



PROTOCOL MEDICAL

GHID DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ

COD PM-PSIH-004

Aprob

Co
 ață

Elaborat Conf. Univ. Dr. Giurgi-Oncu Cătălina

Medic șef secție - Clinica Psihiatrie I,
 Prof. Univ. Dr. ENĂTESCU VIRGIL-RAI

Medic șef secție - Clinica Psihiatrie II,
 Prof. Univ. Dr. DEHELEAN LIANA

Medic șef Centru de Sănătate Mintală
 Dr. ILEANA STOICA

Prezentul protocol a fost avizat în cadrul ședinței Consiliului medical din data de 13-06-2024
 (P.V. nr. 25965).



Cuprins

1. Situația edițiilor și a reviziilor în cadrul edițiilor protocolului.....	3
2. Scopul protocolului	3
3. Domeniul de aplicare a procedurii operaționale.....	3
4. Documente de referință (reglementări) aplicabile activității procedurate.....	4
4.1. Reglementări internaționale.....	4
4.2. Reglementări naționale	4
5. Definiții și abrevieri ale termenilor utilizați în procedura operațională.....	4
5.1. Definiții ale termenilor	4
5.2. Abrevieri ale termenilor.....	5
6. Descrierea protocolului	5
6.1 Diagnosticul.....	5
6.2 Codul bolii conform Listei codurilor de boală utilizate pentru codificarea morbidității spitalicești.....	5
6.3 Date epidemiologice.....	5
6.4 Factori de risc.....	6
6.5 Anamneza.....	7
6.6 Tabloul clinic.....	7
6.6.1 Simptomele manifestate în episodul maniacal.....	7
6.6.2. Simptomele manifestate în episodul depresiv.....	8
6.6.3. Simptomele manifestate în episodul mixt	8
6.6.4. Simptomele episodului hipomaniacal al tulburării afective bipolare.....	8
6.7 Investigații paraclinice	9
6.8 Diagnostic pozitiv.....	9
6.9 Diagnostic diferențial.....	10
6.10. Complicații, măsuri de urgență	12
6.11. Criterii de spitalizare.....	12
6.12 Tratamentul farmacologic în TAB.....	12
6.12.1. Managementul tratamentului farmacologic al TAB.....	12
6.12.2. Clase de medicamente utilizate în tratamentul TAB.....	13
6.12.2.1. Medicamente timostabilizatoare	13
6.12.2.2. Substanțe antidepresive.....	18
6.12.2.4. Benzodiazepinele	26
6.12.3. Tratamentul episoadelor de manie în TAB	26
6.12.4. Tratamentul episoadelor de depresie în TAB.....	29
6.12.5. Tratamentul episoadelor mixte în TAB.....	32
6.12.6. Tratamentul TAB cu ciclare rapidă.....	34
6.12.7. Tratamentul TAB tip II	34
6.12.8. Stabilizarea și prevenirea recăderilor și/sau a recurențelor	35
7. Resurse necesare.....	36
8. Condiții de abatere de la protocol	37
9. Valorificarea rezultatelor activității - indicatori de monitorizare a implementării protocolului la nivelul spitalului.....	37
10. Responsabilități și răspunderi în derularea activității.....	37



1. Situația edițiilor și a reviziilor în cadrul edițiilor protocolului

Ediția sau, după caz, revizia în cadrul ediției	Componenta revizuită	Modalitatea reviziei	Data de la care se aplică prevederile ediției sau reviziei/ediției
1	2	3	4
Ediția 1	x	x	2014
Ediția 2	<ul style="list-style-type: none"> Indicații ghiduri naționale, internaționale Disponibilitate noi formule terapeutice medicație 	<ul style="list-style-type: none"> Actualizare ghiduri naționale, internaționale 	04.04.2023
Revizia 1	Indicatori și Responsabilități	•	17.06.2024

2. Scopul protocolului

Scopul principal al protocolului îl reprezintă managementul eficient al patologiei sus menționate, gestionarea riscului erorilor de diagnostic și / sau tratament.

Implementarea PM asigură reducerea variabilității de practică, permite actualizarea cunoștințelor medicale și uniformizarea atitudinilor și / sau aptitudinilor medicale de diagnostic și tratament, la nivelul standardului de îngrijire propus.

Asigură creșterea eficacității și eficientizarea costurilor și promovează utilizarea eficientă a resurselor medicale și asigură o bază rațională pentru transferuri între clinici de niveluri diferite.

3. Domeniul de aplicare a procedurii operaționale

Protocolul se aplică tuturor pacienților peste 18 ani și are scopul de a îndruma și nu de a limita judecata și experiența clinicianului. Protocolul se aplică tuturor pacienților cu suspiciune de tulburare afectivă bipolară din secțiile Psihiatrie I și II, compartimentul Cameră de Gardă Psihiatrie, ambulatoriu Psihiatrie.

Nivel de aplicare:

- 1.1. Nivel de aplicare - asistență medicală de urgență
 - Compartiment Cameră de Gardă Psihiatric.
- 1.2. Nivel de aplicare – asistență medicală de ambulatoriu.
 - Ambulatoriul de Psihiatrie al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara.
 - Centrul de Sănătate Mintală al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara.
- 1.3. Nivel de aplicare – asistență medicală spitalicească.
 - Secția Clinică Psihiatrie Acuți I
 - Secția Clinică Psihiatrie Cronici I
 - Secția Clinică Psihiatrie Acuți II
 - Secția Clinică Psihiatrie Cronici II



4. Documente de referință (reglementări) aplicabile activității procedurate

4.1. Reglementări internaționale

1. Ghidul internațional World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
2. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)
3. International Society for Bipolar Disorders (ISBD)
4. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
5. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)
6. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP)
7. British Association of Psychopharmacology (BAP)

4.2. Reglementări naționale

1. Lista protocoalelor terapeutice aprobate prin ordinul MS/CNAS nr. 854/562/2019

5. Definiții și abrevieri ale termenilor utilizați în procedura operațională

5.1. Definiții ale termenilor

Nr. crt.	Termenul	Definiția și/sau, dacă este cazul, actul care definește termenul
1.	Protocol medical	un set de reguli care trebuie respectate de personalul medical în stabilirea diagnosticului și/sau stabilirea tratamentului unui pacient cu suspiciunea de o anumită afecțiune.
2.	Pacient	orice persoană care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii: a. Persoana care are o plângere sau un mecanism sugestiv pentru o boală sau o vătămare potențială; b. Persoana care prezintă aspecte evidente de boală sau de vătămare sau; c. Persoana identificată de către un apelant informat care solicită evaluarea pentru boală sau rănire potențială.
3.	Pacient critic	pacientul cu funcțiile vitale instabile sau cu afecțiuni care pot avea complicații ireversibile și care necesită intervenție medicală de urgență sau îngrijiri într-o secție de terapie intensivă generală sau specializată.
4.	Asistență medicală de urgență	ansamblul de măsuri diagnostice și terapeutice întreprinse de către personal medical calificat. Ea poate fi acordată la diferite niveluri de către medici și asistenți medicali cu diferite grade de pregătire.
5.	Urgență medicală	accidentarea sau îmbolnăvirea acută, care necesită acordarea primului ajutor calificat și/sau a asistenței medicale de urgență, la unul sau mai multe niveluri de competență, după caz. Ea poate fi urgență cu pericol vital, unde este necesară/sunt necesare una sau mai multe resurse de intervenție în faza prespitalicească, continuând îngrijirile într-un spital local, județean ori regional, sau urgență fără pericol vital, unde îngrijirile pot fi efectuate, după caz, cu sau fără utilizarea unor resurse prespitalicești, la un centru ori cabinet medical autorizat sau, după caz, la un spital.
6.	Episod depresiv	O perioadă de 2 săptămâni caracterizată prin dispoziție depresivă și/sau scăderea interesului și a plăcerii pentru activități, dificultăți de concentrare, fatigabilitate, distorsiuni cognitive, tulburări de somn și alimentație
7.	Episod hipomaniacal	O perioadă de timp bine delimitată, caracterizată prin dispoziție anormal și persistent euforică, expansivă sau iritabilă, precum și prin activitate direcționată către un obiectiv sau energie anormal sau persistent crescute, care durează cel puțin 4 zile consecutive și este prezentă cea mai mare parte a zilei, aproape zilnic. Nu sunt prezente elemente psihotice, nu necesită internare.
8.	Episod maniacal	O perioadă de timp bine delimitată, caracterizată prin dispoziție anormal și persistent euforică, expansivă sau iritabilă, precum și prin activitate direcționată către un obiectiv sau energie anormal sau persistent crescute, cu durată de cel puțin 1 săptămână (sau orice durată dacă este necesară spitalizarea).
9.	Tulburare afectivă bipolară	Tulburare caracterizată prin episcade afective repetate (cel puțin 2), în care nivelul de dispoziție și activitate al subiectului este semnificativ perturbat. Perturbarea constă în



		unele episoade de elevare a dispoziției, energie și activitate crescută (manie sau hipomanie) și în altele de scădere a dispoziției precum și o scădere a energiei și activității (depresie).
10.	Tulburare afectivă bipolară – Tip I	Pacientul a îndeplinit criteriile pentru un episod maniaco-depresiv sau mixt, de obicei suficient de sever pentru a necesita spitalizarea. Pot să apară și episoade depresive majore sau episoade hipomaniacale.
11.	Tulburare afectivă bipolară – Tip II	Pacientul a avut cel puțin un episod depresiv major și cel puțin un episod hipomaniaco-depresiv, dar fără episoade maniaco-depresive în antecedente.
12.	Tulburare afectivă bipolară – cu ciclare rapidă	4 sau mai multe episoade afective depresive, maniaco-depresive sau mixte în decurs de 12 luni.

5.2. Abrevieri ale termenilor

Nr.	Abrevierea	Termenul abreviat
1	CNAS	Casa Județeană de Asigurări de Sănătate
2	MS	Ministerul Sănătății
3	ICD10	International Classification of Disease, 10th edition
4	OMS	Organizația Mondială a Sănătății
5	DSM 5/DSM V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
6	WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
7	ISRS	Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină
8	ISRSN	Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină și noradrenalină

6. Descrierea protocolului

6.1 Diagnosticul

Diagnosticul de Tulburare afectivă bipolară se realizează conform criteriilor ICD-10 (OMS).

6.2 Codul bolii conform Listei codurilor de boală utilizate pentru codificarea morbidității spitalicești.

F31.0 Tulburare afectivă bipolară, episod actual hipomaniaco-depresiv

F31.1 Tulburare afectivă bipolară, episod actual maniaco-depresiv fără simptome psihotice

F31.2 Tulburare afectivă bipolară, episod actual maniaco-depresiv cu simptome psihotice

F31.3 Tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie ușoară sau medie

F31.4 Tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie severă fără simptome psihotice

F31.5 Tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie severă cu simptome psihotice

F31.6 Tulburare afectivă bipolară, episod actual mixt


F31.7 Tulburare afectivă bipolară, în prezent în remisie

F31.8 Alte tulburări afective bipolare

F31.9 Tulburare afectivă bipolară, nespecificată

6.3 Date epidemiologice

Tulburarea afectivă bipolară (TAB) reprezintă una dintre bolile psihice severe, fiind caracterizată de un dezechilibru dispozițional cronic, manifestat prin episoade recurente de depresie, manie sau hipomanie și mixte, intercalate cu perioade de remisie. TAB este asociată

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENTĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA SECȚIA PSIHIATRIE (I și II)	PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
	PM-PSIH-004	Pag. 6 din 38

cu o povară a bolii importantă, cu disfuncție ocupațională, cu deteriorare la nivelul interacțiunilor sociale, precum și cu o rată crescută de morbiditate și mortalitate.

În ceea ce privește etiologia tulburării, cele mai studiate ipoteze sunt:

1. Ipoteza genetică, susținută de agregarea familială a tulburării (concordanță monoziigoți este mai mare decât la dizigoți, iar riscul de a dezvolta tulburarea crește direct proporțional cu gradul de rudenie).
2. Ipoteza neurotransmițătorilor, susținută de eficiența medicamentelor psihotrope în tratamentul episoadelor afective.

Raportul bărbați/femei este de 1/1. Debutul este frecvent cu episod depresiv la femei, pe când la bărbați este cu episod maniacal. TAB tip II este mai frecventă la sexul feminin. Prevalența pe parcursul întregii vieți este de 0,4-1,6% din populația adultă pentru TAB tip I. Secundar dificultăților de identificare a episoadelor hipomaniacale și de diferențiere între un viraj maniacal indus de tratamentul antidepresiv și cel datorat evoluției naturale a tulburării, se estimează că prevalența TAB tip II este mai mare de 1,6% din populația generală (Weissman, 1990). Per ansamblu, afectează aproximativ 5% din populația generală (Akiskal, 2000).

Este frecvent comorbidă cu alte tulburări psihice, precum tulburările de anxietate, tulburările de personalitate, tulburările în legătură cu consumul de substanțe sau tulburarea prin deficit de atenție/hiperactivitate. Cele mai frecvente comorbidități psihiatrice și somatice raportate de studiile epidemiologice (Krishnan, 2005) sunt:

- Adicție la substanțe psihoactive
- Abuz de alcool
- Adicție la medicamente
- Tulburări de anxietate
- Fobie socială
- Tulburare de stress posttraumatic
- Tulburări de personalitate
- Migrenă
- Creștere în greutate
- Obcesitate

Tratamentul TAB se bazează, în principal, pe medicația psihotropă, utilizată pentru a normaliza dispoziția în cursul episoadelor acute de boală și pentru a preveni recăderile. Tratamentele sunt stabilite în funcție de faza bolii, subtipul tulburării și particularitățile individuale ale pacientului. Există o variație individuală, în ceea ce privește răspunsul la medicație, fapt ce va determina alegerea acesteia în funcție indicatori, precum vârsta, particularitățile somatice și psihice ale pacientului, perioada fertilă, potențiale efecte adverse ale tratamentului, interacțiunile medicamentoase, istoricul bolii, istoricul familial de tulburări psihice și răspunsul lor la tratament, nevoia instalării unui răspuns rapid al medicației și preferința individuală a pacientului. Pacienții cu TAB prezintă deseori comorbidități cu diferite afecțiuni somatice iar medicația psihotropă poate avea un efect negativ suplimentar.

6.4 Factori de risc



a. Factori genetici: riscul de a dezvolta tulburarea crește direct proporțional cu gradul de rudenie. De exemplu, riscul de a dezvolta tulburarea este mai mare la geminii monoziгоți decât la cei dizigoți

b. Particularitățile episoadelor afective: dacă un individ dezvoltă un episod maniacal cu elemente psihotice, riscul este crescut ca și episoadele următoare să fie cu elemente psihotice. De asemenea, o remisie incompletă a simptomatologiei, mai frecventă atunci când episodul a fost însoțit de elemente psihotice incongruente cu dispoziția (ex. delir de persecuție ce evoluează pe un fundal de dispoziție euforică) reprezintă un factor de risc pentru recădere.

c. Sexul feminin: femeile au un risc mai mare decât bărbații de a dezvolta tulburare afectivă bipolară cu ciclare rapidă sau episoade mixte. De asemenea, au mai frecvent simptome depresive și au un risc mai mare de a asocia tulburări în legătură cu consumul de substanțe, atât în comparație cu bărbații care suferă de această tulburare, cât și față de femeile din populația generală.

d. Alți factori: evenimente de viață psiho-stresante și traumatizante, perturbarea ritmului somn-veghe, abuz de alcool sau substanțe psihoactive. Acești factori pot predispuce la recăderi.


6.5 Anamneza

- Evaluarea psihiatrică
 - Prezența modificării dispoziționale
 - Afectarea funcționării sociale și ocupaționale
 - Antecedente psihiatrice
 - Tolerabilitate și eficacitate la medicația anterior administrată
- Evaluarea stării generale somatice
- Antecedente heredocolaterale
- Antecedente personale patologice
- Istoricul bolii
- Heteroanamneză

6.6 Tabloul clinic

6.6.1 Simptomele manifestate în episodul maniacal

- Dispoziția este crescută, euforică, expansivă sau iritabilă într-o manieră persistentă și anormală, nepotrivindu-se circumstanțelor pacientului;
- Stima față de sine este deseori ridicată având idei de grandoare care uneori pot atinge intensitate delirantă (ideația delirantă poate interesa individul – abilități fizice, calități și/sau posesiunile acestuia – avere, proprietăți);
- Sentimente intense de bunăstare și eficacitate atât fizică cât și mentală;
- Logoree: ritm și flux ideo-verbal accelerat, discurs dificil de întrerupt;
- Atenția nu poate fi reținută și există deseori o distractibilitate marcată (hiperprosexie spontană cu hipoprosexie voluntară. Atenția este captată de stimuli externi irelevanți, iar interviul cu examinatorul este dificil, cu numeroase întreruperi);

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA	PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC SI TERAPEUTIC IN TULBURAREA AFECTIVA BIPOLARA Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
		Revizia I
SECȚIA PSIHIATRIE (I și II)	PM-PSIH-004	Pag. 8 din 38

- Fuga de idei: individul afirmă că gândurile sale se desfășoară într-un ritm atât de alert că nu le poate exprima în cuvinte;
- Creșterea implicării în activități multiple, simultan, fără a acorda o atenție deosebită finalizării lor.
- Pierderea inhibițiilor sociale normale poate duce la implicare excesivă în activități riscante (promiscuitate sexuală, jocuri de noroc, consum de alcool sau substanțe psihoactive, cumpărături sau investiții exagerate etc.), necaracteristice individului cutimic;
- Sociabilitatea crescută;
- Energia sexuală crescută;
- Necesitate scăzută de somn: în ciuda faptului că individul doarme un număr redus de ore, se simte plin de energie;
- Durata simptomelor maniacale prezente de cel puțin 1 săptămână (sau orice durată dacă este necesară spitalizarea), în cea mai mare parte a zilei, aproape zilnic.

6.6.2. Simptomele manifestate în episodul depresiv

- Dispoziție depresivă: sentimente de tristețe patologică, lipsa speranței, pesimism;
- Reducerea energiei cu mobilizare dificilă spre act și scăderea în activitate;
- Este redusă capacitatea de a simți plăcere, interes și concentrare, iar oboseala marcată este obișnuită chiar după un efort minim;
- Stima față de sine și încrederea în sine sunt întotdeauna reduse și pot fi deseori prezente unele idei de vinovăție, devalorizare sau inutilitate;
- Gânduri recurente despre moarte, ideea autolitică cu sau fără plan sau trecere la act;
- Tulburări mnezico-prosexice: scăderea capacității de concentrare;
- Dificultăți în luarea deciziilor;
- Apetitul alimentar și libidoul diminuate (± pierdere în greutate);
- Somnul este de obicei perturbat: insomnie sau hipersomnie.

6.6.3. Simptomele manifestate în episodul mixt

- Simptomele îndeplinesc criteriile de diagnostic atât pentru un episod depresiv, cât și pentru un episod maniacal.
- Spre exemplu, pacienții prezintă dispoziție depresivă, anhedonie, dar nivel crescut de energie.

6.6.4. Simptomele episodului hipomaniacal al tulburării afective bipolare

- Este o formă atenuată de manic, pe parcursul căreia individul prezintă un randament crescut, uneori fiind foarte eficient în activitățile pe care le inițiază. Criteriile de diagnostic sunt identice cu cele ale episodului maniacal, exceptând durata simptomelor, acestea fiind necesar să fie prezente cel puțin 4 zile consecutive;
- Nu necesită internare;
- Nu prezintă elemente psihotice;
- Funcționalitate socio-ocupatională păstrată, uneori crescută;
- Dificil de evocat atât de către pacient, cât și de către aparținători.



6.7 Investigații paraclinice

Nu sunt necesare investigații paraclinice pentru diagnosticarea tulburărilor afective bipolare. Acestea sunt utile doar pentru diagnosticul diferențial și rămân la aprecierea medicului psihiatru. Se pot selecta după caz, următoarele investigații: analize uzuale, examen toxicologic, dozări hormonale, markeri tumorali, markeri inflamatori, serologie HIV, VDRL, imagistică cerebrală, EKG, EEG, examen psihologic.

6.8 Diagnostic pozitiv

Are la baza anamneza, istoricul medical și examenul psihiatrie pentru îndeplinirea criteriilor de diagnostic conform ICD-10 (Organizația Mondială a Sănătății).

F31.0 Tulburare afectivă bipolară, episod actual hipomaniacal

- a. Episodul actual îndeplinește criteriile pentru hipomanie.
- b. A existat cel puțin un episod afectiv (hipomaniacal/ maniacal/ mixt) în trecut.

F31.1 Tulburare afectivă bipolară, episod actual maniacal fără simptome psihotice

- a. Episodul actual îndeplinește criteriile pentru manie fără simptome psihotice.
- b. A existat cel puțin un episod afectiv (hipomaniacal/maniacal/mixt) în trecut.

F31.2 Tulburare afectivă bipolară, episod actual maniacal cu simptome psihotice

- a. Episodul actual îndeplinește criteriile pentru manie cu simptome psihotice.
- b. A existat cel puțin un episod afectiv (hipomaniacal/maniacal/mixt) în trecut

F31.3 Tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie ușoară sau medie

- a. Episodul actual îndeplinește criteriile pentru episod depresiv fie ușor, fie moderat ca severitate.
- b. A existat cel puțin un episod afectiv (hipomaniacal/maniacal/mixt) în trecut.

F31.30 fără simptome somatice

F31.31 cu simptome somatice

F31.4 Tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie severă fără simptome psihotice

- a. Episodul actual îndeplinește criteriile pentru episod depresiv sever, fără simptome psihotice.
- b. A existat cel puțin un episod afectiv (hipomaniacal/maniacal/mixt) în trecut.

F31.5 Tulburare afectivă bipolară, episod actual de depresie severă cu simptome psihotice.

- a. Episodul actual îndeplinește criteriile pentru episod depresiv sever, cu simptome psihotice.
 - b. A existat cel puțin un episod afectiv (hipomaniacal/maniacal/mixt) în trecut.
- Ideile delirante și halucinațiile, dacă sunt prezente, trebuie specificate ca fiind congruente (de exemplu, idei delirante micromanice ce evoluează pe un fundal



depresiv) sau incongruente cu dispoziția (deliruri macromanice ce evoluează pe un fundal depresiv).

F31.6 Tulburare afectivă bipolară, episod actual mixt

Pacientul a avut cel puțin un episod maniacal, hipomaniacal sau mixt în trecut și în prezent

manifestă fie o combinație, fie o alternare rapidă de simptome manicale, hipomaniacale și

depresive.

F31.7 Tulburare afectivă bipolară, în prezent în remisie

Pacientul a avut cel puțin un episod maniacal, hipomaniacal sau mixt în trecut și în plus, cel

puțin încă un episod hipomaniacal sau mixt, dar nu suferă în prezent de nicio tulburare de

dispoziție semnificativă. Subiectul poate totuși să urmeze un tratament pentru a reduce riscul

episoadelor viitoare.

F31.8 Alte tulburări afective bipolare

Include tulburarea bipolară II și episoade maniacale recurente.

F31.9 Tulburare afectivă bipolară, nespecificată

6.9 Diagnostic diferențial

Diagnostic diferențial al episodului maniacal


a. Episodul maniacal datorat unor condiții medicale generale (afecțiuni neurologice precum scleroza multiplă, sindromul de lob frontal - sindromul moriatic, accident vascular hemoragic/ischemic, epilepsie temporală, traumatisme cranio-cerebrale, demențe subcorticale, encefalita, boala Huntington, paralizie pseudobulbară; boli endocrine: sindromul Cushing, hipertiroidism; boli infecțioase: encefalita HIV, herpes, sifilis, virale, boli autoimune). Acestea trebuie excluse prin efectuarea examenului clinic, anamnezei și investigațiilor paraclinice necesare.

b. Episodul maniacal datorat consumului de substanțe (alcool, amfetamina, cocaina) sau medicamente (corticoterapie, antidepresive, levo-dopa, ACTH, harbiturice). Se impune necesitatea efectuării unui examen toxicologic.

Diagnostic diferențial al episodului depresiv

Adesea, depresia bipolară este confundată cu depresia unipolară. Diagnosticul de tulburare afectivă bipolară trebuie avut în vedere în fața oricărui episod depresiv, întrucât stabilirea corectă a diagnosticului de TAB reorientează conduita terapeutică. În depresia bipolară, debutul simptomatologiei este mai precoce, episodul este mai sever, dar cu răspuns mai rapid la antidepresive. Este necesară o anamneza amănunțită atât a pacientului, cât și a aparținătorilor acestuia.

a. Episodul depresiv datorat unor condiții medicale generale (boli cardio - vasculare, post infarct miocardic, post accident vascular cerebral, boala Parkinson, diabet zaharat, boli endocrine, poliartrita reumatoidă, boala Lyme, neoplazii). În aceste cazuri, episodul debutează după instalarea acestor patologii. Este necesară o abordare pluridisciplinară.

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA SECTIA PSIHIATRIE (I și II)	PROTocol MEDICAL GHID DIAGNOSTIC SI TERAPEUTIC IN TULBURAREA AFECTIVA BIPOLARA Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
	PM-PSIH-004	Pag. 11 din 38


- b. Episodul depresiv datorat consumului de substanțe - se impune examen toxicologic.
- c. Depresia de doliu - Simptomele apar secundar unei pierderi importante (deces, loc de muncă, pierderi financiare importante) . Dacă acestea persista mai mult de 2 luni, se va stabili diagnosticul de episod depresiv sever reactiv.
- d. Tulburarea distimică - simptomele depresive persistă pe o perioadă de 2 ani. Episodul depresiv se poate suprapune peste tulburarea distimică.
- e. Episoadele depresive apărute în cadrul unor boli psihotice (depresia postpsihotică a schizofreniei, tulburarea schizo -afectivă);
- f. Demența - Depresia la vârstnici poate fi adesea confundată cu demența . Într -o depresie, pacientul răspunde la întrebările examinatorului cu " nu știu", iar cel cu demență, în încercarea de a- și masca declinul cognitiv, pe care de altfel și-l conștientizează, răspunde eronat. Spre deosebire de pacientul cu demență, a cărui funcționalitate se degradează progresiv, pacientul cu depresie are și perioade de funcționare adecvată. Sunt necesare investigații complementare pentru stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul diferential al tulburării bipolare de tip I

- a. Tulburarea afectivă bipolară datorată unei condiții medicale generale: Examenul clinic, investigațiile paraclinice și dovezile din literatura susțin asocierea dintre condiția medicală și simptomatologia maniacală;
- b. Tulburarea afectivă bipolară datorată consumului de substanțe: În tulburarea afectivă bipolară simptomele se mențin și după încetarea consumului substanței respective;
- c. Tulburarea depresivă majoră: În tulburarea afectivă bipolară de tip I trebuie identificate episoade maniacale în istoricul pacientului.
- d. ADHD: Spre deosebire de tulburarea afectiva bipolară, în ADHD debutul simptomatologiei este precoce, înaintea vârstei de 7 ani;
- e. Tulburări de personalitate: Există similarități ale manifestărilor clinice între TAB I și în special tulburarea de personalitate borderline . Diagnosticul de TAB I se stabilește doar dacă simptomele alcătuiesc un episod distinct și sunt de o intensitate semnificativ mai mare față de nivelul de bază;
- f. Tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de panică, tulburarea de stress posttraumatic: În cadrul acestor tulburări, trebuie identificați factorii declanșatori ai acestora și evidențiat caracterul episodic al acestor tulburări;
- g. Tulburarea afectivă bipolară de tip 2 și alte tulburări bipolare: În tulburarea afectivă bipolară de tip 2 , individul nu a dezvoltat niciodată un episod maniacal.

Diagnosticul diferential al tulburării bipolare de tip II

- a. Tulburările datorate consumului de substanțe sau unor condiții medicale generale;
- b. Tulburarea depresivă majoră - depresia majoră poate asocia simptome hipomaniacale care nu îndeplinesc toate criteriile de diagnostic ale unui episod hipomaniacal;
- c. Tulburarea ciclotimică - Sunt prezente numeroase perioade de timp cu simptome hipomaniacale și depresive ce nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru un episod depresiv major.
- d. Tulburările anxioase;
- e. ADHD;
- f. Tulburările de personalitate;

 <p>SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA</p>	<p align="center">PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ Cod: PM-PSIH-005</p>	<p>Ediția 3 Revizia 1</p>
<p>SECȚIA PSIHIATRIE (I și II)</p>	<p align="center">PM-PSIH-004</p>	<p>Pag. 12 din 33</p>

g. TAB de tip 1 și alte tulburări bipolare.

6.10. Complicații, măsuri de urgență

- Tentativa de suicid intraspitalicească- Vezi protocol de management al unei stări /afecțiuni critice în perioada spitalizării.
- Sindrom dismetabolic- vezi managementul pe termen lung al tulburării
- Sedare excesiva- scala RAS, GLASGOW
- Sindrom neuroleptic malign- vezi protocolul specific
- Sindrom discomportamental violent- vezi protocol pentru management

6.11. Criterii de spitalizare

a. Spitalizare continuă

- Comportament auto -agresiv/ suicidar sau/și heteroagresiv;
- Episod maniacal;
- Necesitatea tratamentului farmacologic intensiv sau a unor metode invazive după

caz;

- Simptomatologie depresivă severă ce conduce la perturbarea severă a

funcționalității;

- Simptome psihotice asociate;

b. Spitalizarea de zi

- Monitorizarea și evaluarea stării psihice;
- Monitorizarea și reevaluarea conduitei terapeutice;
- Monitorizarea administrării tratamentului injectabil.


6.12 Tratamentul farmacologic în TAB

6.12.1. Managementul tratamentului farmacologic al TAB

Generalități

Eficiența rezultatelor terapeutice în tulburarea bipolară poate fi amplificată de:

- Precizarea corectă a diagnosticului pe baza criteriilor ICD10 și DSMV;
- Evaluarea antecedentelor familiale pentru tulburare bipolară;
- Evaluarea antecedentelor familiale pentru adicție, comportament hetero- sau autoagresiv;
- Vârsta debutului primului episod psihotic și forma acestuia;
- Evaluarea factorilor neurobiologici de vulnerabilitate, ce pot sugera anomalii de neurodezvoltare;
- Numărul de episoade anterioare și calitatea remisiunilor;
- Prezența efectelor adverse induse de medicație în cursul tratamentelor din episoadele anterioare cu capacitate disconectivă (EPS, hiperprolactinemie, sindrom metabolic, hipotensiune ortostatică);
- Evaluarea funcției cognitive;
- Comorbiditățile somatice și cerebrale;
- Vârsta pacientului în momentul inițierii tratamentului actual.

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA SECȚIA PSIHIATRIE (I și II)	PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
	PM-PSIH-004	Revizia 1
		Pag. 13 din 38

Obiective

- Tratamentul episodului acut maniacal;
- Tratamentul episodului maniacal mixt;
- Tratamentul depresiei bipolare;
- Tulburarea afectivă bipolară cu cicluri rapide;
- Stabilizarea și prevenirea recăderilor și/sau a recurențelor.

6.12.2. Clase de medicamente utilizate în tratamentul TAB

6.12.2.1. Medicamente timostabilizatoare

Litiu și săruri de litiu

Diferite studii au demonstrat scăderea activității $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATP-azei în acutizările din cadrul tulburării afective bipolare. În aceste condiții, litiul se acumulează intracelular înlocuind sodiul care, la rândul său, determină scăderea calciului intracelular, cu rezultate benefice (Mallakh - 1983). În continuarea acestei acțiuni indirecte, litiul și carbamazepina stimulează direct activitatea $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATP-azei, determinând totodată o scădere a calciului intracelular. Scăderea activității $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATP-azei a fost considerată ca un marker al stării pacienților bipolari (Antia - 1995).

A doua țintă a acțiunii litiului o constituie calca inozitol fosfolipidului, cu sensibilitate crescută la pacienții bipolari. Acționând la mai multe niveluri, litiul crește proteoliza, inhibă transformarea inozitol fosfolipidului și, astfel, sinteza inozitol 1,4,5 trifosfatului (IP_3) care, la rândul său, mobilizează depozitele de calciu intracelular, strâns legate de proteinele efectoare Ca-dependente. Se reduce de asemenea rata activării Ca-calmodulin kinazei II (CAMK II), o enzimă puternic implicată în schimburile pe termen lung la nivel sinaptic (Lisman - 1994). Celălalt produs de transformare, DAG, activează proteinkinaza C, a cărei activitate scade de asemenea în tratamentul cu litiu.

Acțiunea litiului asupra sistemului IP_3 -DAG explică mai multe aspecte ale fiziopatologiei și acțiunii medicamentelor în tulburările bipolare. Sistemul IP_3 -DAG este normat prin activarea sinaptică a receptorilor muscarinici de către acetilcolină, hiperactivă în depresie. În acest mod, o hiperstimulare sinaptică relativă a acestui sistem poate fi contracarată la nivel intracelular de către litiu. Totuși, nu trebuie omis că litiul poate, de asemenea, să crească acumularca IP_3 prin activarea receptorilor N-metil-D aspartatului (NMDA), cu un influx consecutiv al calciului în neuroni. În opoziție, Berk, Meltzer și colab. - 1996, au demonstrat scăderea recaptării calciului la nivel plachetar în prezența litiului. Acest fapt poate fi atribuit diferențelor funcționale dintre receptorii NMDA de la nivel plachetar și neuronal, arătând astfel că studiul celulelor periferice nu constituie modelul ideal pentru studiul funcțiilor neuronilor (Franconi - 1996). Subțila reglare a căii IP_3 de către litiu, în special la nivel neuronal, nu este complet elucidată.

Scăderea mobilizării calciului determinată de litiu influențează direct activitatea CAMK II, inhibând astfel schimburile structurale neuronale în cursul bolii bipolare (Tabel 1)

Datorită riscurilor neurotoxicității, a necesității monitorizării permanente pentru nivelele plasmatice a indexului terapeutic și eficacității egale sau superioare a acidului valproic și a sărurilor acestuia, utilizarea litiului și a sărurilor de litiu în prezent este limitată. Alte elemente limitative ale utilizării litiului și sărurilor de litiu rezultă din multiplele interacțiuni cu alte substanțe psihotrope și a aderenței inferioare la tratament față de alți timostabilizatori. Pentru utilizarea litiului și a sărurilor de litiu sunt necesare următoarele:

- Inițierea tratamentului nu va fi făcută la nivelul asistenței primare;



- Inițierea tratamentului va fi făcută în condiții de spitalizare și monitorizare, necesitând informarea sub semnătură a pacientului și aparținătorilor asupra faptului că este un tratament de lungă durată cu riscuri ce vor fi conturate, iar pentru prevenirea acestora este nevoie de aderență, complianță și o alianță terapeutică de bună calitate, insistându-se pe monitorizarea nivelului sanguin al litemiei;
- Monitorizarea litemiei, valoarea normală fiind de 0.6-0.8 mmol/litru;
- Monitorizări suplimentare: funcția tiroidiană, rezerva de sodiu, funcția renală (uree, creatinină);
- Nu se asociază cu inhibitori de acetilcolinesterază, diuretice și substanțe antiinflamatoare nonsteroidice;
- Sindromul diareic poate constitui primul semn al sindromului neurotoxic indus de litiu, asociind parestezii, ataxie, tremor și alterarea stării de cogniție, episoade confuzionale. Semnele neurologice ale sindromului neurotoxic impun evaluare permanentă;
- Apariția sindromului neurotoxic, chiar a „scheiței sindromului neurotoxic“ impun sistarea medicației și asistență specializată în condiții de spitalizare;
- Pacientul și familia acestuia (persoana de îngrijire) vor fi informate și vor atenționa echipa medicală în condițiile unui tratament cu litiu pe termen lung atunci când pacientul prezintă diaree sau vomă, modificarea statusului neurologic. Se impune o bună hidratare permanentă a tratamentului, evitarea imobilizării pe termen mediu, sau prezența unei stări infecțioase (ex. pneumonic, acompaniată de febră și transpirații profuze);
- Tratamentul cu litiu trebuie reevaluat în orice situație în care o condiție medicală impune o altă medicație specifică.

Monitorizarea litemiei

- O dată la 3 luni în primul an, apoi o dată la 6 luni sau o dată la 3 luni pentru vârstnici, persoanele cărora li se administrează tratamente care interacționează cu litiu, persoane cu funcția tiroidiană sau renală afectate, hipercalcemie, control slab al simptomelor, complianță slabă, persoanele a căror ultima litemie a fost mai mare de 0,8 mmol/l.
- De asemenea, este necesară monitorizarea greutateii corporale sau a indicelui de masă corporală, analizelor de sânge (uree, creatinina, rata filtrării glomerulare, electroliți inclusiv calciu, funcția tiroidiană) o dată la 6 luni sau mai frecvent la cei care prezintă afectarea funcției tiroidiene, renale sau hipercalcemie.
- Monitorizarea apariției unor simptome de neurotoxicitate, precum parestezii, ataxie, tremor, afectarea statusului cognitiv.
- Oprirea tratamentului cu litiu se face progresiv, pe o perioadă de minim 4 săptămâni (preferabil 3 luni), chiar dacă individului i se administrează un alt tratament antimaniacal în paralel, cu monitorizarea atentă pentru depistarea precoce a semnelor de recădere.

Tabel 1 - Timostabilizatoarele și modalitățile lor de acțiune

Substanța	Principalele modalități de acțiune
-----------	------------------------------------



Litiu	Creșterea activității $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP-azei}$, scăderea sintezei IP și a mobilizării calciului intracelular.
Carbamazepina	Inhibiția canalelor electrice de Na, K și Ca (canalele L); proprietăți antagoniste GABA-ergice, adrenergice și glutamat-ergice.
Valproat	Creșterea efluxului de Na, inhibiția canalelor de Na și Ca, proprietăți indirecte GABA-ergice și serotoninergice.
Lamotrigina	Creșterea efluxului de Na, inhibiția canalelor de Na și Ca, inhibiția eliberării glutamatului și amplificarea GABA.

Medicamente antiepileptice cu efect timostabilizator

Eficacitatea în tratamentul tulburării afective bipolare a unor medicamente antiepileptice a determinat cercetarea mai multor substanțe din această grupă de medicamente.

Carbamazepină

În încercarea de a găsi noi medicamente pentru pacienții non-responsivi la terapia cu litiu, carbamazepina s-a impus ca unul dintre primele antiepileptice care și-au demonstrat eficiența, atât în tratamentul accesului maniacal acut, cât și în scop profilactic (Okuma - 1981). Diferite mecanisme au fost implicate în acțiunea terapeutică a carbamazepinei (ex. inhibiția canalelor de Na, canalele de potasiu, glutamatul, GABA și receptorii adenzinici).

Carbamazepina este indicată în tratamentul depresiei și maniei acute bipolare, în profilaxia recurențelor. (Shelton, 1999). Nu este recomandată în monoterapie în cursul episodului depresiv bipolar, iar datorită interferențelor multiple cu alte substanțe psihotrope, utilizarea carbamazepinei este limitată.

Pentru utilizarea carbamazepinei sunt necesare următoarele:

- Inițierea tratamentului va fi făcută la indicația medicului specialist;
- Se recomandă creșterea graduală a dozelor în vederea reducerii riscului de ataxic;
- După cel puțin 4 săptămâni de tratament dozele se vor reduce treptat;
- Se monitorizează posibila interacțiune cu alte substanțe (ex. contraceptivele orale), carbamazepina având cel mai mare potențial de interacțiune dintre substanțele utilizate în terapia tulburării bipolare. Cea mai puternică interacțiune cu efect defavorabil este cea cu olanzapina.

Dozele recomandate în tratamentul episodului acut din cadrul tulburării afective bipolare sunt de 600-1200 mg/zi, iar în întreținere 400-600 mg/zi. Comprimatele CR de carbamazepină ating concentrațiile plasmatice maxime de substanță activă în 24 de ore. Nivelul plasmatic eficient al carbamazepinei trebuie să depășească 7mg/l la o doză terapeutică >600 mg/zi. (Taylor, 1997) Capsulele de carbamazepină cu eliberare prelungită au eficacitate similară cu comprimatele de carbamazepină standard în tulburarea bipolară (Weisler, 2006). Peak-ul plasmatic pentru aceste capsule se realizează diferit, la 5.9 ± 1.6 ore la pacienții cu tratament anterior de carbamazepină, iar curba plasmatică este liniară, chiar la variațiile de doză între 200-800mg.

Valproat și sărurile de acid valproic

Mecanismele implicate au fost blocarea canalelor de Na, creșterea efluxului de K intracelular, creșterea turn-over-ului GABA și diminuarea metabolismului serotoninei. Valproatul pare a exercita o acțiune antagonistă a efectelor calciului prin blocarea unui canal electric al acestuia



(canalul I). Pentru utilizarea acidului valproic și a sărurilor de acid valproic sunt necesare următoarele:

- Niciodată inițierea tratamentului nu va fi făcută la nivelul asistenței primare;
- Nu se prescriu femeilor aflate la vârstă fertilă, existând riscul alterării funcției ovariene, decât în lipsa unei alternative terapeutice, impunând prezentarea riscurilor;
- Nu se prescriu femeilor sub 18 ani datorită riscului de sindrom de ovar polichistic;
- În condițiile inițierii tratamentului cu doză înaltă, pentru menținerea eficacității se recomandă ca după cel puțin 4 săptămâni de tratament dozele să fie reduse treptat;
- Riscuri pentru tulburări hepatice și sanguine (discrazie), impunând monitorizare, iar în prezența alterării acestora se impune stoparea medicației.
- Unele studii relatează creștere în greutate, ce poate fi potențată sau adăugată creșterii în greutate produsă de unele medicamente antipsihotice utilizate în tratamentul tulburării bipolare, necesitând monitorizare;
- Un efect advers semnalat rar, dar care scade semnificativ complianța este potențialul valproatului de a produce alopecie;

Dozele recomandate în tratamentul tulburării bipolare pentru preparatele standard sunt de 1200-2400 mg/zi în cursul tratamentului episoadelor acute, iar în tratamentul de întreținere 600-1200 mg/zi. Pentru forma de prezentare în chronosfere cu eliberare modificată (Depakine Chronosfere), indicația în țara noastră este rezervată pentru tratamentul din tulburarea bipolară, episodului maniacal acut și prevenția acestuia. Dozele recomandate sunt de 20-30mg/kg corp/zi. Nivelul plasmatic eficace pentru valproat este >50mg/l la o doză de >750mg/zi. Doza de start recomandată fiind cea de 500 mg, nivelul plasmatic va fi apreciat în funcție de optimizarea dozei (Taylor, 1997).

Efectul valproatului este pozitiv și în condițiile tulburărilor bipolare cu caracter sezonier, existând date ce confirmă scăderea senzitivității melatoninei după administrarea valproatului (Hallam, 2004).

Lamotrigina

Lamotrigina are un mecanism de acțiune considerat asemănător mecanismului fenitoinii și carbamazepinei, inhibând canalele ionice pentru sodiu, diminuând reacția de firing repetitiv la nivel amigdalian și determinând o reducere a eliberării glutamatului. Alte mecanisme de acțiune ale lamotriginei pot fi prin antagonizarea efectelor calciului și prin creșterea influxului de potasiu (Grunze - 1996), modulând mai mulți neuromediatori.

Se prezintă sub formă de tablete de 25mg, 50mg și 100mg, precum și sub formă de tablete dispersabile și masticabile de 2mg, 5mg, 25mg și 100mg.

Indicația recunoscută în tulburarea bipolară pentru lamotrigină se referă la persoane peste 18 ani, pentru prevenția episodului depresiv. Nu are eficacitate în tratamentul și prevenția episodului maniacal sau în episodul depresiv din cadrul tulburării bipolare de tip II.

Utilizarea lamotriginei impune monitorizarea asocierii cu alte substanțe datorită faptului că metabolizarea lamotriginei se realizează prin intermediul UDP-glucuronil-transferazei, inhibiția acesteia determinând riscul de toxicitate și efecte adverse, iar activarea acestei enzime conduce la necesitatea creșterii dozelor pentru obținerea efectului terapeutic:

- Inhibiție semnificativă a UDP-glucuronil-transferazei: valproat și săruri de acid valproic (Grupa A);
- Activare semnificativă a UDP-glucuronil-transferazei: fenitoin, fenobarbital, carbamazepină, primidonă, rifampicină, lopinavir/ritonavir, combinații de ethinyloestradiol/levonorgestrel prezente în substanțele anticoncepționale (Grupa B);



- Neutralitate față de UDP-glucuronyl-transferază a unor substanțe utilizate în tratamentul tulburării bipolare: oxcarbamazepină, felbamat, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, topiramat, zonisamid, litiu și săruri de litiu, bupropion și olanzapină (Grupa C).

Doza medie recomandată în tulburarea bipolară este de 200mg/zi în monoterapie sau în asociere cu substanțele din Grupa C. Dozele sunt în interdependență de asocierile terapeutice, în asociere cu substanțele din grupa A, 100 mg/zi, iar în asociere cu substanțele din Grupa B, 300mg/zi. Pentru utilizarea lamotriginei sunt necesare următoarele:

- Inițierea tratamentului va fi făcută de medicul specialist în doze progresive, conform algoritmului recomandat de producător;
- La inițierea tratamentului pacientul va fi informat asupra riscurilor de apariție a rashului și sindromului Steven-Johnson precum și a riscului de asociere cu unele substanțe contraceptive. Apariția rashului impune asistarea pacientului de către specialist;
- Oprirea tratamentului se va face, de asemenea, gradat, pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni, cu excepția urgențelor, când întreruperea impune monitorizare în condiții de spitalizare;

Clonazepam

Aționează, în principal, datorită proprietăților serotoninergice și prin facilitarea acțiunii GABA-ergice, activând receptorii GABA-B. Dozele indicate în tratamentul tulburării afective bipolare sunt de 2-8mg/zi în episodul maniacal acut și de 1-4 mg/zi în tratamentul de întreținere. Riscul de dependență, sindromul de discontinuitate, potențarea riscului pentru sindrom serotoninergic și agravarea deficitelor cognitive limitează utilizarea clonazepamului, mai ales în tratamentul de întreținere.

Substanțe antiepileptice cu efect timostabilizator în curs de validare pentru tulburarea bipolară:

- levetiracetam, oxcarbamazepină, phenitoină, tiagabine topiramat și zonisamid.

Substanțe antiepileptice cu efect timostabilizator fără eficacitate dovedită (indicație) în tulburarea bipolară:

- gabapentină și pregabalină.

Substanțele timostabilizatoare adjuvante mai ales în tratamentul episodului maniacal acut din tulburarea bipolară de tip I în condiții de rezistență terapeutică:

- Verapamil, nimodipină din clasa inhibitorilor canalelor ionice pentru calciu;
- Tamoxifen, inhibitor al protein-kinasei C (PKC).

Tabel 2. Mecanisme de acțiune pentru timostabilizatoarele AEDs

	Modulator al canalelor pentru Na ⁺	GABA agonist	Inhibitor GLUT
Carbamazepină	+	+	+
Valproat	+	+	--
Derivați de acid valproic	+	+	--
Clonazepam	--	+	±
Lamotrigină	+	--	+



Tabel 3. Principalele substanțe timostabilizatoare

Substanța	Doza (mg/zi)	Episod maniacal	Schimbarea polarității	Episod depresiv	Profilaxia episoadelor
Carbamazepina	600-1200 (acut) 400-600(de întreținere)	++ (70 %) (+++ cu Li)	++	+ (30 %) (+++ cu AD)	++ (65 %) (+++ cu Li)
Clonazepam	6-24 (acut) 2-8 (de întreținere)	+ (44-66 %) (+++ cu NL sau Li)	+	±	±
Litiu	900-2400 (acut) 400-1200 (de întreținere)	++ (60-80 %)	-	+ (+++ cu AD)	++
Valproat	1200-2400 (acut) 600-1200 (de întreținere)	++ (+++ cu Li sau NL)	+-	+	++ (+++ cu Li)
Lamotrigina	200-300	-	-	++	+

6.12.2.2. Substanțe antidepressive

Antidepressive din prima generație – triciclice și tetraciclice (imipramină, clomipramină, amitriptilină, doxepină, nortriptilină, maprotilină, mianserină).

Efecte psihofarmacologice – inhibitori ai recaptării presinaptice pentru 5-HT și NA, capacitate de blocare puternică a receptorilor postsinaptici 5-HT (amine terțiare) și a receptorilor NA (amine secundare).

Efecte adverse:

- efecte anticolinergice (retenție urinară, constipație, creșterea tensiunii intraoculare, producerea și accentuarea deficitului cognitiv);
- efecte antihistaminergice (sedare, creștere în greutate);
- efecte secundare blocadei receptorilor alfa-NA (sedare, hipotensiune ortostatică);
- efecte cardiotoxice (prelungirea intervalului QT, bloc atrio-ventricular, saturarea membranei cu elevarea segmentului ST, aritmii, moarte subită);
- efecte neurotoxice (stări confuzionale, delirium, mișcări dezordonate, convulsii);
- efecte secundare speciale, riscul decesului la over-dose, având un index terapeutic extrem de scăzut, riscul virajului hipomaniacal sau maniacal.

Contraindicații:

- tulburări cardiace, infarct miocardic recent, antecedente cu EKG modificat și/sau tulburări de ritm cardiac;
- glaucom;
- adenom de prostată;
- antecedente care sugerează bipolaritatea;
- antecedente de comportament suicidar, indicele toxic al medicației din prima generație fiind foarte apropiat de indicele terapeutic.

Datorită non-specificității psihofarmacologice a efectelor secundare și a riscurilor de administrare, aceste medicamente antidepressive se recomandă a fi utilizate numai la persoane tinere, perfect sănătoase, care să dispună anterior instituirii tratamentului de o evaluare cardiologică (clinic și EKG), neurologică (clinic și EEG), hematologică, oftalmologică și urologică. După instituirea tratamentului, pacienții necesită reevaluări la interval de 3-6 luni. Utilizarea antidepressivelor triciclice și tetraciclice este limitată în depresia bipolară.



Antidepresive din a doua generație

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei - SSRI (fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, citalopram, escitalopram).

Efecte psihofarmacologice

- Dispun de proprietăți relativ selective pentru inhibarea recaptării la nivel presinaptic pentru serotonină.
Efecte secundare:
- digestive (greață, vomă) datorate activării serotonergice a receptorilor 5-HT₃ presinaptici;
- agitație psihomotorie și creșterea semnificativă a anxietății în depresiile non-serotoninice;
- akatisie, parkinsonism;
- sedare, amețeli (10-20 %), disfuncție sexuală la bărbați și femei;
- sindrom de discontinuitate;
- sindrom serotonergic;
- fenomene extrapiramidale la persoanele cu vulnerabilitate;
- convulsii.
Contraindicații:
- depresiile non-serotoninice;
- antecedente convulsivante;
- parkinsonism.

Inhibitori ai recaptării serotoninei, noradrenalinei – NSRI (venlafaxina, duloxetină, minalcipran)

Acțiune psihofarmacologică

- dispun de proprietăți relativ selective pentru inhibarea recaptării la nivel presinaptic pentru 5-HT, NA în funcție de doză (venlafaxina).
Notă: Venlafaxina în doze mari (peste 225 mg) influențează nivelul de dopamine, fiind din acest punct de vedere un model de flexibilitate terapeutică. În plus, toate antidepresivele din această categorie par a avea cea mai rapidă acțiune în tulburările depresive severe.
- Duloxetina și minalcipranul influențează semnificativ fibromialgia, duloxetina având indicație pentru durerea neuropatică diabetică periferică asociată depresiei sau altor tulburări psihice, ca și în controlul tulburării de anxietate generalizată.

Efecte secundare:

- creșterea tensiunii arteriale;
- interferență cu citocromul P-450;
- rare tulburări digestive.
Contraindicații:
- pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială, ce necesită strictă monitorizare;
- pacienți cu alții persistente în care suferința organică de risc nu a fost precizată.

Antidepresive NaSSA (mirtazapina, trazodona)

Acțiune psihofarmacologică



- mecanism dual, inhibitor presinaptic de recaptare a serotoninei și acțiune postsinaptică asupra receptorilor 5-HT₂ și 5-HT₃, cu efecte digestive minime, ameliorând disfuncția sexuală.

Efecte secundare:

- risc de viraj hipomaniacal și maniacal.

Notă: Trazodona dispune de efecte asemănătoare mirtazapinei, fiind antidepresivul din noua generație cu modelul psihofarmacologic cel mai apropiat de antidepresivele triciclice, dar este lipsit în totalitate de efecte anticolinergice. În plus, ameliorează calitatea somnului și îmbunătățește semnificativ EEG de somn. Efectele sale digestive îi limitează utilizarea la pacienții cu sensibilitate gastro-intestinală.

Antidepresive cu acțiune modulatoare serotoninergică (tianeptina) și serotoninergică/melatoninică (agomelatina)

Tianeptina este un antidepresiv de tip serotoninergic cu mecanism special, realizând o ranforsare globală a transmisiei 5-HT. Ca și calități speciale, este singurul antidepresiv ce nu prezintă interferențe cu citocromul P-450, putând fi utilizată în asociere cu alte clase de medicamente în situația depresiilor ce însoțesc tulburări somatice. Are acțiune neuroplastică, majoritatea studiilor confirmând ameliorarea semnificativă a volumului hipocampal.

Agomelatina este un agonist melatoninergic (receptorii MT1 și MT2) și un antagonist al receptorilor 5HT_{2C}. Studiile de afinitate indică faptul că agomelatina nu are niciun efect asupra recaptării de monoamine și nici o afinitate față de receptorii alfa și beta adrenergici, histaminergici, colinergici, dopaminergici și ai benzodiazepinelor. Agomelatina intensifică eliberarea dopaminei și noradrenalinei în cortexul frontal și nu influențează concentrațiile extracelulare de serotonină. Agomelatina este metabolizată în principal de către citocromul P450 1A2 (CYP1A2) (90%) și de către CYP2C9/19 (10%).

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; insuficiență hepatică (ciroză sau boală hepatică activă);
- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici de CYP1A2

Efecte adverse:

- cefalee, amețeli, greață, diaree, dureri la nivelul abdomenului superior, hiperhidroză, fatigabilitate, anxietate

Notă: Au fost semnalate creșteri >3 ori limita superioară a valorilor normale ale ALAT și/sau ASAT

Clasificarea psihofarmacologică a antidepresivelor

➤ Antidepresive cu acțiune predominant presinaptică (unimodale):

- acțiune asupra unui singur neurotransmițător (single target):
 - SSRI: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram;
 - NRI: reboxetina.
- acțiune multiplă (multiple target):
 - SNRI: venlafaxina, duloxetina, minalcipran
 - NDRI: bupropion

➤ Antidepresive cu acțiune pre- și postsinaptică (bimodale):

- triciclice:
 - imipramina;
 - clomipramina;



- trimipramina;
- nortriptilina;
- amitriptilina;
- doxepina.
- tetraciclice:
 - mianserina;
 - maprotilina.
- **Antidepresive cu structură ciclică „atipică” (non-triciclice, non-tetraciclice, non-IMAO):**
 - buspirona;
 - trazodona;
 - tianeptina;
 - agomelatina.
- **Antidepresive NaSSA**
 - mirtazapina.

Notă: prescurtările utilizate în clasificarea antidepresivelor, ce reprezintă „acronimul” acțiunii farmacologice sunt utilizate și la prezentarea algoritmului terapeutic.

Observații importante:

a. Medicamentele triciclice și tetraciclice nu au specificitate psihofarmacologică de acțiune, răspunzând cel mult parțial criteriului adecvanței terapeutice; au un puternic efect anticolinergic, eficacitatea terapeutică fiind obținută la doze înalte cu un index terapeutic redus. Determină efecte secundare severe și riscuri majore în administrarea în ambulatoriu (intoxicație voluntară cu risc letal înalt prin cardiotoxicitatea remarcabilă și indexul terapeutic foarte scăzut).

Medicamentele tri- și tetraciclice nu pot fi, în general, administrate în monoterapie și monodoză, necesitând asocieri (de cel puțin două medicamente) cu anxiolitice și tranchilizante sau antipsihotice, asocieri ce cresc semnificativ riscul autolitic. În episodul acut de boală terapia trebuie inițiată, obligatoriu, în spital și supravegheată în condiții de spitalizare 30-45 zile (costuri foarte ridicate). Terapia de întreținere (minim 6-9 luni) amplifică riscul pentru efecte secundare ale medicației antidepresive triciclice și tetraciclice, necesitând pe durata administrării monitorizare cardiologică (clinic + EKG), oftalmologică, urologică, neurologică.

Medicația nu poate fi administrată la persoane în vârstă, cu disfuncții sau riscuri cardiovasculare, hepatice și renale, epilepsie, depresie post-stroke, depresie în boala Parkinson sau alte afecțiuni organice cerebrale, cu disfuncție sexuală (cu excepția clomipraminei), cu risc pentru glaucom, în sarcină și perioada de alăptare. Antidepresivele tri- și tetraciclice pot fi administrate la pacienți de vârstă tânără, fără riscuri somatice sau organice cerebrale, pacienți ce prezintă siguranța supravegheții și monitorizării terapeutice. În sfârșit, prezintă risc înalt de viraj maniacal, ceea ce impune asocierea unui timostabilizator și limitează drastic utilizarea lor.

b. Noua generație de antidepresive, cu acțiune predominant presinaptică sau duală (mirtazapina), are mecanisme de acțiune specifică și răspunde criteriului adecvanței terapeutice în totalitate, precum și modelului antidepresivului ideal (după Frank și Baldwin):

- pot fi administrate în monodoză și monoterapie, asigurând un control eficient, atât al depresiei, cât și al asocierilor comorbide – anxietatea și tulburările de somn;
- index terapeutic înalt;
- nu au efecte secundare cu risc vital;



- complianță net superioară.

Astfel, pot fi administrate la pacienți în vârstă cu suferințe somatice precum și în în depresia post-stroke și în forma anxioasă.

Tabel 4. Acțiunea psihofarmacologică selectivă a antidepresivelor din a doua generație

	Serotonină 5-HT	Noradrenalină NA	Dopamină DA
Fluoxetină	++++	0	0 / +
Fluvoxamină	++++	0	0 / +
Mirtazapină	+++	++	0
Paroxetină	++++	0	0 / +
Sertralină	++++	0	0 / +
Trazodonă	++	0	0
Venlafaxină	++++	+++	0 / +

Legendă: ++++ - înaltă; +++ - moderată; ++ - slabă; + - foarte slabă; 0 - nulă

Generalități

- antipsihoticele din prima generație (convenționale) au eficacitate limitată și sunt acompaniate de efecte adverse severe, agresivitate neurobiologică cu diminuarea neuroprotecției, accentuarea deficitului cognitiv, cu scăderea semnificativă a aderenței și complianței la tratament.
- antipsihotice din a doua generație (atipice, noi) au eficacitate superioară sau cel puțin egală cu cea a antipsihoticelor din prima generație, dar cu efecte adverse semnificativ diminuate, neuroprotecție superioară, protejarea cogniției.

Antipsihotice convenționale / neuroleptice

Datorită acțiunii antidopaminergice, au reprezentat alegerea tradițională în tratamentul tulburării afective bipolare – episod maniacal acut. Se consideră că efectele antimaniacale ale antipsihoticelor convenționale se datorează blocadei sistemului dopaminic, în special a receptorilor D₂; blocada excesivă a acestora și activările secundare glutamatergice limitează eficacitatea pe termen lung, favorizând recăderile. În plus, deficitul dopaminergic poate favoriza virajul dispozițional depresiv și accentuează disfuncția cognitivă, iar prin diminuarea semnificativă a neuroprotecției, favorizează apariția modificărilor structurale cerebrale și rezistența terapeutică.

Tabel 5. Antipsihotice convenționale

DCI	Mod prezentare	Doze uzuale
Chlorpromazinum	Sol. Inj. 5 mg/ml, fiola 5 ml	75-150 mg/zi, creștere gradată
Levomepromazinum	Cpr. 25 mg Fiole 25 mg/ml	25-100 mg/zi
Haloperidolum	Cpr. 5 mg Sol. Inj. 5 mg/ml (1 ml) Sol. Orală 0,2 %, fl. 10 ml	Până la 30 mg/zi (cazuri severe) Doza de întreținere: 5-10 mg/zi
Zuclopenthixolum	Cpr. Film. 10, 25 mg Pic. Oralc, sol. 20	20-150 mg/zi Întreținere 20-50 mg/zi



	mg/ml Sol. Inj. 50 mg/ml, fiola 1 ml	
--	--	--

Notă: antipsihoticele convenționale nu au în prezent indicație înregistrată pentru tulburarea bipolară.

Efecte adverse

Limitează drastic opțiunea terapeutică, scad semnificativ complianța și aderența la tratament, amplifică riscul pentru complicații neurologice, somatice și psihoendocrine, ceea ce sugerează potențialul disconectiv al acestor substanțe.

- Manifestări extrapiramidale direct proporționale cu capacitatea neurolepticului de blocare a receptorilor de tip D₂:
 - precoce (reacțiile distonice)
 - timpurii (parkinsonismul medicamentos, akathisie, sindromul akathisie / disforie)
 - tardive (diskinezia tardivă)

Notă: apariția manifestărilor extrapiramidale în orice moment al tratamentului cu o substanță antipsihotică poate constitui un important marker spre evoluția de tip neurodegenerativ și rezistență terapeutică.
- Manifestări anticolinergice direct proporționale cu capacitatea neurolepticului de blocare a receptorilor de tip M₁ (efect antimuscarinic):
 - centrale (accentuarea deficitului cognitiv, risc de rebound hipercolinergic cu manifestări confuzionale, în condiții de discontinuitate)
 - periferice (greață, constipație, disurie, glob vezical, creșterea tensiunii intraoculare - pseudoglaucom)
- Hipotensiunea ortostatică direct proporțională cu capacitatea neurolepticului de blocare a receptorilor de tip noradrenergic alfa₂:
 - hipotensiune ortostatică, sincopă, modificări de ritm cardiac;
 - hipotensiune intracerebrală cu hipoperfuzie la nivelul cortexului frontal (sindromul de hipofrontalitate indus prin scăderea perfuziei arteriale) cu accentuarea simptomatologiei negative și a riscului lezional la nivelul cortexului frontal.

Notă: hipotensiunea ortostatică acompaniată de sincopă poate determina accidente traumatice prin cădere, predominant cranio-cerebrale, cu consecințe majore.
- Cardiotoxicitate:
 - creșterea intervalului QT și tendința la aritmie cardiacă, moartea subită; (Abdelmawla & Mitchell, 2006)

Notă: riscul cardiotoxic, evaluarea factorilor de risc și atitudinea de bună practică medicală în prevenția și tratamentul acestora va fi discutat și comparativ după trecerea în revistă a antipsihoticelor atipice.
- Hiperprolactinemie – prin blocarea excesivă a receptorilor D₂ de la nivelul zonei tubero-infundibulare, cu consecințe importante: galactoree, risc pentru cancer de sân, amenoree, disfuncție sexuală, diminuarea fertilității, osteoporoză, prolactinom, risc cardio-vascular.



Notă: nivelul înalt al prolactinei după neuroleptice, menținut pe o durată îndelungată de timp a putut fi corelat cu lărgirea ventriculară (indicator CT) și creșterea agresivității.

- Risc crescut pentru crize comițiale și trasee EEG de tip iritativ (Centorrino, 2002):

- clorpromazina – risc mediu, haloperidol – risc scăzut.

Notă: riscul pentru acest efect advers poate fi amplificat de existența în antecedente a terapiei electroconvulsivante sau a tratamentului cu clozapină.

- Sedare excesivă, corelată cu blocarea excesivă a receptorilor histaminici H1, poate scădea semnificativ complianța și aderența la tratament și poate masca comorbidități somatice și agravarea simptomelor de tip negativ și cognitiv.
- Creștere în greutate, sindrom metabolic, diabet zaharat de tip II.
- Sindrom neuroleptic malign
- Alte efecte adverse mai rare: oftalmologice (retinita pigmentară), dermatologice (rashul și fotodermatoza).

Toleranța la neuroleptice este foarte diferită, dependentă de factori farmacocinetici, farmacodinamici și de metabolismul proteic, neurolepticele circulând legate de proteine (nivelul plasmatic fiind corelat cu eficacitatea terapeutică).

Tabel 6. Antipsihotice convenționale cu acțiune prelungită

DENUMIRE INTERNAȚIONALĂ	DENUMIRE COMERCIALĂ	MOD DE PREZENTARE	DOZA TERAPEUTICĂ
Flupentixol	Fluanxol	fiole 2 %, 40 mg fiolc 10 %, 100 mg	20-40 mg / 2-3 săpt. 100 mg / 3-4 săpt.
Zuclopentixol	Clopixol	fiole 200 și 500 mg	200 mg / săpt.
Haloperidol decanoat	Haldol	fiole 50 mg	50 mg / 4 săpt.

Antipsihoticele de generația a doua (atipice, novel)

Constituie un grup heterogen de medicamente, definite pe scurt ca „antipsihotice cel puțin la fel de eficiente și mult mai bine tolerate decât antipsihoticele convenționale, în măsura în care este vorba despre EPS“.

Chiar dacă toate aceste medicamente blochează receptorii D₂ post-sinaptici, ele diferă prin capacitatea de a ținti o multitudine de sisteme de neurotransmițători, față de care au afinități foarte diferite. Au fost subliniate: afinitatea lor față de receptorii serotoninici (5-HT), ocuparea selectivă din punct de vedere anatomic a receptorilor dopaminici D₂ și D₃ în aria mezolimbică (blocada extrastriatală) și activitățile multiple și simultane de legare de neurotransmițători. Una din caracteristicile cele mai semnificative ale multora din aceste medicamente este raportul relativ mare de blocare a receptorilor 5-HT₂/D₂.

Antipsihoticele de generația a doua se clasifică în funcție de mecanismul lor de acțiune asupra diferitelor sisteme de receptori:

- antagoniști selectivi ai dopaminei (D₂/D₃) (de ex., amisulprid);
- agoniști de serotonină/dopamină/ α₁ (SDA) (de ex., risperidonă, ziprasidonă, paliperidonă, sertindol);



- antipsihotice cu acțiune multireceptoră (*multi-acting receptor targeting antipsychotics*, MARTA) (de ex., clozapină, olanzapină, quetiapină, zotepină);
- agoniști parțiali dopaminergici și serotoninergici (de ex. aripiprazol).

Medicamentele SDA blochează nu numai receptorii dopaminici D₂, dar prin inhibiția receptorilor 5-HT₂, cresc eliberarea de dopamină în cortexul prefrontal și reduc astfel simptomele negative, afective și extrapiramidale (EPS). Proprietățile grupului MARTA sunt identice cu cele ale SDA; adițional, afinitatea lor pentru receptorii muscarinici crește eliberarea presinaptică de acetilcolină (efect procognitiv), iar blocarea receptorului histaminic H₁ induce sedare și, posibil, creștere în greutate.

Proprietățile farmacologice ale antipsihoticelor de generația a doua definesc, de asemenea, profilul lor clinic de siguranță. Cu excepția amisulpridului, risperidonei și zotepinei, nu conduc la creșteri susținute ale nivelurilor prolactinei. Evenimentele adverse cele mai frecvente sunt sedarea (blocarea receptorilor histaminici H₁ și a receptorilor noradrenergici α₁), hipotensiunea ortostatică (blocarea receptorilor noradrenergici alfa₁), creșterea în greutate (blocarea receptorilor histaminici H₁), efectele secundare anticolinergice (blocarea receptorilor muscarinici) și prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. Clozapina și zotepina au fost asociate cu un potențial proconvulsivant dependent de doză, iar amisulpridul și risperidona pot produce hiperprolactinemie și, mai rar, simptome extrapiramidale.

Mai recent, au devenit disponibile forme cu administrare orală lichide (risperidonă soluție orală), tablete cu dizolvare rapidă (olanzapină), precum și preparate pentru administrarea acută intramusculară (olanzapină, ziprasidona, aripiprazol), formulări ca microsferă cu eliberare prelungită (risperidonă). Eficacitatea terapeutică împotriva simptomelor pozitive, negative, afective și cognitive, precum și în managementul pe termen lung și la pacienții rezistenți la tratament sunt trecute în revistă în capitolele următoare.

Evaluarea eficacității medicației antipsihotice în tratamentul tulburării bipolare va fi făcută pe baza ghidurilor The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders (Grunze, Vieta, 2009), criteriile fiind următoarele:

- Evidențe concludente pe baza studiilor clinice controlate;
- Rezultate pozitive limitate pe baza studiilor clinice controlate;
- Evidențe pozitive pe baza studiilor clinice necontrolate;
- Rezultate inconsistente;
- Rezultate negative;
- Lipsa evidențelor.

Tabel 7. Antipsihotice atipice în tulburarea bipolară

DCI	Prezentare	Acțiune	Indicație - doze
Olanzapinum	Cp. 5, 10 mg, Fl. 10 mg pulbere (IM) Cp. 5, 10, 15, 20 mg. (orodisp.)	Antagonist D ₁ /D ₂ /D ₄ /5-HT _{2C} /M ₃ /M ₄	Episod Maniacal Menținere, prevenire recurențe 10-20 mg/zi
Quetiapinum	Tb. 100, 200, 300 mg Cp. XR 50, 150, 200, 300, 400 mg (clib. prelung.)	D ₂ /5-HT ₂ moderat α ₂ antagonist, + M, H ₁	Episod Maniacal, Episod Depresiv Menținere, prevenire recurențe 300-800 mg/zi



DCI	Prezentare	Acțiune	Indicație - doze
Aripiprazolum	Cp. 5, 10, 15, 30 mg Fl. sol. 1.3 ml (7,5 mg/ml) (LM)	D ₂ /5-HT _{1A} agonist 5-HT _{2A} antagonist	Episod Maniacal Menținere după episod maniacal 15-30 mg/zi
Risperidonum	Tb. 1, 2, 3, 4 mg Fl. sol. orală 30 ml, 100 ml (1mg/ml)	Puternic antagonist 5-HT ₂ /D ₂ (parțial)	Episod Maniacal 2-6 mg/zi

6.12.2.4. Benzodiazepinele

Utilizate excesiv, nu-și găsesc recomandarea decât în episoadele acute pentru controlul agitației psihomotorii sau în combaterea crizelor de anxietate. Pe termen mediu, benzodiazepinele pot determina dependență, amplifică deficitul cognitiv, prezintă sindromul de discontinuare, iar prin miorelaxare excesivă favorizează accidente casnice.

6.12.3. Tratamentul episoadelor de manie în TAB

Constituie urgență medicală, fiind indicație absolută pentru internarea în condiții de urgență. Există mai multe variante privind strategiile terapeutice, fiind necesară o flexibilizare și individualizare a fiecărui caz, managementul propus de prezentul ghid axându-se pe adaptarea datelor prezentate de The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders (Grunze, Vieta, 2009).

Scopul terapiei în episodul acut:

- remisiunea rapidă și buna complianță;
- prevenirea recăderilor și a recurențelor;
- evitarea efectelor adverse induse de medicație;
- menținerea neuroprotecției.

Screeningul inițial trebuie să evidențieze:

- Severitatea simptomatologiei;
- Nivelul de funcționare socială și disfuncțiile cognitive;
- Prezența sau absența elementelor psihotice;
- Prezența riscului suicidar actual sau în antecedente;
- Suportul familial și social;
- Factorii de stres social.

Conform CANMAT și ISBD primul pas în evaluarea pacientului care se prezintă în episod maniacal este evaluarea comportamentului agresiv, riscului pe care acesta îl reprezintă pentru el sau pentru ceilalți, riscului suicidar (mai ales la pacienții cu simptome mixte), nivelului de conștiință asupra bolii, capacitatea de aderență la tratament, comorbiditățile psihiatrice sau somatice și disponibilitatea rețelei de suport. Ulterior se examinează pacientul din punct de vedere somatic și se efectuează analizele paraclinice. În funcție de rezultatul evaluării generale se decide asupra modalității necesare de abordare terapeutică (ambulator, internare). Dacă este cazul, se întrerupe orice tratament cu antidepresive și se procedează la excluderea altor cauze care ar putea precipita un episod maniacal (medicație, consumul de substanțe psihoactive, boli endocrine, etc.).



Tabelul 8 conține recomandările pentru tratamentul psihofarmacologic al maniei acute în TAB, conform CANMAT&ISBD, WFSBP, CIMP și RANZCP:

Tabel 8. Recomandări psihofarmacologice de linia 1 și 2 pentru tratamentul maniei acute

	Grad de recomandare cf. CANMAT & ISBD	Grad de recomandare cf. WFSBP	Grad de recomandare cf. CIMP	Nivel de evidențe cf. RANZCP	Doze/zi recomandate cf. ghiduri
Tratamente de primă linie: monoterapie cf. CANMAT&ISBD					
Litiu (Li)	1	2 ¹	2	I	600 -1200 (niveluri serice între 0.8 - 1.3 mmol/L)
Quetiapină	1	2	1	I	400-800mg
Asenapină	1	2	1	II	10-20mg
Aripiprazol	1	1	1	I	15-30mg
Paliperidonă	1	3	1	II	3-12mg
Risperidonă	1	1	1	I	2-6mg
Cariprazină	1	-	1	-	3-12mg
Tratamente de primă linie: combinații de agenți terapeutici cf. CANMAT&ISBD					
Quetiapină+Li/Valproat (Val)	1	-	2	-	-
Aripiprazol+Li/Val	2	-	2	-	-
Risperidonă+Li/Val	1	-	2	-	-
Asenapină+Li/Val	2	-	2	-	-
Tratamente de a doua linie cf. CANMAT&ISBD					
Olanzapină	1	2	2	I	10-20mg
Valproat	-	1 ²	1	I	1200-3000mg (niveluri serice între 75-150mg/L)
Carbamazepină	1	2	2	I	600-1200mg (niveluri serice între 4-15mg/L)
Olanzapină+Li/Val	1	-	2	-	-
Li+Val	3	-	-	-	-
Ziprasidonă	1	1	4	I	80-160mg
Haloperidol	1	2	2	I	5-20mg
TEC	3	4	3	-	-

Li=Litiu; Val=Valproat; TEC=terapie electro convulsivantă

¹ Dacă este luat în calcul tratamentul de întreținere dobândește recomandare de gradul I

² Nerecomandat la femeile de vârstă fertilă

În tabelul 9 sunt descrise recomandările agenților farmacologici adiționali, evaluați în tratamentul maniei acute, conform CANMAT&ISBD, WFSBP, CIMP și RANZCP:

Tabel 9. Recomandări psihofarmacologice adiționale pentru tratamentul maniei acute

	Nivel de evidențe CANMAT & ISBD	Grad de recomandare cf. WFSBP	Grad de recomandare cf. CIMP	Nivel de evidențe cf. RANZCP	Doze/zi recomandate cf. ghiduri
Tratamente de a treia linie cf. CANMAT&ISBD					
Carbamazepină/oxcarbazepină + Li/Val	3	-	2	-	-
Clorpromazină	2	3	4	II	300-1000mg




Clonazepam	2	4	-	III	2-8mg
Clozapină	4	4	1	IV	100-300mg
Haloperidol + Li/Val	2	-	-	-	-
rTMS	3	-	1	-	20-140mg
Tamoxifen	2	-	4	III	3-12mg
Tamoxifen + Li/Val	2	-	4	-	-

Li=Litiu; Val=Valproat; rTMS= Stimulare magnetică transcraniană repetitivă

Observație: Terapia electroconvulsivantă indicată în numeroase ghiduri este limitată numai unor indicații speciale datorită riscurilor și perturbărilor neuroprotecției. Terapia ECT este evaluată de The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders (Grunze, Vieta, 2009) în grupa C (Evidențe pozitive pe baza studiilor clinice necontrolate;) recomandată numai cazurilor refractare la alte tratamente.

Ghidul NICE are următoarele recomandări pentru tratamentul episodului maniacal sau hipomaniacal :

- În cazul în care o persoană urmează tratament cu un antidepresiv la instalarea simptomatologiei hipo/maniacale, se recomandă oprirea acestuia brusc sau treptat, după caz, din cauza riscului de exacerbare a simptomatologiei.
- În cazul pacienților care prezintă un episod maniacal sau hipomaniacal, fără a se afla sub tratament cu un timostabilizator sau un antipsihotic, se recomandă inițierea unui tratament cu un antipsihotic de primă linie, pe cale orală (haloperidol, olanzapină, quetiapină sau risperidonă), în funcție de preferințe, comorbidități, răspuns anterior la tratament și efectele secundare.
- În cazul în care monoterapia cu antipsihotic se dovedește inefficientă, se poate lua în considerare utilizarea unei combinații de antipsihotic cu timostabilizator. În prima instanță, se recomandă adăugarea de litiu, ca timostabilizator. Dacă tratamentul cu litiu nu este adecvat sau este ineficace, se recomandă adăugarea de valproat (nerecomandat în cazul femeilor de vârstă fertilă)
- În cazul în care persoana urmează un tratament de întreținere cu litiu la apariția simptomatologiei hipo/maniacale se va determina litemia și optimiza doza în vederea obținerii unei valori plasmatică terapeutice (0.8-1.2 mmol/L) Dacă răspunsul terapeutic nu este adecvat, trebuie luată în considerare augmentarea cu un antipsihotic de primă linie, în funcție de preferințe și răspunsul anterior la tratament.
- În cazul în care persoana urmează un tratament de întreținere cu valproat sau un alt timostabilizator se vor crește dozele până la nivelul maxim admis. Dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic, se poate lua în considerare augmentarea cu un antipsihotic de primă linie, în funcție de preferințe și răspunsul anterior la tratament. Lamotrigina nu este recomandată pentru tratamentul episoadelor maniacale.
- Terapia electroconvulsivantă este recomandată în cazul maniei severe care nu a răspuns la nicio intervenție farmacologică.
- Tratamentul pe termen lung ar trebui să fie discutat cu pacientul/familia în termen de 4 săptămâni de la dispariția simptomelor. Dacă este cazul, tratamentul episoadelor acute poate continua pentru încă 3-6 luni, după care se recomandă o reevaluare a schemei terapeutice.

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA SECTIA PSIHIATRIE (I și II)	PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC SI TERAPEUTIC IN TULBURAREA AFECTIVA BIPOLARA Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
	PM-PSIH-004	Revizia 1
		Pag. 29 din 38

6.12.4. Tratamentul episoadelor de depresie în TAB

Episodul depresiv bipolar prezintă particularități terapeutice comparativ cu episodul depresiv unipolar. Din punct de vedere al intensității, depresia bipolară poate fi subsindromală (minoră), depresie medie și/sau severă. În cadrul tulburării bipolare de tip I, depresia poate constitui primul episod al bolii sau poate urma după episodul de manie. În tulburarea bipolară de tip II, depresia este însoțită de episoade hipomaniacale. Tulburarea depresivă bipolară II este subdiagnosticată. Evaluarea corectă a poziționării tulburării depresive trebuie să țină cont și de capacitatea unor substanțe antipsihotice sau timostabilizatoare utilizate în tratamentul episodului maniacal acut de a induce viraj medicamentos depresiv. În tulburarea bipolară de tip II, medicația antidepresivă poate produce virajul dispozițional de tip hipomaniacal.

Scopul terapiei în depresia bipolară:

- remisiunea rapidă și buna complianță;
- prevenirea recăderilor și a recurențelor;
- evitarea efectelor adverse induse de medicație;
- menținerea neuroprotecției.

Diagnosticul tulburării depresive bipolare va fi făcut pe baza criteriilor ICD10 și DSMV și va beneficia de o evaluare atentă a severității simptomatologiei, prezenței sau absenței elementelor psihotice, comorbidităților somatice, a riscului suicidar, a factorilor de stres și a funcționării sociale, precum și a stării cognitive.

Conform CANMAT&ISBD, primul pas în evaluarea pacientului care se prezintă în episod depresiv este evaluarea severității depresiei și a simptomelor asociate, determinarea riscului suicidar sau comportament auto-vătămător, abilitatea de aderență la planul de tratament, prezența rețelei de suport psiho-social și capacitatea de funcționare. Evaluările paraclinice sunt, de asemenea, deosebit de importante pentru excluderea unei alte cauze a simptomatologiei depresive. În plus, se va insista pe managementul tulburărilor legate de alcool și alte substanțe psihoactive. Pentru direcționarea deciziilor terapeutice ulterioare, se va evalua istoricul tratamentelor urmate pe parcursul evoluției bolii din punctul de vedere al eficienței și tolerabilității individuale și se va acorda în vedere reluarea tratamentului dacă se observă că discontinuarea acestuia coincide cu apariția simptomelor depresive. În conformitate cu rezultatul evaluării generale, se decide asupra modalității necesare de abordare terapeutică (ambulator, internare voluntară, nevoluntară).

Mai mult de 70% dintre decesele și tentativele de suicid la pacienții cu TAB se petrec în timpul episoadelor depresive. Episoadele depresive cu elemente mixte prezintă un risc și mai crescut pentru suicid. În acest context, o atenție deosebită se va acorda nivelului de toxicitate și de letalitate al tratamentului ales, având în vedere că cea mai accesibilă metodă pentru auto-vătămare, a acestei categorii de pacienți, este ingestia medicamentoasă.

Din cauza riscului important de viraj spre hipomanic/manic și apariția stărilor mixte, utilizarea antidepresivelor în tratamentul depresiei din TAB este controversată. Se observă o incongruență importantă între folosirea pe scară largă a antidepresivelor (AD) și evidențele slabe ale eficacității și siguranței tratamentului antidepresiv în depresia din TAB. De asemenea, dovezile sunt insuficiente pentru a susține un beneficiu al tratamentului combinat, de antidepresive și timostabilizatoare. Totuși, ISBD și RANZCP recunosc că la anumiți pacienți cu TAB tratamentul antidepresiv poate fi benefic, recomandă prescrierea acestuia doar ca adjuvant al tratamentului timostabilizator și preferă utilizarea ISRS și bupropionului, comparativ cu antidepresivele triciclice, tetraciclice și inhibitorilor recaptării de serotonină-norepinefrină (IRSN), aceștia din urmă prezentând un risc mai mare pentru virajul maniacal.



Ghidul NICE are următoarele recomandări pentru tratamentul episodului depresiv în TAB:

- În cazul persoanelor care dezvoltă simptomatologie depresivă de intensitate moderată sau severă, fără a se afla sub tratament cu medicație psihotropă pentru tulburarea afectivă bipolară, se recomandă, ca opțiune de primă intenție, fluoxetina în combinație cu olanzapina sau monoterapia cu quetiapină, în funcție de preferințe și răspunsul anterior al pacientului la tratament. Dacă se preferă, pot fi luate în considerare tratamentul cu olanzapină, fără fluoxetină, sau tratamentul cu lamotrigină. În cazul în care nu se observă un răspuns al simptomatologiei la tratamentul combinat, fluoxetină cu olanzapină, sau la monoterapia cu quetiapină, se poate lua în considerare monoterapia cu lamotrigină.

Tabel 10. Recomandările pentru tratamentul psihofarmacologic al depresiei acute în TAB

	Grad de recomandare cf. CANMAT&I SBD	Grad de recomandare cf. WFSBP	Grad de recomandare cf. CINP	Doze /zirecomandate cf. ghiduri
Tratamente de primă linie: monoterapie cf. CANMAT&ISBD				
Quetiapină	1	1	1	300-600mg
Lurasidonă+Li/Val	1	-	-	-
Litiu	2	5	5	600-1200mg
Lamotrigină	2	3	4	50-200mg
Lurasidonă	2	-	2 (+ TM)	20-120mg
Lamotrigină (Adjuvant)	2	3 (+Li)	4 (+Li)	-
Tratamente de a doua linie cf. CANMAT&ISBD				
Valproat	2	3	3	500-2500mg
ISRS/Bupropion (Adjuvant)	1	3 (Fluoxetină), 4 (Sertralină), 5 (Paroxetină, Bupropion)	4 (Fluoxetină+Li) 5 (Paroxetină+/-TM), 5 (Bupropion+TM)	-
TEC	4	4	-	-
Cariprazină	1	-	-	3-12mg
Olanzapină+fluoxetină	2	3	2	-
Tratamente de a treia linie cf. CANMAT&ISBD				
Aripiprazol	4	-	3	5-30mg
Armodafinil (Adjuvant)	4	-	4 (+TM)	150mg
Asenapină	4	-	-	10-20mg
Carbamazepină	2	5	4	300-800mg



Acid Eicosapentan oic (Adjuvant)	2	-	-	-
Ketamină (Adjuvant)	3	-	4 (-TM)	0.5 mg/kg - i.v./sublingual
Terapie cu lumină albă +/- deprivare totală de somn (Adjuvant)	3	4	-	-
Levotiroxină(A djuvant)	3	4	2 (+TM)	300 mcg/d
Modafinil (Adjuvant)	2	3	2 (+TM)	100-200mg
N-acetilcisteină (Adjuvant)	3	3	-	2g
Olanzapină	1	3	4 (+/- Li)	5-20mg
Pramipexol (Adjuvant)	3	-	2 (+TM)	1-3
rTMS (Adjuvant)	2	-	5	-
IRSN/IMAO (Adjuvant)	2	4 (venlafaxină)	3 (Fenelzină)	-
Tratamente nerecomandate cf. CANMAT&ISBD				

Li=Litiu; Val=Valproat; TEC= terapie electro-convulsivantă;

TM=timostabilizator; ISRS = inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină

IRSN=inhibitori ai recaptării de serotonină și norepinefrină; IMAO= inhibitori ai monoamin oxidazei.

rTMS= Stimulare magnetică transcraniană repetitivă.

- În cazul persoanelor care se află deja sub tratament cu litiu, se recomandă o verificare a nivelului plasmatic al acestuia, precum și o ajustarea a dozelor. Dacă litemia se află la limita superioară, iar răspunsul este inadecvat, se impune adăugarea unui tratament suplimentar, fie în varianta de combinație fluoxetină cu olanzapină, fie cu quetiapină. Alternativ, adăugarea de olanzapină sau lamotrigină la litiu pot fi luate în considerare. Dacă nu există niciun răspuns terapeutic la adăugarea de fluoxetină combinată cu olanzapină sau la adăugarea de quetiapină, se recomandă stoparea tratamentului suplimentar și adăugarea de lamotrigină la litiu.

- În cazul persoanelor care se află deja sub tratament cu valproat, doza acestuia trebuie ajustată, în intervalul terapeutic, în funcție de toleranță. Dacă se observă un răspuns limitat la dozele optime de valproat, se impune adăugarea de fluoxetină în combinație cu olanzapină, sau adăugarea de quetiapină, în funcție de preferințele persoanei și răspunsul anterior la tratament. În cazul în care persoana preferă, luați în considerare adăugarea de olanzapină (fără fluoxetină) sau lamotrigină la valproat.

- În cazul în care nu există niciun răspuns la adăugarea de fluoxetină în combinație cu olanzapină, sau la adăugarea de quetiapină, se recomandă oprirea tratamentului suplimentar și adăugarea de lamotrigină la valproat.

- Medicația antidepressivă poate fi prescrisă în episoadele depresive din tulburarea afectivă bipolară, doar ca adjuvant la tratamentul cu timostabilizatori (de exemplu, litiu, valproat, lamotrigină, olanzapină) din cauza riscului de viraj maniaco și a riscului de accelerare către ciclarea rapidă. Aceste riscuri pot fi mai reduse în cazul tratamentului cu antidepressive de tipul ISRS comparativ cu antidepressivele triciclice sau antidepressivele duale (IRSN).



- Dacă pacienții nu se află sub tratament cu medicație psihotropă, ghidurile NICE recomandă combinația fluoxetină-olanzapină sau monoterapia cu quetiapină.
- Dacă fluoxetina nu este potrivită, se recomandă un antidepresiv alternativ, conform ghidurilor NICE de depresie.
- Dacă pacientul preferă, luați în considerare monoterapia cu olanzapină sau lamotrigină.
- Dacă pacientul se află deja sub tratament cu un stabilizator afectiv, dozele acestuia trebuie optimizate, iar apoi se oferă tratamentul descris mai sus.

Observație: Terapia electroconvulsivantă indicată în numeroase ghiduri este limitată numai unor indicații speciale datorită riscurilor și perturbărilor neuroprotecției. Terapia ECT este evaluată de The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression (Grunze, Vieta, 2010) în grupa C (Evidențe pozitive pe baza studiilor clinice necontrolate;) recomandată numai cazurilor refractare la alte tratamente.

6.12.5. Tratamentul episoadelor mixte în TAB

Simptomele depresive pot fi concomitente maniei în aproximativ 10-30% din cazuri, trăsăturile mixte ale unui episod în TAB sugerând o evoluție mai severă și un risc crescut al comportamentului suicidar. De primă intenție în tratamentul pacienților depresivi cu simptome mixte, RANZCP recomandă discontinuarea oricărei substanțe psihotrope care poate determina creșterea ale dispoziției de fond (antidepresive, substanțe psihoactive). Se sugerează inițierea tratamentului cu olanzapină (nivel II), quetiapină sau valproat, în monoterapie sau în asocieră cu un antidepresiv. Asocierea olanzapinei cu valproat demonstrează un nivel II de evidențe pentru tratamentul stărilor mixte. Lamotrigina este, de asemenea, indicată în asocieră cu un agent antimaniacal, pentru tratamentul simptomelor depresive din cadrul episodului mixt. Totuși această opțiune este dezavantajoasă din cauza necesității titrării prelungite a lamotriginei. Terapia electro-convulsivantă se va lua în calcul în cazul simptomatologiei severe sau persistente (nivel III de evidență).

În cazul pacienților maniaciali care prezintă simptome mixte (manie disforică), RANZCP recomandă, ulterior eventualei discontinuării a antidepresivelor, inițierea unui tratament cu antipsihotic atipic în asocieră cu un agent timostabilizator. Cu un nivel II de evidențe sunt recomandate următoarele antipsihotice: asenapina, olanzapina, aripiprazolul, ziprasidona și risperidona. Nu există dovezi în ceea ce privește utilizarea quetiapinei în tratamentul stărilor mixte acute.

Pentru prevenția episoadelor mixte, în cadrul tratamentului de întreținere, valproatul pare să aibă evidențe mai puternice comparativ cu litiul, iar despre carbamazepină datele sunt contradictorii.

Tratamentul episodului maniacial mixt (particularități terapeutice adaptate după Goodwin GM, 2010) se bazează pe asocierea între substanțe antipsihotice atipice (aripiprazol, olanzapină, quetiapină, risperidonă, ziprazidonă) și timostabilizatoare cu efect cert antimanic (valproat sau săruri de litiu). După reducerea simptomatologiei acute, menținerea poate fi făcută prin monoterapie cu antipsihotic atipic.

CANMAT și ISBD recomandă folosirea cu precădere a antipsihoticelor atipice și a valproatului, sugerând nevoia crescută de asocieri medicamentoase pentru tratamentul stărilor mixte în TAB. Asenapina, aripiprazolul, olanzapina și ziprazidona au dovedit o eficacitate similară în tratamentul stărilor mixte cu cea a episoadelor clasice maniicale.



Conform WFSBP și CIMP, tabelul 11 cuprinde gradele de recomandare pentru tratamentul stărilor mixte în TAB.

Tabel 11. Recomandările pentru tratamentul psihofarmacologic al episodului mixt în TAB

	Grad de recomandare al tratamentului acut în episodul mixt cf. WFSBP	Grad de recomandare al tratamentului de întreținere ulterior unui episod mixt și de prevenție al unui episod mixt cf. WFSBP	Grad de recomandare al tratamentului acut în episodul mixt cf. CIMP	Grad de recomandare al tratamentului de întreținere ulterior unui episod mixt și de prevenție al unui episod mixt cf. CIMP
Antidepresive	-	-	-	-
Aripiprazol	3 pt MM	4 pt prevenția D după Mxt	3 pt MM și DM	-
Asenapină	4 pt MM	-	3 pt MM și DM	-
Carbamazepină	4 pt MM/DM	-	3 pt MM și DM	-
Cariprazină	4 pt MM	-	-	-
Clozapină	4 pt MM	-	-	-
Gabapentin	4 pt MM	-	-	-
Lamotrigină	-	-	-	-
Litiu	-	3 pt prevenția M după Mxt/EI 5 pt prevenția Mxt	5 pt MM	-
Lurasidonă	4 pt DM	-	-	-
Olanzapină	2 pt MM/4 pt DM	3 pt prevenție O după Mxt/EI	3 pt MM și DM (monoterapie) 2 pt MM și DM (asociere cu TS)	2
Oxcarbazepină	4 pt MM	-	-	-
Paliperidonă	3 pt MM	-	3 pt MM și 5 pt DM	-
Quetiapină	3 pt MM	2/3 pt prevenția O după Mxt/EI	5 pt MM	-
Risperidonă	4 pt MM	4 pt prevenția O după Mxt/EI	3 pt MM	-
Topiramate	5 pt MM	-	-	-
Antipsihotice tipice	4 pt MM	-	-	-
Valproat	4 pt MM	3 pt prevenția Mxt	3 pt MM și 4 pt DM	-
Ziprasidonă	4 pt MM/3 pt DM	4 pt prevenția M după Mxt/EI	4 pt MM și DM	-
Olanzapină+fluoxetină	-	-	4 pt MM și DM	-
TEC	4 pt MM/DM	4 pt prevenția O după Mxt/EI	-	-

timostabilizatoare; TEC= terapie electro-convulsivantă

Ghidurile NICE recomandă tratarea episodului mixt similar cu cel maniaco, monitorizând atent apariția simptomelor depresive.



6.12.6. Tratamentul TAB cu ciclare rapidă

Tulburarea bipolară cu cicluri rapide

Ciclurile rapide apar într-o proporție de 15-30% din totalul pacienților cu tulburare bipolară. Diagnosticul se va baza pe criteriile existente în ICD10 și DSMV. Suportul neurobiologic pentru ciclurile rapide se bazează pe o patofiziologie particulară, prezentând frecvente modificări de tip iritativ pe electroencefalogramă și sunt frecvent asociate unor modificări evidente pe examenul neuroradiologic la nivelul substanței albe. Studiile genetice încearcă să pună în evidență diferențe față de tulburarea bipolară clasică. Ciclurile rapide sugerează și componente somatice, care trebuie să fie excluse prin investigații complexe (hipertiroidia, hemoragie subarahnoidiană sau accidente vasculare ischemice la nivelul substanței albe, leziuni de tip demielinizant produse prin scleroză multiplă sau consecutive unor traumatisme cerebrale, tratamente recente cu cortico-steroidi, estrogeni, propranolol, levodopa, ciproheptadină).

Tulburarea bipolară cu cicluri rapide, deși rară, prezintă dificultăți de tratament și poate determina o rată crescută a comportamentului suicidar și afectează semnificativ calitatea vieții pacientului și aparținătorilor.

Pacienții care prezintă minim 4 episoade acute (depressive, maniacale, hipomaniacale sau mixte) pe parcursul ultimului an se încadrează în forma cu cicluri rapide și reprezintă aproximativ 1/3 din totalul pacienților cu TAB.

NICE și BAP recomandă ca în cazul persoanelor cu tulburare afectivă bipolară cu cicluri rapide să se ofere aceleași intervenții ca și pentru persoanele cu alte tipuri de tulburare bipolară, motivând că în literatura de specialitate, nu există dovezi suficiente referitoare la un tratament specific pentru această formă de patologie afectivă. O recomandare importantă constă în evitarea psihotropelor care ar putea induce viraj maniacal, în special antidepresivele (risc de viraj maniacal de 12-20%) și identificarea și managementul eventualilor factori precipitanți (consumul de droguri/alcool, disfuncția tiroidiană, stresori externi), acestea fiind frecvent asociate cu forma cu cicluri rapide de boală.


6.12.7. Tratamentul TAB tip II

Tulburarea afectivă bipolară de tip II este caracterizată de episoade de hipomanie și depresie, prezența episoadelor mixte având cel mult valențe hipomaniacale, absența episoadelor maniacale pe parcursul evoluției bolii fiind definitorie pentru această patologie.

Comparativ cu studiile desfășurate pe populații de pacienți cu TAB I, TAB II este mult mai slab reprezentată în cercetările din literatura de specialitate și, de aceea, din lipsă de date specifice, formularea unor recomandări bazate pe evidențe poate reprezenta o provocare pentru specialiști.

În principiu, toate ghidurile internaționale recomandă ca aceeași abordare terapeutică utilizată pentru TAB I să se aplice și în TAB II, cu mențiunea că episoadele hipomaniacale pot rămâne netratate farmacologic atâta timp cât evoluția lor nu determină disfuncționalitate pentru pacient. Hipomania se poate trata în general cu ajutorul intervențiilor psiho-sociale, iar managementul ei medicamentos se poate realiza prin discontinuarea posibililor agenți psihostimulanți (antidepresive, alcool, etc.), ajustarea dozelor terapeutice și în acord cu principiile generale de tratament al maniei.

Conform CANMAT și ISBD, în lipsa studiilor farmacologice în TAB II, experiența clinică sugerează utilizarea tratamentului cu timostabilizatoare, ca litiu sau valproat și/sau antipsihotice atipice.

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA SECȚIA PSIHIATRIE (I și II)	PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
	PM-PSIH-004	Revizia 1
		Pag. 35 din 38

Chiar dacă majoritatea ghidurilor recomandă același tratament al episodului depresiv, indiferent de TAB I sau TAB II, raportul risc/beneficiu este mult mai bun pentru folosirea agenților antidepresivi pentru TAB II. În ceea ce privește tratamentul de întreținere în TAB II, acesta are rolul de a preveni recăderile, a reduce simptomatologia subclinică și a crește calitatea vieții pacienților. În principiu terapia va fi selecționată în concordanță cu agenții terapeutici care au funcționat în fazele acute ale bolii.

6.12.8. Stabilizarea și prevenirea recăderilor și/sau a recurențelor

Se adresează pacienților cu tulburare bipolară I și II, fiind un tratament de lungă durată ce impune o monitorizare atentă a evoluției pacienților și a efectelor secundare potențiale induse de medicația timostabilizatoare, antipsihotică și antidepresivă. Tratamentul de lungă durată necesită o monitorizare corectă în vederea depistării rapide a tendințelor de viraj dispozițional indus medicamentos sau a recăderilor.

Principalii factori clinici ce anunță recăderea:

- Apariția insomniei sau a tulburărilor de somn, ce modifică calitatea acestuia;
- Evenimente psihostresante sociale sau personale recente;
- Discontinuuarea tratamentului, inclusiv a schimbării unui medicament sau a modificării dozelor;
- Comorbidități somatice ce impun asocieri terapeutice care pot induce mania sau depresia.

Tratamentul de mentenanță în tulburarea bipolară trebuie să se bazeze pe o alianță terapeutică de bună calitate între pacient și echipa medicală, complianță și aderență ridicată, menținerea capacităților cognitive și a funcționalității sociale în condiții de tratament.


Ghid de tratament psihofarmacologic

Tulburarea bipolară tip I fără cicluri rapide:

- Timostabilizatoare:
 - valproat, carbamazepină, litiu.
 - lamotrigină în condițiile predominenței episoadelor depresive
- Antipsihotice atipice:
 - pentru tulburarea bipolară tip I cu simptome manice predominente: aripiprazol, olanzapină, quetiapină
 - pentru tulburarea bipolară tip I cu predominența simptomelor depresive, quetiapină (nivel A) și olanzapină (nivel B). În depresia bipolară, quetiapina XR a arătat debut rapid al acțiunii (încă din săptămâna 1) și acțiune asupra unui spectru larg de simptome.

Tulburarea bipolară tip I cu cicluri rapide:

- Timostabilizatoare în combinații sau monoterapie.
 - monoterapie – carbamazepină (nivel D);
 - combinație litiu cu carbamazepină (nivel C) sau litiu cu valproat (nivel C);
 - În condițiile predominenței simptomatologiei depresive, lamotrigina în monoterapie (nivel D).
- Antipsihotice atipice:
 - olanzapină (nivel D);
 - quetiapină (nivel D).
- Medicație adjuvantă:
 - nimodipina (nivel B).

 SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN DE URGENȚĂ "PIUS BRÎNZEU" TIMIȘOARA SECȚIA PSIHIATRIE (I și II)	PROTOCOL MEDICAL GHID DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC ÎN TULBURAREA AFECTIVĂ BIPOLARĂ Cod: PM-PSIH-005	Ediția 3
	PM-PSIH-004	Pag. 36 din 38

Tulburarea bipolară tip II fără cicluri rapide:

- Timostabilizatoare.
 - litiu (nivel C);
 - carbamazepină (nivel D);
 - valproat și lamotrigină (fără evaluări concludente).
- Antipsihotice atipice - quetiapina (nivel A) și olanzapina par a avea cele mai bune rezultate; celelalte antipsihotice atipice nu beneficiază de posibilități de evaluare certă până în momentul actual.

Tulburarea bipolară tip II cu cicluri rapide:

- Timostabilizatoare.
 - lamotrigină (nivel C);
 - valproat (nivel D);
 - carbamazepină și litiu (fără evaluări concludente).
- Antipsihotice atipice: quetiapina, olanzapina (fără evaluări concludente);
- medicație adjuvantă:
 - nimodipina (fără evaluări concludente).

7. Resurse necesare

1. Umane

- a. Medic psihiatru
- b. Asistent medical
- c. Psiholog
- d. Asistent social
- e. Înfîrmicr
- f. Îngrijitor
- g. Medici din alte specialități din ambulatoriul integrat al spitalului
- h. Registrator medical

2. Material (aparatură specifică etc)

- a. Teste psihologice
- b. Tensiometru, stetoscop, termometru, pulsoximetru, cântar, centimetru, glucometru
- c. Laborator de analize medicale
- d. Aparat EKG
- e. Aparat EEG
- f. Aparat de radiografie
- g. Aparat ECT



8. Condiții de abatere de la protocol

a. Nivel de competență, grade academice universitare

În caz de necesitate, clinicienii vor apela la judecata clinică. Abaterile de la prevederile protocolului dezvoltat se vor documenta și se vor argumenta, ținând cont de circumstanțele individuale ale fiecărui bolnav, de opțiunile exprimate de către pacient și de experiența clinică a practicantului.

b. Studii clinice derulate în spital aprobate de către Comisia de Etică, care permit abaterea de la protocol

Se vor efectua în conformitate cu procedura operațională privind realizarea studiilor clinice.

9. Valorificarea rezultatelor activității - indicatori de monitorizare a implementării protocolului la nivelul spitalului

Nr. crt.	Indicator de performanță	Perioada raportării	Mod de calcul	Valoare tinta
1	Numărul de reclamații/plângeri ale pacienților/apartinătorilor	anual	Număr reclamații ale pacienților /apartinătorilor cu diagnosticul de TAB în decurs de 6 luni	0
2	Proporția pacienților reinternați (fără programare) în intervalul de 30 de zile de la externare cu TAB	anual	Număr pacienți reinternare	<15%
3	Proportia pacientilor decedati	anual	Nr.pacienți cu diagnosticul alcoolism decedați/nr.total pacienți cu diagnosticul TAB *100	<5%
4	Rata complicațiilor	anual	Nr. pacienti cu afectiunea de alcoolism la care apar complicatii/nr.total pacienti cu TAB	<5%

10. Responsabilități și răspunderi în derularea activității

1. Medic șef secție

- Răspunde de implementarea protocolului la nivelul structurii
- Realizează/coordonează analize semestriale ale abaterilor de la aplicarea protocolului
- Coordonează/realizează analiza autoevaluărilor semestriale a indicatorilor de eficacitate și eficiență ai protocolului
- Coordonează autoevaluarea periodică a respectării protocolului
- Se asigură de informarea, instruirea și respectarea întregului personal din subordine, inclusiv a noilor angajați, a protocolului

2. Auditor clinic al secției



- f. Participă în misiuni audit clinic de analiză a protocoalelor implementate la nivel de spital
- g. Analizează periodic implementarea protocoalelor medicale la nivelul secției din care face parte
- h. Analizează periodic abaterile de la protocoalele implementate la nivelul secției din care face parte

3. Medicii clinicieni din cadrul secției

- i. Respectă protocolul medical
- j. Se abat de la protocol doar în condițiile precizate de acestea
- k. Completează FOCG cu recomandările de consulturi interdisciplinare (cu motivare acestora și menționarea datei și orei solicitării consultului)
- l. Completează FOCG cu recomandările de medicamente (menționând substanța, cantitatea, doza, ritmul, modul de administrare)
- m. Completează FOCG cu recomandarea de investigații paraclinice menționarea datei și orei solicitării (cu motivare acestora în cazul în care nu fac parte din protocolul stabilit)
- n. Solicită consimțământul pacientului pentru aplicarea planului conform protocolului (conform procedurii specifice PO-MED-030 Procedura operațională de obținere a acordului pacientului informat sau a procedurii PO-MED-039 Procedura operațională privind intervenția medicală fără acordul pacientului /reprezentantului legal, în funcție de situație.

4. Asistentele medicale din cadrul secției

- o. Administrează medicamentele conform recomandărilor făcute în FOCG de către medic
- p. Pregătesc pacientul pentru investigațiile recomandate de către medic în FOCG