</b>										
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	● <sup>c</sup>	+	++	+++ <sup>e</sup>	++	-
Aripiprazole + Li/DVP	●	●	●	n.d. <sup>b</sup>	●	+	+	++ <sup>c</sup>	++	-
Risperidone + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	++	+++ <sup>e</sup>	++	-
Asenapine + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	+	++ <sup>c</sup>	+	-
<b>Second-line treatments: Combination therapies</b>										
Olanzapine	●	●	●	●	● <sup>d</sup>	+	++	+++	++	-
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	+	++ <sup>c</sup>	++	-
Olanzapine + Li/DVP	●	●	●	●	n.d.	+	++	+++ <sup>e</sup>	++	-
Lithium + DVP	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	++	++	-
Ziprasidone	●	●	●	n.d.	■	++	++	++	+	-
Haloperidol	●	n.d.	●	■	n.d.	+	++	+++	++	++
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-

DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; - Limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>a</sup>Although monotherapies are listed above combination therapies in the hierarchy, combination therapies may be indicated as the preferred choice in patients with previous history of partial response to monotherapy and in those with psychotic mania or in situations where rapid response is desirable.

<sup>b</sup>Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

<sup>c</sup>No controlled trials; however, clinical experience suggests that it is a useful strategy.

<sup>d</sup>Did not separate from placebo on core symptoms of depression.

<sup>e</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of childbearing age.

[Colour table can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

# Акутен третман на биполарна депресија

Yatham et al.  
2018

**TABLE 14** Hierarchical rankings of first and second-line treatments recommended for management of acute bipolar I depression

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Acute depression	Maintenance			Acute mania	Acute Safety concerns	Tolerability concerns	Maintenance		Risk of manic/hypomanic switch
		Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania				Safety concerns	Tolerability concerns	
<b>First-line treatments</b>										
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Lurasidone + Li/DVP	●	◐ <sup>a</sup>	◐ <sup>b</sup>	◐ <sup>c</sup>	n.d.	+	++	++ <sup>d</sup>	++/+	-
Lithium	◐	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Lamotrigine	◐	●	●	◐	■	++	-	-	-	-
Lurasidone	◐	◐	◐	◐	n.d.	-	+	-	+	-
Lamotrigine (adj)	◐	◐	◐	◐	■	++	+	++	++	-
<b>Second-line treatments</b>										
Divalproex	◐	●	◐	◐	●	-	+	++ <sup>d</sup>	+	-
SSRIs/bupropion (adj)	●	n.d.	◐	n.d.	n.d.	-	+	-	+	+
ECT	◐	◐	◐	◐	◐	+	++	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
Olanzapine-fluoxetine	◐	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	++	+++	+	+

adj, adjunctive; DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium, SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

●, level 1 evidence; ◐, level 2 evidence; ◑, level 3 evidence; ◒, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ◑, level 2 negative evidence; ◒, level 3 negative evidence; ◓, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; ◐, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>a</sup>Trend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.

<sup>b</sup>Effective in those with an index episode of depression.

<sup>c</sup>Negative data from the trial are probably due to methodological issues; rating based on expert opinion.

<sup>d</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

[Colour table can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



# Зошто литиум и ламотригин се прва линија за терапија на биполарна депресија

Yatham et al.  
2018

- ▶ Lithium има ефикасност во превенција на епизодите на растројство на расположение и во терапија на акутна маниа, но потребни се **серум нивои на ЛИТИУМ од 0,8-1,2 mEq/L**
- ▶ Иако ламотригин има ниво 2 тој покажал ефикасност во терапија на одржување и има одличен профил на подносливост што го квалификува да биде лек од прва линија во терапија на биполарна депресија

# Терапија на одржување

Yatham et al.  
2018

**TABLE 17** Hierarchical rankings of first- and second-line treatments recommended for maintenance treatment in bipolar disorder

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection			
	Maintenance			Acute		Acute		Maintenance	
	Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania	Depression	Mania	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns
<b>First-line treatments</b>									
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>c</sup>	+
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-
Asenapine	●	●	●	n.d.	●	-	+	-	+
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	●	+	++	+++ <sup>c</sup>	++
Aripiprazole + Li/DVP	●	n.d. <sup>a</sup>	●	●	●	+	+	++ <sup>c</sup>	++
Aripiprazole	●	n.d. <sup>a</sup>	●	■	●	-	+	-	+
Aripiprazole OM	●	n.d. <sup>a</sup>	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+
<b>Second-line treatments</b>									
Olanzapine	●	●	●	● <sup>b</sup>	●	+	++	+++	++
Risperidone LAI	●	n.d. <sup>a</sup>	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++
Risperidone LAI (adj)	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	+++	++
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	++	+ <sup>c</sup>	++
Paliperidone (>6 mg)	●	n.d. <sup>a</sup>	●	n.d.	●	-	+	+	++
Lurasidone + Li/DVP	● <sup>d</sup>	● <sup>e</sup>	●	●	n.d.	+	++	++ <sup>c</sup>	++/-
Ziprasidone + Li/DVP	●	n.d. <sup>a</sup>	●	■	■	++	++	++ <sup>c</sup>	+

DVP, divalproex; LAI, long-acting injectable; Li, lithium, OM, once monthly.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; - limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>a</sup>Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

<sup>b</sup>Did not separate on core symptoms of depression.

<sup>c</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

<sup>d</sup>Trend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.

<sup>e</sup>Effective in those with an index episode of depression.

[Colour table can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

# Терапија кај БАР тип 2

Yatham et al.  
2018

## Депресивна фаза БАР 2

**TABLE 19** Strength of evidence and treatment recommendations for acute management of bipolar II depression

Recommendation	Agent	Level of evidence
First-line	Quetiapine	Level 1
Second-line	Lithium	Level 2
	Lamotrigine	Level 2
	Bupropion (adj)	Level 2
	ECT	(Level 3)
	Sertraline <sup>a</sup>	Level 2
	Venlafaxine <sup>a</sup>	Level 2
Third-line	Agomelatine (adj)	Level 4
	Bupropion (adj)	Level 4
	Divalproex	Level 4
	EPA (adj)	Level 4
	Fluoxetine <sup>a</sup>	Level 3
	Ketamine (IV or sublingual) (adj) <sup>c</sup>	Level 3
	N-acetylcysteine (adj)	Level 4
	Pramipexole (adj)	Level 3
	T3/T4 thyroid hormones (adj)	Level 4
	Tranylcypromine	Level 3
	Ziprasidone <sup>b</sup>	Level 3
Not recommended	Paroxetine	2 negative

adj, adjunctive; ECT, electroconvulsive therapy; EPA, eicosapentaenoic acid.

<sup>a</sup>For patients with pure depression (non-mixed).

<sup>b</sup>For patients with depression and mixed hypomania.

## Терапија на одржување

**TABLE 20** Strength of evidence and treatment recommendations for maintenance treatment of bipolar II disorder

Recommendation	Agent	Evidence level
First-line	Quetiapine	Level 1
	Lithium	Level 2
	Lamotrigine	Level 2
Second-line	Venlafaxine	Level 2
Third-line	Carbamazepine	Level 3
	Divalproex	Level 3
	Escitalopram	Level 3
	Fluoxetine	Level 3
	Other antidepressants	Level 3
	Risperidone <sup>a</sup>	Level 4

<sup>a</sup>Primarily for prevention of hypomania.



# УПАТСТВО NICE



<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/surveillance-report-2017-bipolar-disorder-assessment-and-management-2014-nice-guideline-cg185-pdf-6034591507957>

Surveillance report Published: 26 October 2017

# Лекување на умерена или тешка биполарна депресија кај возрасни (на секундарно ниво)

## Ако пациентот не зема лек за третман на БАР

- Понудете му комбинација на флуоксетине со оланзапин (ОЛЗ+ФЛУ) или само кветиапин зависно од негова одлука и претходен одговор на третман
- Ако пациентот преферира може да се размислува само за оланзапине (без флуоксетин) или само за ламотригин
- Ако нема одговор на комбинацијата ОЛЗ + ФЛУ или на кветиапин може да се даде само ламотригин

## Ако веќе прима литиум

- се проверува литемија и ако нивото на литиум во плазма е неадекватно се зголемува дозата на литиум, а ако е на максимално ниво се додава или комбинација на ОЛЗ+ФЛУ или само кветиапин, зависно од изборот на пациентот или претходен одговор на терапија
- Ако пациентот преферира може да се додаде само оланзапин или само ламотригин на литиум
- Ако нема одговор на додавање на ОЛЗ + ФЛУ или кветиапин се додава ламотригин на литиум

# Лекување на маниа или хипоманија кај возрасни во секундарно ниво

## Ако не зема антипсихотик или психостабилизатор

- Понудете му: haloperidol, olanzapine, quetiapine or risperidone, земајќи во обзир клиничкиот контекст (соматски коморбидитет, претходен одговор на терапија и несакани ефекти) како и што преферира пациентот

## Ако веќе прима литиум

- Провери го плазма нивото на литиум за да се оптимизира третманот
- Размисли за додавање на: haloperidol, olanzapine, quetiapine или risperidone, зависно од претходен одговор на терапија или преферирање на пациентот



# Долготрајна профилакса на БАР

(на секундарно ниво)

- Понудете литиум како прва линија за долготраен фармаколошки третман за БАР
- Ако литиум е неефикасен размислете да додадете валпроат
- Ако литиум тешко се поднесува или не е погоден за пациентот (напр. не сака мониторирање на литемија) размислете за валпроат или оланзапин или кветиапин ако бил ефикасен во епизодата на маниа или биполарна депресија
- **Секако се објаснува на пациентот за можните терапевски ефекти но и ризици кај секој лек**

Сеопфратен приказ на третман на БАР според NICE – update march 2020

## Bipolar Disorder

The assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care - Updated edition

Достапно на следниот линк:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/evidence/full-guideline-pdf-4840895629>



- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology). *Journal of Psychopharmacology* 2009;23(4):346-388.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30(6):495–553. doi:10.1177/0269881116636545 [https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP\\_Guidelines-Bipolar.pdf](https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf) downloaded 01.04.2020
- NICE National Clinical Practice Guideline (CG38): The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. 2006 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30191/30191.pdf>
- NICE Centre for Clinical Practice: Review of Clinical Guideline (CG38), June 2011.
- Yatham LN et al. Bipolar Depression: Treatment Options. *Can J Psychiatry* 1997;42 Suppl 2:87S-91S.
- Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009;11:225-255.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi:10.1111/bdi.12609
- Lloyd LC et al. Bipolar depression: clinically missed, pharmacologically mismanaged. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011;1(5):153-162.
- Geddes JR et al. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta regression of individual patient data from five randomized trials. *Br J Psych* 2009;194:4-9.
- Grunze H et al. The WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:81-109.
- Grunze H et al. The WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:154-219.
- Hasan A et al. The WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2012; 13: 318–378.
- Kennedy SH, et al. Treating depression effectively: Applying Clinical Guidelines. Informa UK Ltd. London 2007.
- Herpertz SC et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(4): 212-244.
- Bandelow B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders-First Revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2008; 9(4): 248-312.
- Stefanovski B. Upatstva za praktikovawe medicina zasnovana na dokazi. Ministerstvo na zdravstvo na RM. Skopje 2009/10;198-206.
- Hirschfeld RMA: *Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder*. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2005. Available online at [http://www.psych.org/psych\\_pract/treatg/pg/prac\\_guide.cfm](http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm).
- Vieta E. *Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice*. 2<sup>nd</sup> Ed. Current Medicine Group, London, 2009.



# Пристапени линкови

- <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2015/08/Bipolarno-rastrojstvo.pdf>
- [https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP\\_Guidelines-Bipolar.pdf](https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf)
- <https://www.wfsbp.org/educational-activities/wfsbp-treatment-guidelines-and-consensus-papers/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947163/>
- [https://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/The\\_World\\_Federation\\_of\\_Societies\\_of\\_Biological\\_Psychiatry\\_WFSBP\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Biological\\_Treatment\\_of\\_Bipolar\\_Disorder.pdf](https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/The_World_Federation_of_Societies_of_Biological_Psychiatry_WFSBP_Guidelines_for_the_Biological_Treatment_of_Bipolar_Disorder.pdf)
- [https://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/Grunze\\_et\\_al\\_2013.pdf](https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Grunze_et_al_2013.pdf)
- [https://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/Guidelines\\_Bipolar\\_Disorders\\_2009.pdf](https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Guidelines_Bipolar_Disorders_2009.pdf)
- [https://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/Guidelines\\_Acute\\_Bipolar\\_Depression\\_2010.pdf](https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Guidelines_Acute_Bipolar_Depression_2010.pdf)