

# Bipolaarse häire diagnostika ja ravi

Peeter Jaanson – OÜ Jaanson  
Psühhiaatriakeskus

**Võtmesõnad:** bipolaarse häire alatüübid, diagnoosimine, ravi põhimõtted, soovitus

Viimastel aastatel on teadmsed bipolaarse häire ravi võimaluste kohta oluliselt täienenud. Eesti Psühhiaatrite Selts on bipolaarse häire ravis võtnud aluseks *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*'i 2005. ja 2007. aastal ajakohastatud ravijuhendi. Bipolaarse häire nurgakiviks on farmakoterapia, mis on tõhus vaid siis, kui multidistsiplinaarne ravimeeskond rakendab lisaks psühhosotsiaalseid sekkumisi. Liitium, valproaat ja mitmed atüüpilised antipsühhootikumid on ägeda maania esimene ravivalik. Kvetiapiin, liitium ja lamotrigiin monoterapiana ning olansapiini ja selektiivse serotniini tagasihaarde inhibiitori (SSTI), samuti liitiumi või valproaadi ning SSTI või bupropiooni kombinatsioonid on bipolaarse depressiooni esimene ravivalik. Bipolaarse häire toetusravi esmavaliku ravimiteks on liitium, lamotrigiin, valproaat ja olansapiin. On tõendeid olansapiini ning fluoksetiini tõhususe kohta bipolaarse depressiooni toetusravis. Kvetiapiini puhul on leidnud kinnitust, et ta on tõhus bipolaarse häire ägeda depressiooni ravis.

Bipolaarne häire on suhteliselt sage ja tihti vaegurlust põhjustav meeleoluhäire. Kuna

Eesti Psühhiaatrite Selts on heaks kiitnud Kanada päritolu (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT*) bipolaarse meeleoluhäirega patsientide ravijuhendi, kus on kasutusel DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*) haiguste klassifikatsioon, siis on ka käesolevas ülevaates kasutatud sama klassifikatsiooni (1, 2). Ka uuringutes, mis käsitlevad bipolaarse häire diagnoosimist, klassifitseerimist ning ravi, on kasutatud DSM-IV. Bipolaarne häire on jagatud kolme alamrühma: bipolaarne I tüüpi häire, II tüüpi 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 psühhootiivsetest ainetest põhjustatud meeleoluhäirete korral, sekundaarsena teiste haiguste korral ning skisoafektiivse häire bipolaarse alatüübi korral. Termin "bipolaarse spektri häired" hõlmab erinevaid kliinilisi seisundeid, mis arvatakse olevat bipolaarse häirega lähedalt seotud. Üldrahvastikus hinnatakse I tüüpi bipolaarse häire levimuseks ligikaudu 0,5–2,4% (3) ning II tüüpi bipolaarse häire levimuseks 0,2–5,0% (4).

I tüüpi bipolaarse häire levimus on meestel ja naistel võrdne. Kaasuvaid ärevushäireid ja ainete kuritarvitamist on leitud ligi poolte bipolaarse häirega patsientide juures.

**Vanus haigestumisel.** Keskmine vanus haigestumisel jääb vahemikku 17 kuni 21 eluaastat (5). Funktsioonivõime kahjustumine võib olla enam väljendunud nendel, kes haigestuvad enne 19aastaseks saamist, kuna vara-

**Tabel 1.** Bipolaarse häirega patsientide suitsidaalse käitumise riskitegurid

---

Suitsiidikatse anamneesis
Suitsidaalne käitumine suguvõsas
Depressiivsete episoodide raskusaste ja arv
Alkoholi/narkootikumide kuritarvitamine
Pessimismi tase
Agressiivsuse/impulsiivsuse tase
Noorem vanus haigestudes

---

ne algus takistab sageli edasist hariduse omandamist, karjääri ning sotsiaalset arenemist.

**Haiguskoormus.** Bipolaarne häire annab tulemuseks olulise vaegurluse ja negatiivse mõju elukvaliteedile (6). Maailma Terviseorganisatsiooni paigutas 1990. aastal bipolaarse häire haiguskoormuse järgi (*disability-adjusted life years*) 15–44aastaste inimeste seas maailmas kuuendale kohale (7). Bipolaarse häirega inimesed kasutavad elu jooksul ka oluliselt rohkem tervishoiuteenuseid, ning kui võrrelda psüühikahäireta inimestega, on nende vajadus sotsiaaltoetuste, töövõimetushüvitiste ning puudetoetuste järele suurem.

**Suitsiidirisk.** Bipolaarse häirega patsientide eluaegne suitsiidirisk on suur, hinnanguliselt 17–19% või 15–20 korda suurem kui üldrahvastikus. Kuni 25–50% patsientidest üritab elu jooksul enesetappu vähemalt korra (8). On kindlaks tehtud mitmed suitsidaalse käitumise riskitegurid ning paljud neist täiendavad üksteist (vt tabel 1) (9). Järelikult, lisaks patsiendi enese ja suguvõsas esinenud suitsidaalse käitumise anamneesi kogumisele on tähtis hinnata ka patsiendi depressioonianamneesi, hetke pessimismitaset, agressiivseid/impulsiivseid iseloomujooni ning kaasuvat ainet kuritarvitamist, et paremini identifitseerida neid, kellel on risk suitsidaalseks käitumiseks.

#### DIAGNOSTILINE HINDAMINE. DSM-IV DIAGNOSTILISED KRITERIUMID

Bipolaarse häire I tüüpi iseloomustub ühe või enama maania või segatüüpi episoodi esinemisega. Kuigi depressiooniepisoodi esinemine ei ole I tüüpi bipolaarse häire diagnoosiks vajalik, kogevad depressioone kõik patsiendid ning need on õigupoolest

**Tabel 2.** Bipolaarse häire diagnostilised kriteeriumid (DSM-IV) (10)

#### Maania

Eristatav periood, mil meeleolu on ebanormaalselt ja püsivalt kõrgenenud, ekspansiivne või ärritunud ning mis kestab vähemalt ühe nädala (kestus ei ole oluline, kui on vajalik haiglaravi).

Kolm või enam järgnevatest sümptomitest on väljendunud olulisel määral:

1. Ülikõrge enesehinnang või suuruskujutlus.
2. Vähenenud unevajadus (nt puhanud tunne vaid kolme tunni une järel).
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).

#### Hüpomaania

Eristatav periood, mil meeleolu on püsivalt kõrgenenud, ekspansiivne või ärritunud ning mis kestab vähemalt neli päeva ja mis erineb selgelt tavalisest mitte-depressiivsest meeleolust.

Vähemalt kolme maaniaepisoodi sümptomi püsiv esinemine.

#### Tsüklotüümia

Vähemalt kahe aasta jooksul on esinenud arvukaid hüpomaaniasümptomitega 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, maaniat 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 hüpomaania, 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.
-

**Tabel 3.** Küsitlemine võimaliku bipolaarse häire kohta**Keda küsitleda?**

- Uuri depressioonisümptomitega patsiendilt hüpomaaniakaalsete 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 küsitleda?**

- Kuula patsiendi spontaanseid kaebusi.
- Esita avatud ja mittesuunavaid üldiseid küsimusi tavaliste depressiooni ja mania sümptomite kohta.
- Küsi depressiooni ja mania spetsiifiliste sümptomite kohta, sealhulgas seda, kui kaua need on praeguse episoodi ajal avaldunud, kui kaua esinesid eelmise episoodi ajal (kui võimalik) ning kas need sümptomid on tekitanud probleeme sotsiaalses suhetes või töö juures.
- Alati küsi suitsiidimõtete kohta.
- Uuri psühhootiliste sümptomite esinemist.
- Kaalu paluda täita meeleolumuutuste küsimustik (MDQ).
- Küsi bipolaarse häire perekonnaanamneesi kohta.
- Uuri pereliikmetelt või sõpradelt varasemate mania või hüpomaania episoodide kohta.
- Kui juhtum on ebaselge, palu patsiendil hinnata oma meeleolu prospektiivselt ning hinda seda, kas patsient seab oma sümptomid maania või hüpomaania piiridesse.

**Kaalu alternatiivseid diagnoose**

- Üldhaigestumised, mis võivad anda sarnaseid sümptomeid.
- Alkoholi ja teiste ainete kuritarvitamine/sõltuvus.
- Ravimid, mis võivad anda sarnaseid sümptomeid.

MDQ – Mood Disorders Questionnaire

sagedasemad kui maniaepisoodid. Bipolaarne II tüüpi häire iseloomustub ühe või enama depressiooniepisoodiga, millele lisaks peab olema esinenud vähemalt üks hüpomaaniaepisood (vt tabel 2). Et vastata kriteeriumidele, peavad meeleolu sümptomid põhjustama kliiniliselt olulist distressi või funktsioneerimise kahjustust sotsiaalses, tööalases või muus tähtsas valdkonnas.

**Bipolaarse häire diagnoosimine.**

Bipolaarse häire diagnoosimine võib valmistada raskusi. On andmeid, et haigus-sümptomite avaldumisest ravi alustamiseni on läinud kuni 20 aastat. Hinnanguliselt 35–45% bipolaarse I tüüpi häirega patsientidest saab vale diagnoosi – unipolaarse depressiooni (11). Üheks põhjuseks on fakt, et bipolaarse häirega patsiendid pöörduvad depressiooni tõttu ravile kaks-kolm korda sagedamini kui maniaga. Tabelis 3 toodud strateegiad võivad aidata bipolaarse häire diagnoosimist kergendada.

Praegu ei ole olemas bipolaarse häire ideaalset sõelumismeetodit või diagnostilist testi, kuid meeleolumuutuste küsimustik (*Mood Disorders Questionnaire*, MDQ) (vt tabel 4) võib osutada kasulikuks. Kahe või enama sümptomi tunnistamine isiku poolt

peaks tegema arsti valvsaks ja panema detailsemalt uurima võimalikke mania/hüpomaania märke. Hüpomaaniat peavad patsiendid harva enda jaoks probleemiks, eriti kui küsitleda ägeda depressiooni staadiumis, kuna neil võib esineda raskusi keskendumisvõime ja mälu, mis teeb hüpomaania või isegi mania episoodide mäletamise raskeks. Sellises seisus tuleb esitada mitmeid küsimusi nii mania kui ka hüpomaania kohta, ja kui võimalik, saada anamneesi pereliikmetelt või sõpradelt. Bipolaarse häire perekonnaanamneesi saamine on kriitiliselt olulise tähtsusega. Positiivne perekonnaanamnees esimese astme sugulaste seas suurendab II tüüpi bipolaarse häire esinemise tõenäosust 8–18 korda võrreldes nendega, kelle peres ei ole seda olnud.

**Kaasuvad haigused ja bipolaarse häirena näivad seisundid.** Bipolaarse häire korral on suurenenud kaasuvate häirete nagu ainete kuritarvitamise, ärevushäirete ja isiksusehäirete esinemus (13). Depressiivsete ja maniakaalsete sündroomide diferentsiaaldiagnostikas tuleb arvestada meeleoluhäirete teisi põhjusi, k.a kehalsed haigused, alkoholi ja psühhootiliste ainete kuritarvitamine. Sarnaseid sümpt-

**Tabel 4.** Meeleolumuutuste küsimustik (*Mood Disorders Questionnaire, MDQ*) (12)

	JAH	EI		
1. Kas Teil on kunagi olnud tavalisest enesetundest erinevat ajaperioodi, kui ...				
... Te tundsite ennast nii hästi või suurepäraselt, et teised inimesed arvasid, et see ei ole Teie moodi, või olite niivõrd üleemeelik, 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 ebataavalised või teiste inimeste arvates liigsed, rumalad või riskantsed?				
... Te kulutasite palju raha, mis tõi Teile või Teie perele ebameeldivusi?				
2. Kui Te andsite jah-vastuse rohkem kui ühele eelnenud küsimustest, siis öelge, kas osa neist meeleolumuutustest on kunagi esinenud koos samal ajavahemikul. ( <i>Palun tehke ring ümber ainult ühele vastusele.</i> )	JAH	EI		
3. Hinnake, kui palju probleeme, näiteks töövõimetust, pere- ja rahaprobleeme või seadustega vastuollu minemist, tülisid ja kaklusi, on mõni jah-vastuse saanud asjadest Teile põhjustanud.				
	<b>Pole probleeme põhjustanud</b>	<b>Väikesed probleemid</b>	<b>Mõõdukad probleemid</b>	<b>Tõsised probleemid</b>

tomeid põhjustavad ravimid, psühhiaatrilised häired nagu skisofreenia ja teised psühhosidid (vt tabel 5).

**MAANIA. BIPOLAARSE MAANIA AKUUTRAVI**  
Maaniaepisoodi diagnoosiks peavad sümptomid olema esinenud vähemalt ühe nädala

**Tabel 5.** Bipolaarse häire diferentsiaaldiagnoos

Diagnoos <sup>a</sup>	Eristavad tunnused
Depressioon või düstüümia Üldhaigestumisest põhjustatud meeleoluhäire	Maania või hüpomaania episoodid on uuritud, kuid neid ei ole esinenud. Episoodid on hinnatud sellise haigestumise tagajärjeks, nagu <i>sclerosis multiplex</i> , ajuinsult või hüpertüroidism. Meeleoluhäire algus või seisundi halvenemine langeb kokku haiguse algusega.
Ainetest põhjustatud meeleoluhäire	Episoodid on hinnatud selliste ainete kasutamise tagajärjeks nagu illegaalsed uimastid, ravimid (stimulandid, steroidid, L-dopa, antidepressandid) või toksiiniga kokkupuute tagajärjeks. Episoodid võivad olla seotud intoksikatsiooni või võõrutusega.
Tsüklotüümia	Hüpomaaniasümptomid ei vasta maaniaepisoodi kriteeriumidele ning depressiivsed sümptomid ei vasta depressioonepisoodi kriteeriumidele.
Psühhootilised häired (skisoafektiivne häire, skisofreenia, luululine häire) Piirialast tüüpi isiksusehäire	Psühhootiliste sümptomite periood väljendunud meeleolusümptomite esinemiseta. Arvesta algust, kaasnevaid sümptomeid, senist kulgu ja perekonnaanamneesi. Ebastabiilsus inimsuhtes, minapildis ja meeleolus koos väljendunud impulsiivsusega ning kesksel kohal esinevad intensiivsed hüljatuks osutumise hirmud. Varane algus ja püsiv kulgu. 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 maaniaepisoodi kontekstis.

<sup>a</sup>Paljud nendest diagnoosidest esinevad kaasvana bipolaarsele häirele.

jooksul (aeg ei ole oluline, kui on vajalik haiglaravi). Sümptomite hulka kuuluvad meeleolu häirumine – püsivalt kõrgenenud, ekspansiivne või ärrituv meeleolu koos vähemalt kolmega järgnevast: kõrgenenud 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 (vt tabel 2). Patsientidel, kelle meeleolu häirumine on peamiselt ärritatus, peab mania diagnoosiks esinema vähemalt neli ülaltoodud sümptomit.

**Psühhootiliste sümptomitega mania.** Võimaluse korral tuleb kindlaks teha, 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). Psühhootiliste sümptomite esinemisel ning nende ühilduvusel meeleoluga võib olla prognostiline tähendus.

Segatüüpi seisundid on mania ägedas faasis sagedaseks avaldumisvormiks ning nende ravi on keeruline. Täidetud peavad olema nii mania kui ka depressiooni episoodi kriteeriumid (välja arvatud kestuse osas) pea iga päev vähemalt nädala jooksul või määramata aja jooksul, kui patsient on hospitaliseeritud (10).

**Kiiresti vahelduvad episoodid (*rapid cycling*).** Umbes 20%-l bipolaarse häire patsientidest on haiguse kulg kiiresti vahelduv – nelja või enama episoodiga ühe aasta jooksul (10). Episoodide vahele jääb kas osaline või täielik vähemalt kahe kuu pikkune remissioon või muutub üks episood teiseks (nt depressiivne episood maniakaalseks).

**Rahutu patsiendi ravi.** Ägeda mania faasis võib bipolaarse häire patsient olla rahutusseisundis, mis takistab ravi, häirib oluliselt arsti ja patsiendi koostööd ning loob häiriva, sageli ohtliku õhkkonna.

Kõikidel maaniapatsientidel tuleks rakendada järgmisi **ägeda mania ravi üldpõhimõtteid:**

### **1. aste: hinda riske, määra ravi ning ravikeskkond**

Viivitamatult tuleb hinnata agressiivse ja teiste suhtes vägivaldse käitumise riski, suitsiidiriski, arusaamist ümbritsevast ning võimet raviga nõustuda. Tuleks sooritada patsiendi kehaline uurimine koos sobivate laboriuuringutega, kuid see võib edasi lükkuks, kuni patsient on rohkem koostöoaldis. Üldise hindamise põhjal tuleb määrata ravikeskkonna tüüp (nt ambulatoorne või statsionaarne). Antidepressantravi tuleb katkestada ja välistada maniasümptomeid säilitada võivad tegurid nagu kasutatavad ravimid, keelatud ainete kasutamine ja kuritarvitamine või endokriinsüsteemi häired. Tuleb kindlaks teha võimalik ainete kuritarvitamine ja määrata ravi. Patsientidel peab tungivalt soovutama lõpetada stimulantide nagu kofeiin ja alkohol kasutamine ning vähehaaval loobuda suitsetamisest. Kui seisund on stabiliseeritud, tuleks rakendada käitumuslikke strateegiaid ja patsienti häire suhtes harida. Edaspidiste ravivalikute üle otsustamiseks tuleb kindlaks teha patsiendi praegune ravi – mis ravimeid ja mis annuses võtab. Bensodiasepiinid, atüüpilised antipsühhootikumid ja konventsionaalsed antipsühhootikumid on kõige enam kiire abi korras kasutatavad ravimid. Valik mono- või polüteraapia vahel sõltub varasemast ja praegusest ravinamneesist, kuid rahutuse ning vägivaldse käitumise kiire leevendamise vajadus ja patsiendi keeldumine ravimite võtmisest võib preparaadi manustamise viisi mõjutada (14). Võib olla vajalik kasutada ravimeid intramuskulaarse süstena. Kui vähegi võimalik, tuleks kõigepealt pakkuda suukaudset ravi, kuna uuringute järgi võivad suukaudsed ravimid olla niisama efektiivsed kui lihasesisesed. Intramuskulaarsed süstid on alternatiiviks, kui suu kaudu manustamine pole kindel.

**Tabel 6.** Soovitused ägeda bipolaarse maania farmakoloogiliseks raviks

Valik	Ravi
Esimene valik	Liitium, valproaat, olansapiin, risperidoon, kvetiapiin, aripiprasool, tsiprasidoon, 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	Monoteraapia gabapentiiniga, topiramaat, lamotrigiin, verapamiil, tiagabiin, risperidoon + karbamasepiin

EKR – elektrikonvulsioonravi

**Maaniaepisoodi farmakoloogiline ravi.** Liitium, valproaat, atüüpilised antipsühhootikumid, karbamasepiin, klassikalised antipsühhootikumid ja teised ravimid, kaasa arvatud bensodiasepiinid, on ravimid, mille toimet on ägeda maania ravis uuritud. Ohutuse ja tõhususe kohta on olemas olevate andmete järgi on rahutuse ravis esimeseks valikuks atüüpilised antipsühhootikumid risperidoon, olansapiin ja kvetiapiin. Patsientidel, kes keelduvad suukaudsetest atüüpilisest antipsühhootikumidest, tuleb kaaluda intramuskulaarse olansapiini või süstitava tüüpilise antipsühhootikumi ja bensodiasepiini kombinatsiooni kasutamist (15). Üldjuhul ei tohi bensodiasepiine bipolaarse häire patsientidel monoteraapiana kasutada. Bensodiasepiinid on kasulikud lisaravimid rahutu maniakaalse patsiendi sedatsiooniks, olles kiirema toime algusega kui antikonvulsandid või liitium. Maania ravisoovitused on toodud tabelis 6.

## 2. aste: alusta või optimeeri ravi ja jälgi ravisoostumust

Ägeda maaniaepisoodi ravis sõltub monoteraapia või kombinatsioonravi kasutamine praegusest ja varasemast raviskeemist ning patsiendipoolsetest teguritest, mis võivad mõjutada prognoosi või kasutamise ohutust. Seni ravimata maaniapatsientidel või neil, kes saavad mõnda muud ravi kui esimese valiku preparaadi, peaks alustama ravi esimese valiku ravimiga: liitiumi, valproaadi või atüüpilise antipsühhootikumiga. Patsientidel, kellel haigus ei ole kontrolli all monoteraapia või esimese valiku ravimiga, on esimene võima-

lus enne ravimi lisamist või väljavahetamist praeguse ravimi annuse optimeerimine ja võimaliku puuduliku ravisoostumuse selgitamine. Halb ravisoostumus on tihti bipolaarse häire episoodide kordumise põhjus ning sageli on see seotud hospitaliseerimise vajaduse või enesetapuga (16).

**Kombinatsioonravi.** Liitiumi või valproaadi kombinatsioonidel erinevate atüüpiliste antipsühhootikumidega (risperidoon, kvetiapiin, aripiprasool või olansapiin) on näidatud oluliselt paremat toimet võrreldes liitiumi või valproaadi monoteraapiaga. Nendes uuringutes on nähtud, et keskmiselt allub 20% võrra rohkem patsiente kombinatsioonravile võrreldes monoteraapiaga; järelikult tuleks polüteraapiat pidada mõnede patsientide jaoks esimeseks valikuks.

## 3. aste: täienda või vaheta ravi (esimese valiku ravimite vastu)

Kui ravi ühe esimese valiku preparaadiga (liitium, valproaat või atüüpiline antipsühhootikum) optimaalses annuses on ebapiisav või ei ole talutav, peaks järgmine samm olema teise esimese valiku ravimi lisamine või tarvitatava esimese valiku preparaadi vahetamine teisega. 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, on teiseks valikuks kas muud antikongulsandid nagu karbamasepiin ja okskarbasepiin, liitiumi ja valproaadi kombinatsioon või elektrikongulsioonravi (EKR). Kuigi on olemas piisavalt andmeid (17), mis näitavad karbamasepiini võrreldavat toimet liitiumi ja valproaadiga, taandavad ohutus ning talutavus selle teise valiku võimaluseks. Okskarbasepiin on karbamasepiini derivaat, mis on teadaolevalt paremini talutav ja mis on näidanud tõhusust maania ägedas faasis. Siiski olid uuringud väikesed ja tõenäoliselt vähe usaldusväärsed, et näidata vahet võrdluseks kasutatud ravimitega. Liitiumi ja valproaadi kombinatsioon on kontrollimata uuringutes olnud toimiv ning turvaline (18). Tegemist on laialt kasutatud ja mõistliku ägeda maania ravi võimalusega, mis põhineb tugevatel tõenditel kummagi ravimi monoteeraapia kohta. Eri ekspertide arvamuse kohaselt näitab kuni 80% patsientidest EKRiga olulist kliinilist paranemist (19).

**Kolmanda valiku võimalused.** Mitmed ravimid, kaasa arvatud klassikalised antipsühhootikumid haloperidool, kloorpromasiin või perfenasiin kombinatsioonis liitiumi või valproaadiga, liitium koos karbamasepiiniga ja klosapiin, on soovitatud ravi kolmandaks valikuks. Kuigi klosapiin võib ägeda maania faasis olla tõhus, tuleks see jätta raviresistentsete juhtude jaoks, sest puuduvad maania topeltpeimedad randomiseeritud kliinilised uuringud (20) ja esineb ohutusega seotud probleeme. Kliinilised tunnused, mis aitavad ravimeetodi valikul, on toodud tabelis 7.

**BIPOLAARNE DEPRESSIOON**

**Bipolaarse depressiooni epidemioloogia.** Kuigi bipolaarse meeleoluhäire diagnoos põhineb hüpomaania või maania esinemisel, on depressiivsed sümptomid ja episoodid I tüüpi bipolaarse häire kulu jookul sagedasemad. Pealegi, ravi saavad I tüüpi

**Tabel 7.** Ravivastust ennustavad tegurid

Ravim	Positiivne ravivastus	Negatiivne ravivastus
Liitium	Üleva meeleoluga maania Varasem ravivastus liitiumile Haiguse kulg: maania-depressioon-eutüümne meeleolu Neuroloogiline kahjustus puudub Psühhootilised sümptomid puuduvad Ei esine ainete kuritarvitamist Vähe haigusepisoode	Segatüüpi seisund Kiiresti vahelduvad episoodid Haiguse kulg: depressioon-maania-eutüümne meeleolu Depressiivsete sümptomite esinemine Mitmed haiguseepisoodid Negatiivne perekonnaanamnees
Valproaat	Kiiresti vahelduvad episoodid Segatüüpi seisund Mitmed varasemad episoodid Ärrituv-düsfooriline alatüüp Sekundaarne maania Kaasuv ainete kuritarvitamine	Kaasuvad isiksusehäired Raskekujulisem maania
Karbamasepiin	Segatüüpi seisund Ägeda maania raskusastme süvenemine Meeleoluhäired perekonnaanamneesis puuduvad Haiguse algus noores eas Esinevad peamiselt maaniaepisoodid	Kiiresti vahelduvad episoodid Haigus esinenud kauem kui 10 aastat
Atüüpilised antipsühhootikumid	Haiguse algus noores eas Ei ole esinenud ainete kuritarvitamist Ei ole saanud varem raviks antipsühhootikumi Kiiresti vahelduvad episoodid	

bipolaarse häire patsiendid kogevad kliinilisi ja subkliinilisi depressiivseid sümptomeid kuni kolm korda sagedamini kui kliinilisi ning subkliinilisi maaniasümptomeid (21). Depressiivsed sümptomid on veelgi suuremaks probleemiks II tüüpi bipolaarse häire patsientidele, kellele esineb neid 37 korda pikema aja jooksul kui hüpomaania sümptomeid. Enam kui pooled patsientidest kogevad depressiooni haiguse esimese episoodina (22) ning patsiendid pöörduvad depressiivses faasis ravile kaks-kolm korda sagedamini kui maniakaalses seisus. Bipolaarse häire depressiivne faas on krooniline 20%-l patsientidest ning see põhjustab rohkem püsivat töövõime kaotust ja elukvaliteedi halvenemist kui häire teised faasid (22). Isegi subsündromaalsed depressioonisümptomid halvendavad patsiendi toimimisvõimet (23). Kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) patsientidel on leitud, et depressiooniepisoodid on sagedamini ravile allumatud kui hüpomaania või mania episoodid. Suitsidaalne käitumine on bipolaarse häire patsientidel suureks probleemiks ning on seotud raskete depressioonide ja segatüüpi haiguse faasidega, kõrgemate tulemustega depressiooniskaaladel ning suurema depressiooniperioodide arvuga.

**Depressiooniepisoodide farmakoloogiline ravi.** Liitium, lamotrigiin, atüüpilised antipsühhootikumid, valproaat ja teised ravimid, kaasa arvatud antidepressandid kombinatsioonis, on efektiivsed bipolaarse häire depressiooni ägeda faasi ravis. Kui pat-

siendil on depressioon, tuleb järgida teatud üldisi põhimõtteid. Tuleb hinnata suitsiidi ja enesekahjustamise riski, raviplaani järgimise võimet, psühhosotsiaalset tugivõrgustikku ja funktsioneerimisvõimet. Nendele teguritele toetudes saab otsustada, kas patsient vajab haiglaravi või saab ravi ohutult korraldada ambulatoorselt. Käitumuslikud ja harivad strateegiad on tähtsad, et leevendada sümptomeid ning ära hoida ägenemisi. Edaspidiste ravivalikute üle otsustamiseks tuleks kindlaks teha patsiendi praegune ravi: mis ravimeid ja mis annuses võtab.

Bipolaarse depressiooni akuutravivis sõltub monoterapia või kombinatsioonravi kasutamine praegusest ja varasemast raviskeemist ning patsiendipoolsetest teguritest, mis võivad mõjutada prognoosi või kasutamise ohutust. Ravimivabadel patsientidel tuleks alustada ravi ühe või mitme esimese valiku ravimiga: liitium, lamotrigiin, liitium või valproaat pluss selektiivne serotniini tagasihaarde inhibiitor (SSTI) või bupropioon, olansapiin pluss SSTI või liitium pluss valproaat. Arvestades, et kvetiapiini monoterapia on olnud samuti bipolaarse depressiooni korral tõhus, on võimalik, et kvetiapiin pluss SSTI osutub niisama efektiivseks kui olansapiini ja SSTI kombinatsioon. Patsientidele, kellele tekib depressioon monoterapia ajal valproaadi või atüüpilise antipsühhootikumiga, oleks sobiv lisada raviskeemi SSTI, bupropioon, lamotrigiin või liitium või vahetada ravi lamotrigiini või liitiumi vastu välja.

**Tabel 8.** Soovitused I tüüpi bipolaarse depressiooni farmakoloogiliseks akuutraviks<sup>a</sup>

Valik	Ravi
Esimese valik	Liitium, lamotrigiin, liitium/valproaat + SSTI, olansapiin + SSTI, liitium + valproaat, liitium/valproaat + bupropioon, kvetiapiini monoterapia
Teine valik	Kvetiapiin + SSTI, liitium/valproaat + lamotrigiin
Kolmas valik	Karbamasepiin, olansapiin, valproaat, liitium + karbamasepiin, liitium + pramipeksool, liitium/valproaat + venlafaksiin, liitium + MAOI, EKR, liitium/valproaat/AAP + TCA, liitium/valproaat/karbamasepiin + SSTI + lamotrigiin, EPA lisamine, rilusooli lisamine, topiramaadi lisamine
Ei ole soovitatud	Monoterapia gabapentiiniga

<sup>a</sup>Bipolaarse depressiivse episoodi ravi antidepressantidega on endiselt keeruline. Arst peab tasakaalustama soovitud remissiooni saavutamise efekti soovimatut mania tekkimise ja kiiresti vahelduvate episoodide indutseerimise riski suhtes. AAP – atüüpiline antipsühhootikum; EPA – eikosapentaenhape; EKR – elektrikonvulsioonravi; MAOI – monoamiini oksüdaasi inhibiitor; SSTI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor; TCA – tritsükliline antidepressant.

Tõestatud antidepressiivse toimega liitiumit või lamotrigiini saavatel patsientidel on esimeseks sammuks enne ravi vahetamist annuste optimeerimine. Ravisoovitused on kokku võetud tabelis 8.

**Kliinilised tunnused, mis aitavad ravimeetodi valikul.** Üheski uuringus ei ole süstemaatiliselt hinnatud ravivastust ennustavaid tegureid bipolaarse depressiooni ravis. Kliiniliselt on aga kindlaks tehtud mõned tegurid, mis aitavad ravivalikut teha. Oluline on arvestada maania- ja depressiooniepisoodide anamneesi. Patsientidel, kel on anamneesis kiiresti vahelduvad episoodid või raskekujuline maania, tuleks enne proovida antidepressandita strateegiat. Raske bipolaarse depressiooni korral, kui esinenud maaniaepisoodid on olnud kergekujulised, oleks sobiv antidepressanti sisaldav kombinatsioon (24). Antidepressantidest on eelistatavad SSRId ja bupropioon tritsükliliste antidepressantide (TCA) ja monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) ees. Kerge bipolaarse depressiooni raviks või säilitusraviks võib kaaluda kognitiiv-käitumisteraapiat (KKT) või psühhosotsiaalseid strateegiaid enne ravimite lisamist. Bipolaarse depressiooni ja psühhootiliste sümptomite puhul tuleks ravi varases järgus kaaluda EKRI või atüüpilise antipsühhootikumi ning SSTI kombinatsiooni.

**BIPOLAARSE MEELEOLUHÄIRE SÄILITUSRAVI Pikaajaliste strateegiate vajadus.**

Uuringute järgi tekib bipolaarse häire ägenemine 60–80%-l patsientidest, kes katkestavad liitium- või antipsühhootikumravi, ning 20–50%-l patsientidest ravi ajal (25). Lisaks tunneb oluline osa isegi intensiivselt jälgitud ning akuutsete faaside ajal ravitud patsientidest end jääksümptomite tõttu haigena. Pikaajalised ravieesmärgid ei sisalda seega ainult suitsidaalse käitumise ennetamist ja kliinilise depressiooni ning maania ennetamist, vaid ka subkliiniliste sümptomite, ravisoostumuse, elukvaliteedi, kognitsiooni ning funktsioonivõime parandamist. Kaasuv psühhoaktiivsete ainete kuritarvita-

mine, meeleoluga mitteühtivad psühhootilised sümptomid ning maaniasümptomitega skisoafektiivne häire perekonnaanamneesis on ägenemise riskitegurid. Eelnenud haigusepisoodide arv on seotud tulevaste episoodide arvu, elukvaliteedi ja funktsioneerimise languse, halvema ravivastuse ja pikemate hospitaliseerimistega (26). On ka näidatud, et korduvate episoodide tagajärjeks võivad olla kumulatiivsed struktuursed muutused ajus, mis võivad olla seotud kognitiivsete võimete halvenemisega (27). Korduvate episoodide tagajärjed räägivad selle poolt, et ennetavat ravi tuleb rakendada vara, juba pärast esimest episoodi.

**Ravisoostumus.** Prospektiivsete uurin-gute andmetel jätab üks bipolaarse häire patsient kolmest võtmata vähemalt 30% talle määratud ravimitest. Bipolaarsete häi-rete juures on ravisoostumuse puudumine üks kindlaks tehtud episoodide kordumiste põhjus ning on seotud nii sagedasemate hospitaliseerimiste kui ka suitsiididega (28). Kui patsiendil ilmneb ravi katkestamise oht, võib aidata tegutsemist planeerida negatiivselt ravisoostumusele mõjuvate tegurite äratundmine (vt tabel 9). Ravisoostumuse parandamiseks võib olla kasu sekkumistest, kus kaasatakse nii patsient kui ka pereliik-med, kellel on hea arusaam häire olemusest, ravimitest ja kõrvaltoimetest ning kes on haaratud pikaajalisse raviplaani (vt tabel 10). Sekkumised, kuhu on võetud ainult pere-

**Tabel 9.** Ravisoostumust halvendavad tegurid

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

**Tabel 10.** Ravimeetodid, mis on tõhusad ravisoostumuse parandamisel

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

kond patsiendi osalemiseta, ei näi ravisoostumust mõjutavat. Ravisoostumust parandavateks psühhoterapeutilisteks sekkumisteks on interpersonaalne rühmateraapia, KKT ja patsiendi ning perekonna ja patsiendi vastav õpetamine.

### SÄILITUSRAVI FARMAKOLOOGILISED RAVIVÕIMALUSED

Tõendus põhine baas tõhusa säilitusravi kohta on kõige laiem liitiumil, lamotrigiini, olansapiinil ning väiksemas ulatuses valproaadil. Mõningaid andmeid on olemas ka karbamasepiini ja kombinatsioonravide kohta. Praeguseks ei ole andmeid, et oleks tehtud pikaajalisi uuringuid teiste atüüpiliste antipsühhootikumide kohta, kaasa arvatud risperidoon ja kvetiapiin, või teiste antikonvulsantide kohta, k.a okskarbasepiin, topiramaat ja gabapentiin. Säilitusravi võimalused on kokku võetud tabelis 11.

**Kombinatsioonravi.** Patsientide jaoks, kelle ravi ei ole adekvaatse esimese valiku monoterapiaga õnnestunud, on kombinatsioonravi hea võimalus. Mõningast tõhusust on leitud muu hulgas järgmistel võimalustel: liitium koos val-

proaadi või karbamasepiiniga; samuti liitium või valproaat pluss olansapiin (29), kvetiapiin (30) või risperidoon (31). Liitiumi ja lamotrigiini kohta koos ei ole andmeid, kuid see kombinatsioon on soovitatud, arvestades kummagi ravi tõestatud tõhusust monoterapiana.

**Kliinilised tunnused, mis aitavad ravimeetodi valikul.** Patsiendiõpetusega seotud sekkumised on kõikide bipolaarse häire patsientide pikaajalise ravi asendamatu osa. Liitiumi profülaktiline toime on tõestatud kõige paremini: see ennetab nii mania- kui ka depressiooniepisoode ning sel on oluline suitsiidivastane mõju. Olansapiinil, valproaadil ja lamotrigiini on tõestatud pikaajaline kasu, esimesed kaks on ilmselt sobivamad mania ägenemistega patsientidele ning lamotrigiin näib põhiliselt ennetavat depressiivseid episoodide. Lamotrigiini ei tohiks kasutada monoterapiana patsientidel, kelle anamneesis on rasked või sagedased maniaepisoodid. Liitiumit võib pidada tüüpilise bipolaarse häire patsientide valikravimiks; samuti episoodilise kliinilise kulu, väheste kaasuvate psühhiaatriliste häirete ja perekonnaanamneesis esineva liitiumile alluva bipolaarse häire korral. Kiiresti vahelduvate episoodidega patsientidel on tõestatud liitiumi, lamotrigiini ja valproaadi toime, 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 ka-

**Tabel 11.** Soovitused bipolaarse häire säilitusraviks

Valik	Ravi
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/SSTI/bupropioon, olansapiin + fluoksetiin
Kolmas valik	Täiendav fenütoiin, klosapiin, EKR, topiramaat, oomega-3-rasvhapped, okskarbasepiin või gabapentiin
Ei ole soovitatud	Flupentiksooli lisamine, monoterapia gabapentiini, topiramaadi või antidepressantidega

EKR – elektrikonvulsioonravi; SSTI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor.

**Tabel 12.** Kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) bipolaarse häire farmakoloogiline säilitusravi (32)

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

sulikud täiendavate ravimitena pikaajalises ravis. Vähesed bipolaarse häire patsiendid saavad kogu elu hakkama monoterapiaga. Enamik vajab lühi- või pikaajalist kombinatsioonravi liitiumi, valproaadi, atüüpiliste antipsühhootikumide, antidepressantide, lamotrigiini ja/või EKRiga. Ravimite seerumikontsentratsioone tuleks määrata ja elundisüsteeme muul viisil uurida kliiniliste näidustuste järgi, kuid mitte harvemini kui iga kuue kuu jooksul.

**BIPOLAARNE HÄIRE KIIRESTI VAHELDUVATE EPISOODIDEGA (RAPID CYCLING)**

Kiiresti vahelduvad episoodid, mis esinevad ligikaudu 20%-l bipolaarse häire patsientidest, on mitme kliinilise mõõdupuu poolest seotud haiguse tõsisema raskusastmega. Selle häire variandi ravisoovitused on esitatud tabelis 12.

**II TÜÜPI BIPOLAARNE HÄIRE**

**Epidemioloogia.** II tüüpi bipolaarne häire iseloomustub depressiooni ja hüpomaania korduvate episoodidega. Levimuse näitajad üldrahvastikus varieeruvad 0,5–6,4%-ni, sõltudes rakendatud kriteeriumidest (33). Kontseptuaalselt võib II tüüpi bipolaarset häiret vaadelda osana rahvastikus unipolaarset depressioonist I tüüpi bipolaarse häireni, erinevused esinevad vaid haiguse kulu, soolise jaotuvuse, perekonnaanamneesi ja võimalik, et ka ravivastuse osas. Hüpomaania, mis on II tüüpi bipolaarse häire määrav tunnus, jääb sageli tähelepanuta ja viib selle seisundi aladiagnoosimiseni (34). Seetõttu võib minna kuni 12 aastat, kuni patsient saab sobiva II tüüpi bipolaarse häire või bi-

polarse spektri häire diagnoosi, võrreldes 7 aastaga I tüüpi bipolaarse häire ja 3,3 aastaga unipolaarse depressiooni korral. II tüüpi bipolaarset häiret saab aga usaldusväärset diagnoosida, kui kogenud psühhiaatrid kasutavad hoolikalt läbiviidud ning struktureeritud intervjuud koos anamneesiga sõpradelt ja pereliikmetelt. MDQ on lihtne enesehinnangu küsimustik, millel on varem esinenud määramata kestusega hüpomaania kindlakstegemisel mõdukas sensitiivsus ja spetsiifilisus (35).

**II TÜÜPI BIPOLAARNE HÄIRE DIFERENTSIAALDIAGNOOS**

Enamikul patsientidel, kellel lõpuks diagnoositakse II tüüpi bipolaarne häire, on varem diagnoositud depressiooni. Mõnedel juhtudel on see tingitud sellest, et haigus ei ole veel avaldunud, kuid sageli ei ole hüpomaania suhtes hoolikalt küsitletud (36). II tüüpi bipolaarne häire ja sageli korduv depressioon on lähedalt seotud (36). II tüüpi bipolaarne häire näib olevat seotud olulise suitsiidiriskiga. II tüüpi bipolaarse häire patsientidel on tõenäolisemalt haigus alanud varasemas eas, sagedamini on sama häiret perekonnaanamneesis, rohkem on esinenud ägenemisi, ärevushäireid ja sõltuvushäireid kui võrrelda depressioonipatsientidega. Lisaks esineb II tüüpi bipolaarse häire depressiooni korral sagedamini atüüpilisi depressiivseid sümptomeid, nagu meeoleu reaktiivsus, söögiisu tõus, magusavajadus, ülesöömine, kaalutõus, ülemagamine, äärmine väsimus ja interpersonaalne sensitiivsus (37). II tüüpi bipolaarset häiret ja piirialast tüüpi isiksusehäiret on ühiseid

**Tabel 13.** Soovitused ägeda II tüüpi bipolaarse depressiooni farmakoloogiliseks raviks (39, 40)

Valik	Ravi
Esimene valik	Tõendid farmakoteraapia esimese valiku soovitamiseks ei ole piisavad
Teine valik	Liitium, lamotrigiin, liitium/valproaat + antidepressandid, liitium + valproaat, atüüpilised antipsühhootikumid + antidepressandid, kvetiapiin
Kolmas valik	Vaheta antidepressanti
Ei ole soovitatud	Vt soovitusi antidepressantide monoterapia kohta

jooni: meeleolu häirimine ning impulsiivsus ja ka ebastabiilsus inimsuhetes. Need erinevad aga meeleolu kõikumiste iseloomu, raskusastme ja kestuse, meeleolu ebastabiilsuse määra, raskusi tekitava käitumise episoosilise iseloomu, algusaja ning perekonnaanamneesi poolest. On oluline rõhutada, et II tüüpi bipolaarne häire ei ole lihtsalt I tüübi kergem vorm, vaid häire on seotud sagedaste kiiresti vahelduvate episoodidega (*rapid cycling*) ja suitsiididega ning halvendab psühhosotsiaalset toimimist I tüüpi häirega võrreldaval määral (38).

## II TÜÜPI BIPOLAARSE HÄIRE RAVI

**Hüpomaania akuutravi.** Ravimata hüpomaania, kui see pole kunagi saanud meditsiinilist tähelepanu, võib olla seotud suurte rahaliste, juriidiliste ja psühhosotsiaalsete probleemidega. Praeguseks ei ole ühtegi uuringut hüpomaania efektiivsete ravivõimaluste kohta tehtud (38). Ainuke spetsiaalselt akuutse hüpomaania ravi uuring on risperidooni avatud uuring, mis näitas, et ühenädalase raviga saadi paranemine. Üldjuhul on akuutse hüpomaania ravi olnud sarnane maniaepisoodide raviga.

**II tüüpi bipolaarse depressiooni akuutravi.** II tüüpi bipolaarse häire ra-

vis on põhiorhk suunatud depressiooni ägeda faasi ravile. Praeguseks on enamikus uuringutes vaadeldud antidepressantide ja antikongulsantide tõhusust. Tõendite nappuse tõttu, mis oleks võetud spetsiaalselt II tüüpi bipolaarse häire uuringutest, on vajalik kombineerida tõendid ja ekspertide arvamused, et formuleerida ravisoovitused. Ühegi preparaadi toetuseks esimese valiku ravimina II tüüpi bipolaarse häire depressiooni akuutravis ei ole piisavalt tõendeid, järelkult tuleb mõelda teise valiku võimaluste peale (vt tabel 13).

## II tüüpi bipolaarse häire säilitusravi.

Bipolaarse häire II tüübi all kannatavad patsiendid veedavad depressioonisümpptomeid tundes 37 korda rohkem päevi kui hüpomaaniasümpptomeid kogedes (41). Seega on II tüüpi bipolaarse häire pikaajalises ravis rõhk depressioonepisoodide agressiivsel ennetamisel. Praeguseks on olemas andmed liitiumi, antikongulsantide ja antidepressantide kohta.

Kuna II tüüpi bipolaarse häire patsientidel on eraldi uuringuid tehtud vähe, on ravisoovituste andmiseks kombineeritud tõendid ja eksperdiarvamused. Säilitusravi soovitused on kokku võetud tabelis 14.

**Tabel 14.** Soovitused II tüüpi bipolaarse häire säilitusraviks

Valik	Ravi
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 – elektrikonvulsioonravi

**OHUTUS JA JÄLGIMINE**

**Uute patsientide meditsiiniline uurimine.** Ideaaljuhul tuleks enne bipolaarse häire farmakoterapia alustamist teha põhjalikud meditsiinilised ja põhilised laboriuuringud. 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. Soovitavad uuringud on esitatud tabelis 15.

**Tabel 15.** Esmased laboriuuringud bipolaarse häire patsientidele

---

Täisvere analüüs
Paastuglükooos
Tühja kõhu lipiidide profiil (üldkolesterool, vLDL, LDL, HDL, TG)
Trombotsüüdid
Elektrolüüdid
Maksaensüümid
Seerumi bilirubiin
Protrombiini aeg ja partsiaalse tromboplastiini aeg
Uriinianalüüs
Narkootiliste ainete määramine uriinis
Seerumi kreatiniin
24 tunni kreatiniini kliirens
Türetropiin
EKG (> 40aastastel või näidustuse korral)
Rasedustest (kui oluline)
Prolaktiin

---

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

**Laboriuuringud.** Tabelis 15 näidatud laboriuuringud tuleks teha ravi alguses. Uuringuandmete järgi ei ole vaja regulaarselt teha kliinilise vere analüüse ja maksa-funktsiooni teste (42). Neid uuringuid tu-

leks korrata umbes neli nädalat pärast ravi alustamist ning edaspidi iga 3–6 kuu järel. Alla 10aastased lapsed, eakad patsiendid, kehaliselt haiged ja rohkem kui ühte ravi- mit saavad patsiendid vajavad aga lähemat jälgimist. Kliinilised sümptomid ja märgid hematoloogilistest, maksafunktsiooni, südame-veresoonkonna ja neuroloogilistest häiretest on uuringute kavandamiseks või ajastamiseks ning 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 probleemiks on ravisoostumus. Eesmärgiks on saavutada liitiumi tase 0,8–1,1 mmol/l ning valproaadi tase 400–700 µmol/l (ligikaudu 57,7–101 µg/ml) (43). Seerumitase tuleks määrata madalaimas kontsentratsioonipunktis (u 12 tundi pärast viimast annust). Liitiumi kontsentratsioon tuleks määrata umbes viis päeva, valproaadi tase 3–5 päeva pärast viimast annuse tiitrimist. Tavaline praktika on saavutada terapeutiline vahemik kahel järjekorral määramisel akuutse faasi ravis. Pärast seda tuleks tase määrata iga 3–6 kuu järel, kui kliiniline situatsioon ei nõua muud. Kui patsient saab karbamasepiini või mõnda muud maksaensüümide indutseerijat, võib olla vajalik jälgida risperidooni või teiste psühhofarmakonide taset tagamaks, et ravimi tõhusus ei halvene väiksema kontsentratsiooni tõttu veres (44, 45).

*peeter.jaanson.001@mail.ee*

**KIRJANDUS**

---

1. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. 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.
2. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006;8:721–39.
3. Bourdon K, Rae D, Locke B, et al. Estimating the prevalence of mental disorders in US adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992;107:663–8.
4. Kessler R, McGonagle K, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.

5. Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003;160:1636–42.
6. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, et al. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord* 2004;6:379–85.
7. Murray C, Lopez A. The global burden of disease. World Health Organization. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
8. Lopez P, Mosquera F, de Leon J, et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:963–6.
9. Slama F, Bellivier F, Henry C, et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1035–9.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
11. Hirschfeld R, Calabrese J, Weissman M, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53–9.
12. Hirschfeld R, Williams J, Spitzer R, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873–5.
13. Frank E, Cyrankowski J, Rucci P, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:905–11.
14. Hughes D, Kleespies P. Treating aggression in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 4):10–5.
15. Yildiz A, Sachs G, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2003;20:339–46.
16. Sajatovic M, Davies M, Hrouda D. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004;55:264–9.
17. Kusumakar V, Yatham L, Haslam D, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry* 1997;42(Suppl 2):S79–S86.
18. Granneman G, Schneck D, Cavanaugh J, et al. Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *J Clin Psychiatry* 1996;57:204–6.
19. Mukherjee S, Sackeim H, Schnur D. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994;151:169–76.
20. Guille C, Sachs G, Ghaemi S. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:638–42.
21. Judd L, Akiskal H, Schettler P, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530–7.
22. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445–57.
23. Altshuler L, Gitlin M, Mintz J, et al. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:807–11.
24. Brown E, McElroy S, Keck P, et al. A 7-week comparison of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1025–33.
25. Calabrese J, Suppes T, Bowden C, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841–50.
26. Keck P, McElroy S, Strakowski S, et al. Outcome and comorbidity in first- compared with multiple-episode mania. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:320–4.
27. MacQueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2003;5(Suppl 2):53–61.
28. Muller-Oerlinghausen B, Muser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992;25:261–9.
29. Tohen M, Calabrese J, Sachs G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:247–56.
30. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109:251–63.
31. Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001;67:213–9.
32. Suppes T, Brown E, Schuh L, et al. Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance of remission: post hoc analyses of 47-week data. *J Affect Disord* 2005;89:69–77.
33. Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133–46.
34. Piver A, Yatham L, Lam R. Bipolar spectrum disorders. New perspectives. *Can Fam Physician* 2002;48:896–904.
35. Hirschfeld R, Holzer C, Calabrese J, et al. Validity of the Mood Disorder Questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003;160:178–80.
36. Ghaemi S, Ko J, Goodwin F. 'Cade's disease' and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125–34.
37. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:62–5.
38. Van Riel WG, Vieta E, Martinez-Arran A, et al. Chronic mania revisited: factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *World J Biol Psychiatry* 2008;9(4):313–20.
39. Tondo L, Baldessarini R, Hennen J, et al. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:638–45.
40. Vieta E, Suppes T, Raines S, et al. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:421 (Abstract P.2.069).
41. Judd L, Akiskal H, Schettler P, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261–9.
42. Pellock J, Willmore L. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1991;41:961–4.
43. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006;163:272–5.
44. Gianfrancesco F, Pesa J, Wang RH, et al. Assessment of antipsychotic-related risk of diabetes mellitus in a Medicaid psychosis population: sensitivity to study design. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:431–41.
45. Emsley R, Turner HJ, Schronen J, et al. Effects of quetiapine and haloperidol on body mass index and glycemic control: a long-term, randomized, controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:175–82.

**SUMMARY**

---

**The diagnostics and management of the bipolar disorder**

---

In recent years the number of treatment options available for the treatment of bipolar disorder has significantly increased. Data have been published about the effectiveness of atypical antipsychotics and mood stabilizers which have an impact on current treatment options. The Estonian Psychiatric Association approved the guidelines for treatment of the bipolar disorder compiled by the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) in 2005 and in 2007 (updated version). The current review is based on these guidelines with the authors' kind permission to use them. We present new data about effectiveness, safety, and tolerability in order to develop clinical recommendations for treatment of various phases of the bipolar disorder. The cornerstone of management of the disorder is pharmacotherapy. However, pharmacotherapy is effective only in case adjunctive psychosocial treatment is provided by a multidisciplinary team. Lithium, valproate and several atypical

antipsychotics are first-line drugs for acute mania. Bipolar depression and mixed states are frequently associated with suicidal acts; therefore, assessment of suicidal behaviour should always be an integral part of managing any bipolar patient. For management of the bipolar depression, recent data support quetiapine monotherapy as a first-line option. Lithium and lamotrigine monotherapy, olanzapine plus selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and lithium or divalproex plus SSRI/bupropion are other first-line options. First-line options in maintenance treatment of the bipolar disorder are lithium, lamotrigine, valproate and olanzapine. Recent evidence supports a combination of olanzapine and fluoxetine as second-line maintenance therapy for bipolar depression. According to new data, also quetiapine monotherapy is recommended as a second-line option for management of acute bipolar II depression. Historical and symptom profiles help select treatment options.