

АНАЛИЗ НА НОВИТЕ НАСОКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БАР С ФОКУС ВЪРХУ СМЕСЕНИТЕ И ДЕПРЕСИВНИТЕ ЕПИЗОДИ

**Д-Р СИЛВИЯ САРАКОСТОВА
ЦПЗ “ПРОФ. Н. ШИПКОВЕНСКИ” ЕООД-СОФИЯ**

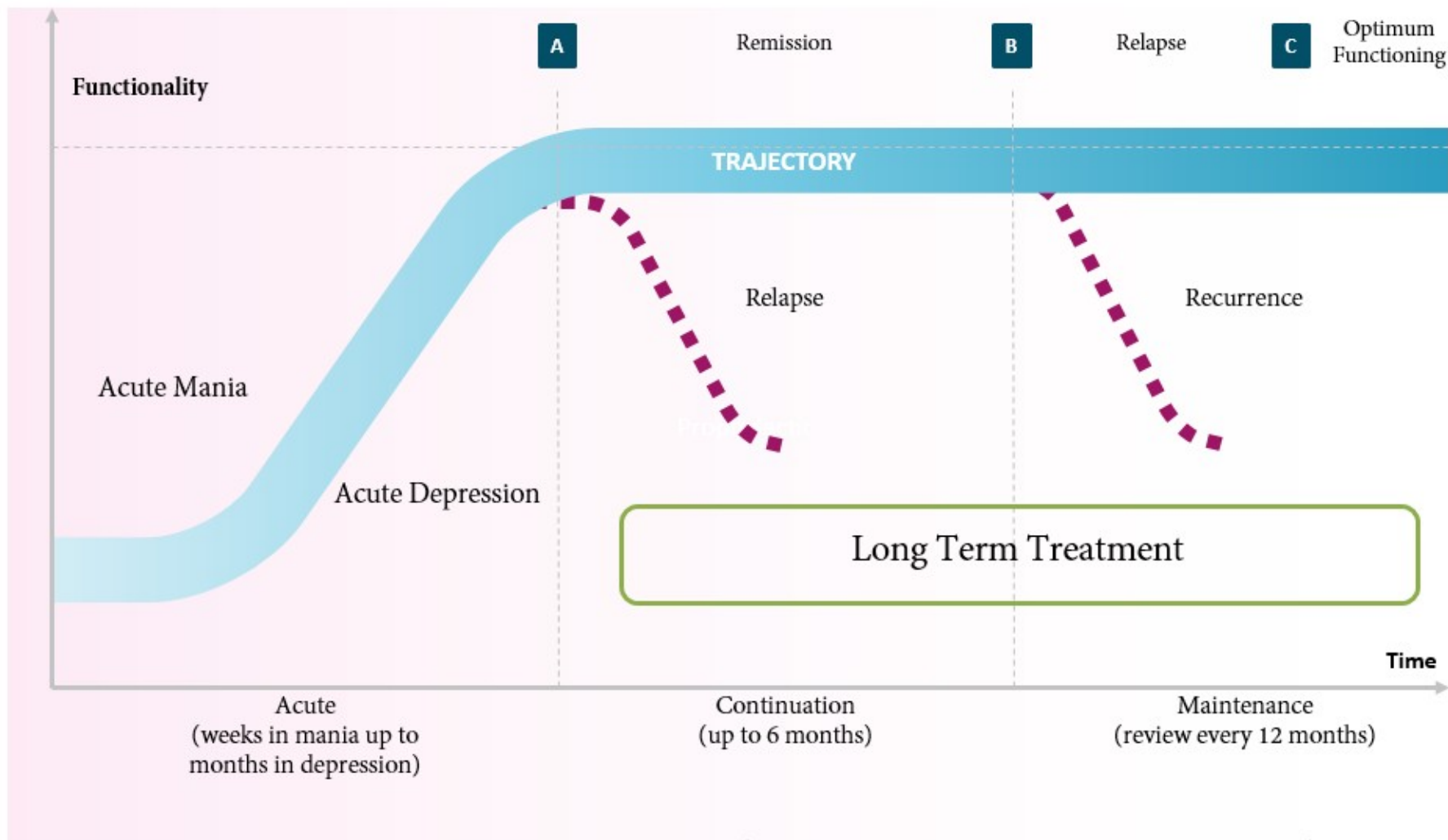
“КЪМ ПРАВИЛНАТА ДИАГНОЗА”

- ▮ Хипердиагностициране и субпрагова биполярност
- ▮ хиподиагностициране - друга диагноза
- ▮ дименсионален подход
- ▮ фамилна история, възраст при възникване, брой депресивни епизоди, хазарт, повторяемост, поява след раждане на дете, хипоманийна/манийна симптоматика след лечение с антидепресанти, неповлияване на “депресията” от антидепресанти? (антидепресанта “спира” да действа), ПМС, сезонна зависимост на настроението, загуба на контакт с реалността(налудности, гласове,”хората те мислят за страннен”), енергиен заряд по време на депресия
- ▮ литий, ламотрижин или КРТ

BIPOLAR AND UNIPOLAR DEPRESSION: DIFFERENCES IN THE SIMILARITIES (PRELIMINARY RESULTS)

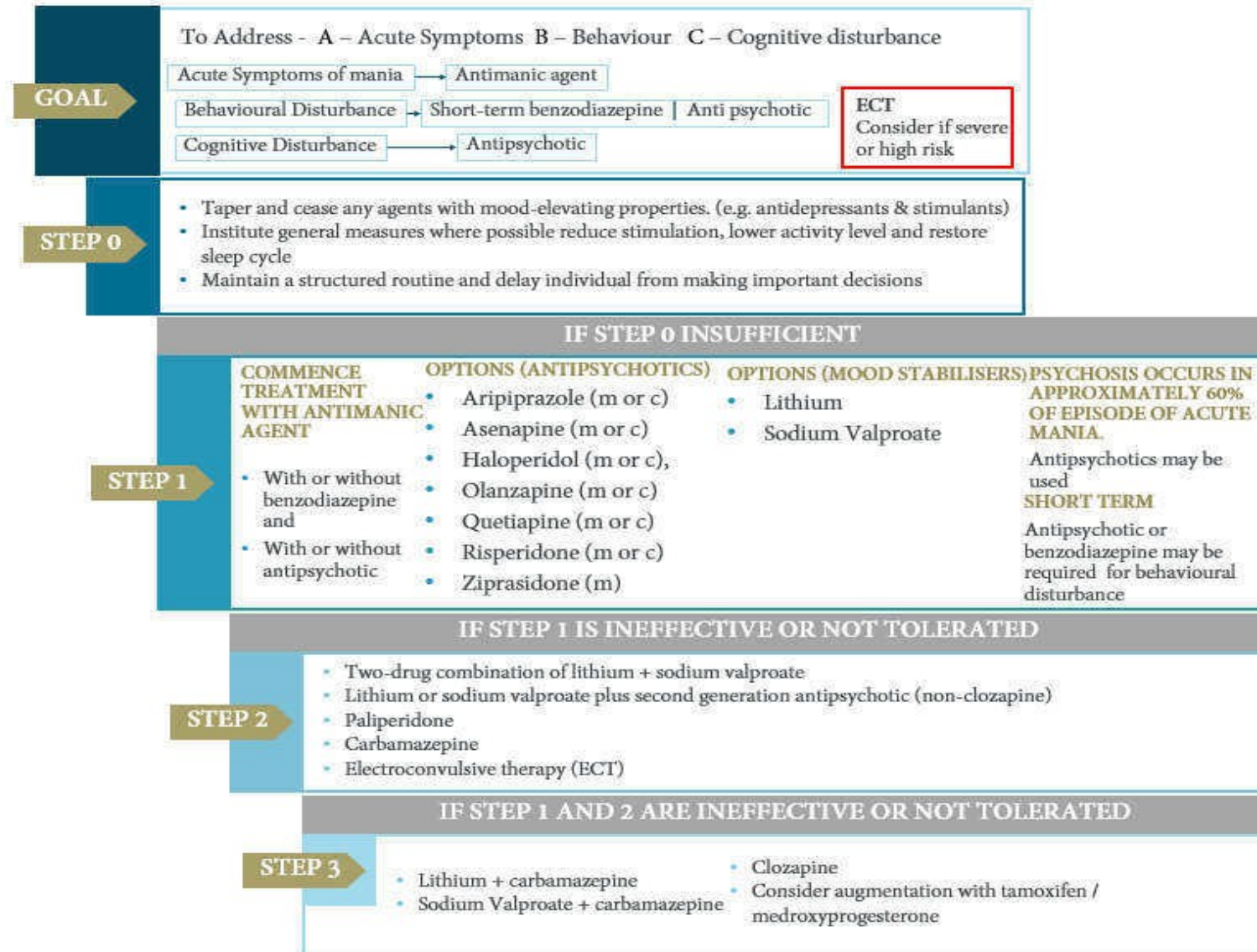
- ▮ По - ранна поява при Биполярна депресия
- ▮ По - голяма честота на разстройства от биполярния спектър в семейството (БАР I, БАР II, циклотимно разстройство, хипертимно разстройство, ексцентрици, артистично надарени хора) при Биполярна депресия
- ▮ По – често непълна ремисия при Биполярна депресия
- ▮ По – честа вариация в настроението и енергичния заряд при Биполярна депресия
- ▮ Суицитет, професионални трудности и нужда от социална подкрепа – без съществени различия
- ▮ БАР – в по – голяма степен вреди на образованието
- ▮ Биполярна депресия: по-често диабет, заболявания на щитовидната жлеза и паническо разстройство при роднини от първа линия

PHASES OF TREATMENT



Malhi, G. S., et al. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087-1206.

TREATMENT OF ACUTE MANIA



Malhi, G. S., et al. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(12), 1087-1206.

TREATMENT OF ACUTE BIPOLAR DEPRESSION.

GOAL

Achieve the complete remission of bipolar depression with full functional recovery

MONOTHERAPY OPTIONS

STEP 1

SGAS

- Quetiapine
- Lurasidone
- Olanzapine

MSA

- Lithium
- Valproate
- Lamotrigine

COMBINATION OPTIONS

STEP 2

SGAS

- Quetiapine + Lithium OR Valproate OR Lamotrigine (Antidepressant can be added)
- Lurasidone + Lithium Or Valproate (Antidepressant can be added)
- Olanzapine + Fluoxetine

MSA

- Lithium + Lamotrigine OR Valproate (Antidepressant can be added)
- Valproate + Lithium (Antidepressant can be added)
- Lamotrigine + Lithium

IF STEPS 1 AND 2 ARE INEFFECTIVE OR NOT TOLERATED

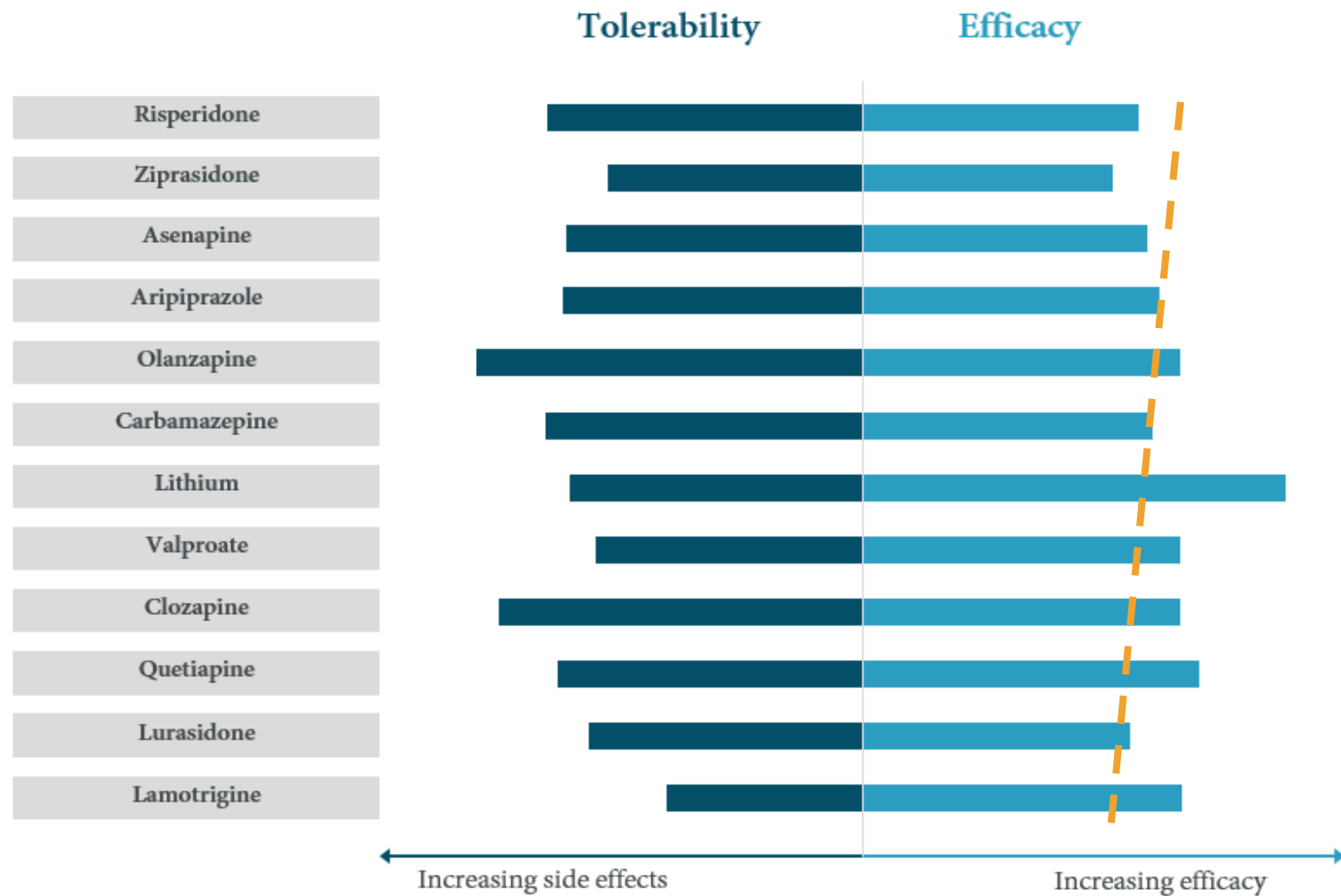
STEP 3

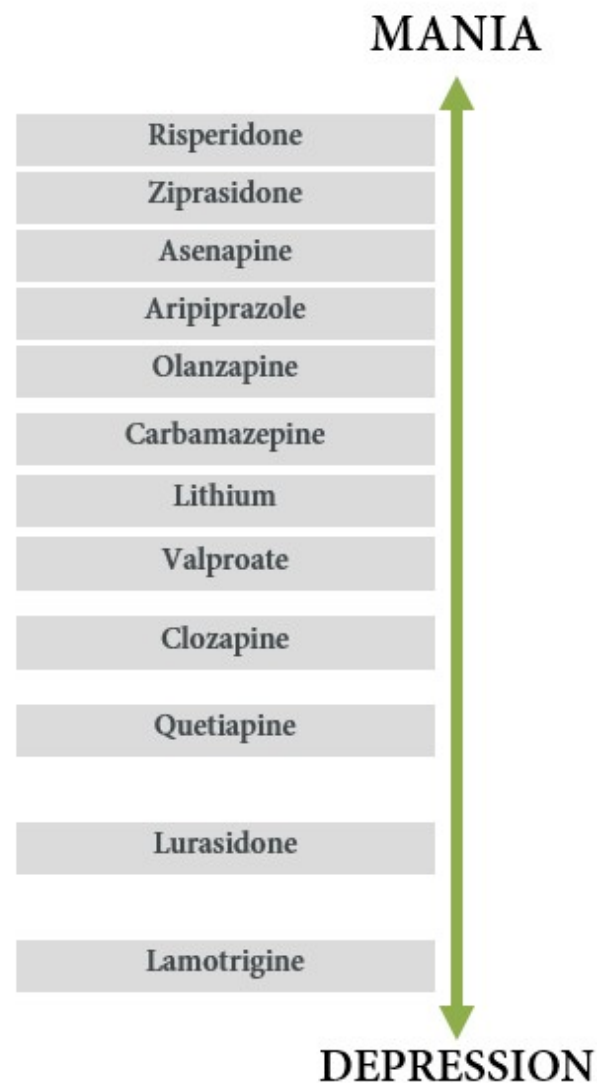
Electroconvulsive therapy (ECT)

IF STEPS 1,2 AND 3 ARE INEFFECTIVE OR NOT TOLERATED

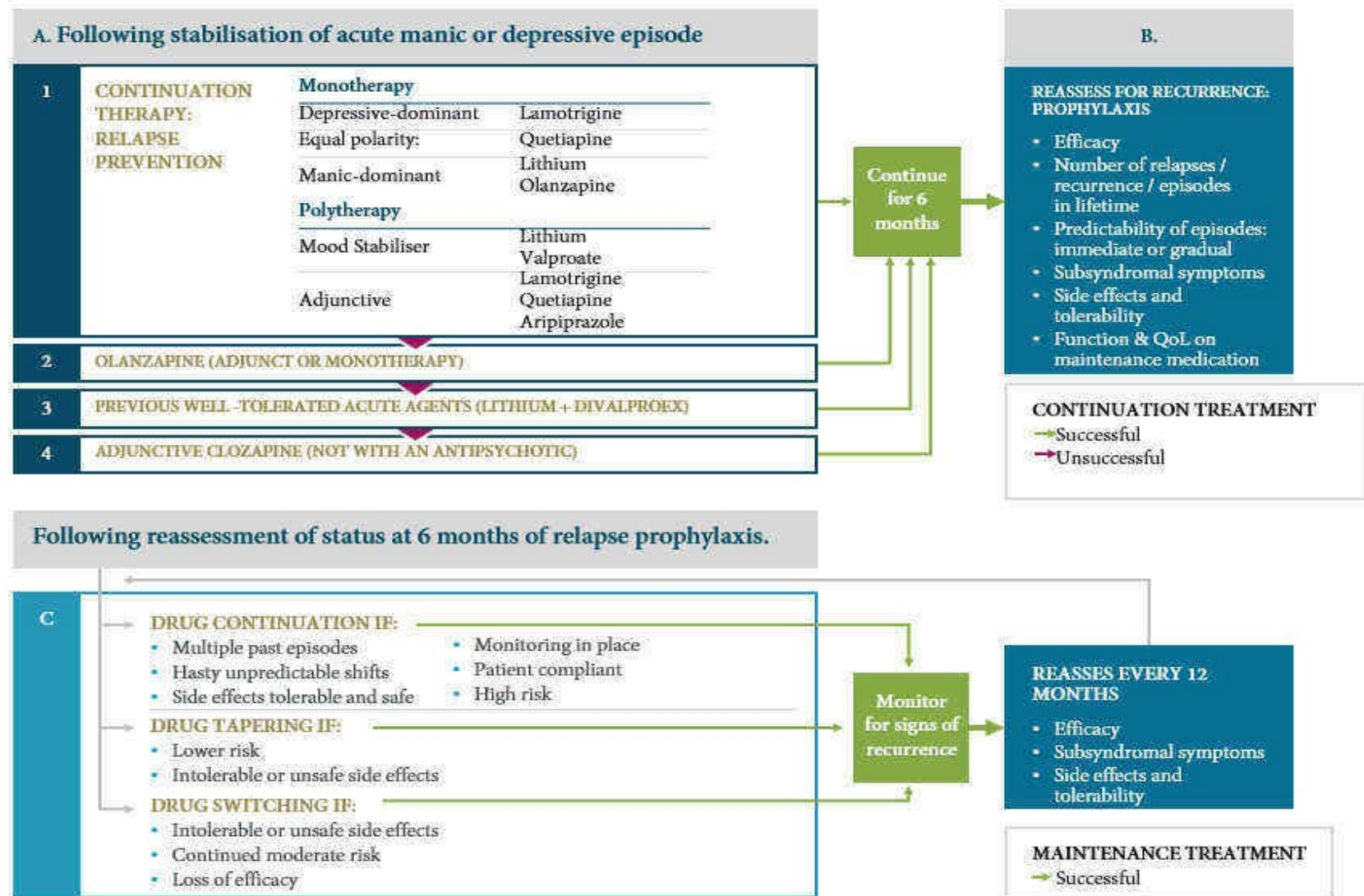
STEP 4

- Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)
- Adjunctive Treatments (e.g. Modafinil, Pramipexole, Thyroxine)





CONTINUATION THERAPY IN BIPOLAR DISORDER



STRATEGIES TO ADDRESS MEDICATION NON-RESPONSE IN BIPOLAR DEPRESSION

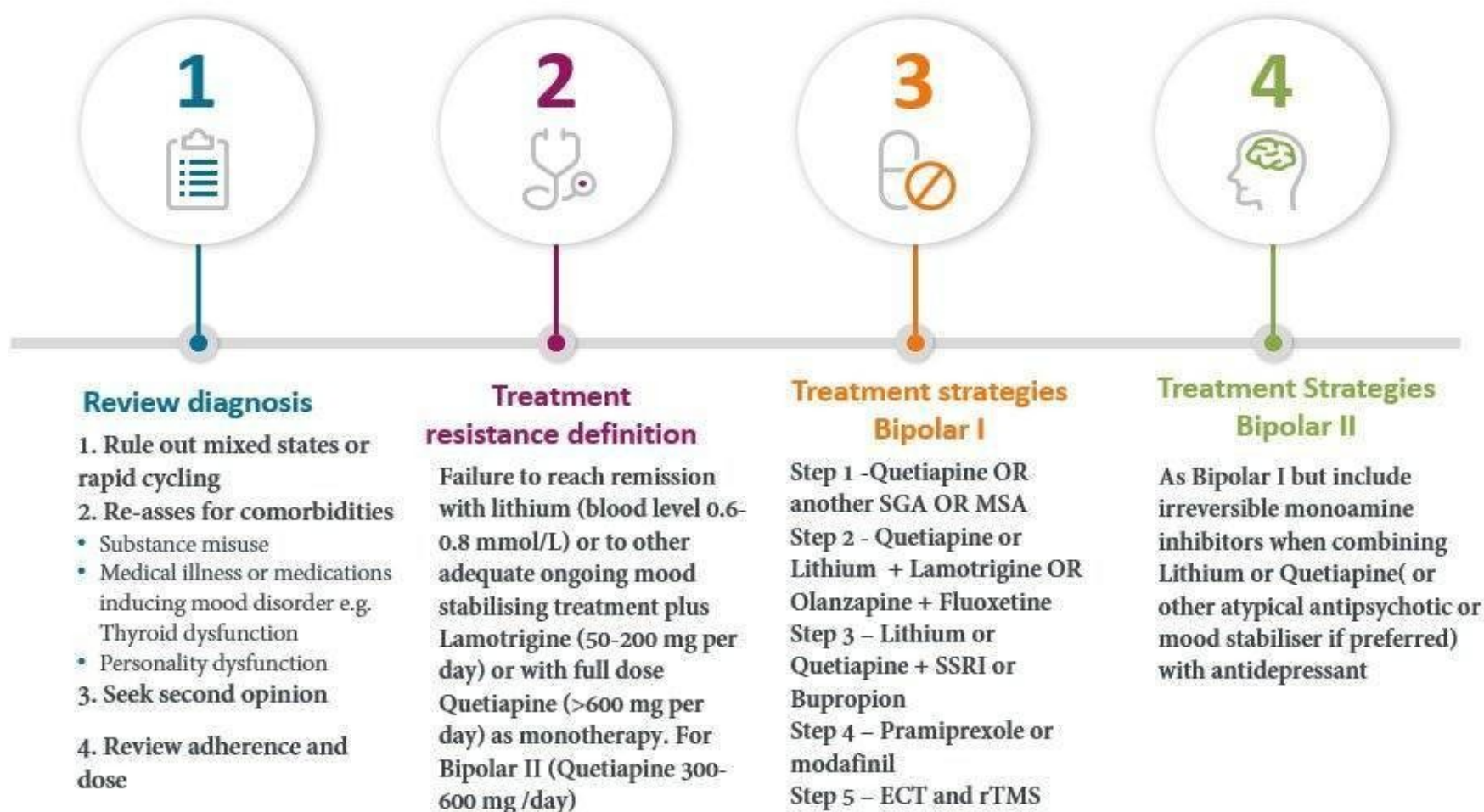


TABLE 12 Hierarchical rankings of first and second-line treatments recommended for management of acute mania

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

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

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

^aAlthough monotherapies are listed above combination therapies in the hierarchy, combination therapies may be indicated as the preferred choice in patients with previous history of partial response to monotherapy and in those with psychotic mania or in situations where rapid response is desirable.^bDid not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.^cNo controlled trials; however, clinical experience suggests that it is a useful strategy.^dDid not separate from placebo on core symptoms of depression.^eDivalproex and carbamazepine should be used with caution in women of childbearing age.

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

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

adj, adjunctive; DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium, SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.
, level 1 evidence; , level 2 evidence; , level 3 evidence; , level 4 evidence; , level 1 negative evidence; , level 2 negative evidence; , level 3 negative evidence; , level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

^aTrend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.
^bEffective in those with an index episode of depression.
^cNegative data from the trial are probably due to methodological issues; rating based on expert opinion.
^dDivalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

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

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

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

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

^aDid not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

^bDid not separate on core symptoms of depression.

^cDivalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

^dTrend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.

^eEffective in those with an index episode of depression.

CANMAT and ISBD guidelines for the management of patients with bipolar disorder, 2018

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

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

^aPrimarily for prevention of hypomania.

TABLE 24 Safety/tolerability concerns and risks of treatment-emergent switch with pharmacological agents indicated for use in bipolar disorder

	Safety concerns		Tolerability concerns		Risk of treatment emergent switch	
	Acute	Maintenance	Acute	Maintenance	Mania/hypomania	Depression
Lithium	+	++	+	++	–	–
Anticonvulsants						
Carbamazepine	++	++ ^a	+	++	–	–
Divalproex	–	++ ^a	+	+	–	–
Gabapentin	–	–	+	+	–	–
Oxcarbazepine	+	+	+	+	–	–
Lamotrigine	++	–	–	–	–	–
Atypical antipsychotics						
Aripiprazole	–	–	+	+	–	–
Asenapine	–	–	+	+	–	–
Cariprazine	–	–	+	–	–	–
Clozapine	++	+++	++	+++	–	–
Lurasidone	–	–	+	+	–	–
Olanzapine	+	+++	++	++	–	–
Paliperidone	–	+	+	++	–	–
Quetiapine	+	++	++	++	–	–
Risperidone	–	+	+	++	–	–
Ziprasidone	++	++	++	+	–	–
Conventional antipsychotics						
Haloperidol	+	+++	++	++	–	++
Loxapine	+	+	+	+	–	nk
Antidepressants (adjunctive ^b)						
Agomelatine	+	–	–	–	+	–
Bupropion	+	–	+	–	+	–
Ketamine IV	++	nk	++	nk	nk	nk
MAOIs	++	++	+	++	++	–
SNRIs	–	+	+	–	++	–
SSRIs	–	–	+	+	+	–
TCAs	++	++	++	++	+++	–
Stimulants						
Amphetamines	–	++	+	–	+++	–
Modafinil	–	–	–	–	++	nk
Dopamine agonists						
Pramipexole	–	+	–	–	++	nk

MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; SNRIs, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants.

–, limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection; nk, not known.

^adivalproex and carbamazepine should be used cautiously in women of child bearing age (Section 7).

^bAntidepressant monotherapy is not recommended in bipolar I disorder; for more information on bipolar II disorder, see Section 6.

efficacy. Therefore, clinician are advised to maintain serum divalproex levels within the accepted laboratory range values during maintenance treatment and carefully monitor patients for emerging mood symptoms and tolerability and adjust the dose of divalproex as needed in order to achieve optimum efficacy and tolerability.

Patients who are treated with concurrent carbamazepine or other hepatic enzyme-inducing agents should have serum levels of all psychotropic medications monitored, particularly in cases of inadequate response or non-response, to determine whether efficacy has been compromised because of reduced serum levels.

ROYAL AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND COLLEGE OF PSYCHIATRISTS CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MOOD DISORDERS

- ▮ **Смесен епизод** – премахване на антидепресанта; **монотерапия с: оланзапин, кветиапин;** оланзапин/арипипразол/зипразидон/рис-перидон с валпроат/карбамазепин/ламотрижин
- ▮ **Бързоциклиращо БАР** (поне 4 епизода на хипомания/мания/депресия през последните 12 месеца) – премахване на антидепресивното лечение, употреба на ПАВ, соматични болести (хипотироидизъм); **монотерапия с: валпроат, литий, оланзапин, ламотрижин, кветиапин, арипипразол;** комбинирана терапия: литий и валпроат, литий и карбамазепин, добавяне на ламотрижин;
- ▮ **БАР с тревожност** – прегабалин, кветиапин, бензодиазепини (за кратко)

THE INTERNATIONAL COLLEGE OF NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY (CINP), OXFORD

МАНИЕН/СМЕСЕН ЕПИЗОД

- ▣ 1. Прекратяване на АД терапия; **Монотерапия с арипипразол, кветиапин, карипразин, палиперидон, валпроат или асенапин; IPSRT** – като добавъчно лечение;
- ▣ 2. Монотерепия с оланзапин, литий, карбамазепин или халоперидол; Комбинация от литий или валпроат с арипипразол, халоперидол, оланзапин, кветиапин или рисперидон; Литий с алопуринол или окскарбазепин; Валпроат с конвенционален АП; Стабилизатор на настроението с медроксипрогестерон; Валпроат с целекоксиб;
- ▣ 3. ЕКТ към фармакологичната терапия; Монотерапия с окскарбазепин;
- ▣ 4. Монотерапия с хлорпромазин, пимозид, тамоксифен или зипразидон; Комбинация от литий или валпроат с тамоксифен; Комбинация от рисперидон с литий; Монотерапия с OFC или зипразидон при смесен епизод;
- ▣ 5. Различна комбинация от медикаменти според общите правила или на база личния опит на терапевта; ЕКТ, ако не е прилагана по-рано;
- ▣ Не се препоръчва: монотерапия с есикарбазепин, габапентин, ламотрижин, ликарбазепин, rTMS, топирамат, верапамил; комбинирана терапия от литий или валпроат с палиперидон, зипразидон, габапентин, топирамат или FEWP; комбинацията от алопуринол със стабилизатор на настроението (друг освен литий) или конвенционален АП;

THE INTERNATIONAL COLLEGE OF NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY (CINP), OXFORD

ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД

1. **Начало на терапията с кветиапин, луразидон или OFC**; Добавяне на КПТ (никога като монотерапия);
2. Монотерапия с **валпроат или литий**; Комбинация от стабилизатор на настроението с луразидон, модафинил или прамипексол; Литий с пиоглитазон; Карбамазепин с FEWP; Добавяне на есциталопрам или флуоксетин към настоящата терапия ; При коморбидна тревожност: добавяне на пароксетин, кветиапин, валпроат или луразидон и Mindfulness therapy;
3. Монотерапия с арипипразол, имипрамин или фенелзин; Литий с окскарбазепин или L-сулпирид;
4. Монотерапия с оланзапин, ламотрижин, транилципромин или карбамазепин; Венлафаксин за предпочитане в комбинация с антиманиен медикамент; Армодафинил или кетамин със стабилизатор на настроението; Литий с флуоксетин или ламотрижин;
5. ЕКТ; Различна комбинация от медикаменти според общите правила или според личния опит на терапевта; Не се препоръчва: Монотерапия с донепезил, пароксетин (освен при коморбидна тревожност), зипразидон, габапентин, литий или rTMS; Комбинация от стабилизатор на настроението с агомелатин, пароксетин, зипразидон, бубрапион, целекоксиб, леветирацетам, лиздексамфетамин или рисперидон; Мемантин с ламотрижин; Литий с арипипразол, донепезил или имипрамин; Не се препоръчват също и рисперидон или зипразидон за лечение на съпътстваща тревожност;

THE INTERNATIONAL COLLEGE OF NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY (CINP), OXFORD

ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ:

- ▮ 1. **Монотерапия с литий, арипипразол, оланзапин, палиперидон, кветиапин или рисперидон (вкл. инжекционна форма);** КПТ или психообучение в допълнение към лечението (никога като монотерапия);
- ▮ 2. Добавяне на флуоксетин или литий; Литий с карбамазепин; Кветиапин с литий или валпроат; Оланзапин или арипипразол със стабилизатор на настроението;
- ▮ 3. Дълго действащ рисперидон, валпроат, карбамазепин, ламотрижин или N-ацетилцистеин;
- ▮ 4. Добавяне на венлафаксин или халоперидол; Поддържаща ЕКТ; Комбинация от медикаменти според общите правила или личния опит на терапевта;
- ▮ Не се препоръчва: Добавянето на мемантин или перфеназин към стабилизатор на настроението; Арипипразол с ламотрижин или валпроат; Ламотрижин с валпроат; Литий с ламотрижин, имипрамин или окскарбазепин;

INDIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

- ▮ **ХИПОМАНИЯ/МАНИЯ/СМЕСЕН ЕПИЗОД:** 1. Монотерапия с литий или валпроат, оланзапин, халоперидол, кветиапин, арипипразол, рисперидон, палиперидон или зипразидон; Трифлуоперазин или хлорпромазин; 2. Комбинация от литий или валпроат с АП; 3. Добавяне на бензодиазепини за кратко; 4. Депо- АП: рисперидон, палиперидон, оланзапин или конвенционален АП; 5. ЕКТ; 6. Психосоциални интервенции, КПТ или IPSR;
- ▮ **ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД:** 1. Литий или ламоригин; 2. Монотерапия с кветиапин; 3. OFC; 4. Стабилизатор на настроението или атипичен антипсихотик с антидепресант. (Не се препоръчва монотерапия с антидепресант.); 5. Добавяне на бензодиазепини за кратко; 6. Психосоциални интервенции, КПТ; 6. ЕКТ; 7. Транскраниална магнитна стимулация / директна мозъчна стимулация;

INDIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

- ▣ **БЪРЗО ЦИКЛИРАЩО АР:** 1. Подлежащи соматични заболявания; 2. Добавяне на **литий или валпроат** ; 3. Добавяне на ламотрижин; 4. Комбинация от стабилизатор на настроението и АП;
- ▣ **ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ:** 1. **Литий или валпроат**; 2. Оланзапин или кветиапин; 3. Дългодействащ рисперидон; Ламотрижин; 5. Арипипразол, зипразидон или асенапин; 6. Карбамазепин; 7. Литий или валпроат в комбинация с АП; 8. Психосоциални интервенции; 9. Поддържаща ЕКТ;

- ▢ Първо ниво достоверност за БАР – депресия:
 - ▢ Литий
 - ▢ Валпроат
 - ▢ Ламотрижин
 - ▢ Кветиапин
 - ▢ ЕКТ?

МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТ

- Сходна схема

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▣ **Поддържащо лечение** на БАР с литий и/или валпроат и/или ламотрижин и/или кветиапин е много продължително **(пожизнено)**
- ▣ При възможност особено при литий(задължително!) и валпроати се прилага рутинен фармакотерапевтичен мониторинг на плазмените концентрации

БЛАГОДАРЯ ВИ ЗА ВНИМАНИЕТО!!!