

TERAPIA ACTUALĂ A TULBURĂRII BIPOLARE

Ovidiu ROȘCA

Abstract:

There are remarkable progresses in the etiopathogenetical and clinical knowledge of psychiatric diseases, the top of performances being registered in the therapeutic field, where bipolar affective disorders benefits by a pharmacotherapy with prophylactic and curative virtues.

This article presents main therapeutic options, newer or older, which constitute precious means of pharmacotherapy capital, leading to a continue improvement of therapeutic algorithms in bipolar disorders spectrum.

Key words: bipolar disorder, therapeutic options, mood stabilizers

Alături de schizofrenie, psihoza maniaco-depresivă a constituit unul din cei doi piloni ai nosografiei psihiatrice clasice, iar, actualmente, tulburările bipolare sunt în atenția clinicienilor psihiatri, care manifestă același interes pentru acest grup nosografic, ca și pentru cel al schizofreniilor.

Sunt remarcabile progresele din domeniul cunoașterii etiopatogenetice și clinice a bolilor psihice, corolarul performanțelor fiind înregistrat în domeniul terapeutic, unde tulburările dispoziționale bipolare beneficiază de o farmacoterapie cu virtuți profilactice și curative demonstrate.

Articolul trece în revistă valoarea diverselor opțiuni terapeutice, mai noi sau mai vechi, care se constituie în adjuvante prețioase ale portofoliului farmacologic, conducând la îmbunătățirea continuă a algoritmilor terapeutici pentru diversele forme de manifestare ale tulburărilor bipolare.

MEDICAȚIA TIMOSTABILIZATOARE

Timostabilizatoarele sunt un grup polimorf de substanțe cu acțiune psihotropă, având proprietatea de a stabiliza dispoziția, evitând distorsiunile hipertimice pozitive sau negative și putând, astfel, preveni episodul maniacal sau cel depresiv. Principalele clase de substanțe timostabilizatoare sunt:

- Litiul și sărurile de litiu;
- Anticonvulsivantele: valproatul, carbamazepina, lamotrigina, gabapentinul, topiramatul, vegabatrînul, clonazepamul;
- Modulatori și antagoniști ai canalelor ionice pentru calciu: nimodipina, verapamilul;
- Alte substanțe cu potențial timostabilizator: inhibitori ai enzimelor de conversie: captoprilul;
- L-triptofanul;
- Acizii grași omega 3 (AG ω3).

LITIUL rămâne un element de bază în tratamentul profilactic al tulburării bipolare, precum și în tratamentul de scurtă sau lungă durată al acestei maladii.

Litiul controlează manifestările maniacale acute și previne eficient recidivele la persoanele cu tulburare bipolară I și, într-un procent mai redus, la persoanele cu episoade mixte (manie și depresie) sau cu tulburare bipolară cu cicluri rapide. Tratamentul cu litiu reduce considerabil gravitatea și durata episoadelor maniacale la persoanele cu tulburare bipolară I. Litiul asigură o profilaxie relativ mai eficientă pentru manie, decât pentru depresie, iar măsurile terapeutice suplimentare cu efect antidepresiv pot fi necesare fie intermitent, fie continuu.

Efectele adverse coincid cu vârful concentrației litiului și apar, probabil, prin absorbția rapidă a ionului de litiu, dispărând după câteva săptămâni:

- iritație gastro-intestinală (greață, dureri abdominale, diaree);
- oboseală neuro-musculară, fatigabilitate, dizartrie, vertij;
- tremor fin al extremităților, creștere în greutate, poliurie, polidipsie.

La începutul tratamentului, litemia se face săptămânal, iar după ce s-a constatat că nu sunt efecte secundare, litemia se efectuează lunar. Dacă o persoană a fost tratată anterior cu litiu, iar doza administrată este cunoscută, trebuie folosită aceeași doză pentru episodul actual. Doza inițială pentru majoritatea persoanelor adulte este de 300 mg de preparat, de 3 ori pe zi.

Dozele cuprinse între 900 și 1200 mg pe zi determină, în mod obișnuit, o concentrație plasmatică terapeutică de 0,8–1,2 mEq/l. Concentrațiile plasmatice recomandate sunt de 0,8–1,2 mEq/l pentru tratamentul episodului maniacal acut și de 0,4–0,8 mEq/l pentru tratamentul de întreținere. Litiul are un index terapeutic redus, prin urmare nivelurile sale pot să devină toxice dacă pacientul se deshidratează. Nivelurile de 2,0 mEq/l sau mai mari sunt toxice (KAPLAN și SADOCK, 2002).

VALPROATUL este utilizat în tratamentul tulburării bipolare, având aceeași eficacitate și siguranță a administrării, ca și litiul. Acidul valproic și valproatul de sodiu sunt echivalente din punct de vedere terapeutic, deoarece la pH-ul fiziologic, acidul valproic se disociază în ioni de valproat.

Valproatul controlează, în mod eficient, episodul maniacal la aproximativ două treimi din pacienții cu manie acută.

Valproatul este, de asemenea, eficient în profilaxia tulburării bipolare, având ca efect scăderea frecvenței, severității și duratei episoadelor maniacale. Comparativ cu litiul, valproatul este cel puțin la fel de eficient, însă prezintă o tolerabilitate mai mare. Efectele adverse frecvente asociate administrării valproatului aparțin sistemului gastro-intestinal și constau din greață, vărsături, dispepsie și diaree. Alte efecte adverse implică sistemul nervos și includ sedare, ataxie, dizartrie și tremor.

Valproatul are un index terapeutic mare, iar pentru controlul simptomelor acute, se administrează 20–30 mg/Kg corp în doze divizate. Pentru majoritatea pacienților, concentrațiile plasmatice terapeutice sunt atinse la doze cuprinse între 1.200–1.500 mg pe zi, administrate în mai multe prize (POPE et al., 1991).

CARBAMAZEPINA este o substanță antiepileptică cu structură triciclică, al cărei efect timoreglator este direct legat de acțiunea sa anticonvulsivantă. După primele studii efectuate la începutul anilor '70, de către autorii japonezi, au fost aduse numeroase dovezi care au confirmat eficacitatea acestei substanțe în tratamentul tulburărilor afective bipolare.

Carbamazepina este alături de litiu și valproat, un agent terapeutic de primă linie în tratamentul maniei acute și în profilaxia tulburării bipolare. Pe lângă acțiunea timostabilizatoare și anticonvulsivantă, carbamazepina are și o importantă acțiune anticomportamentală, temperând elementul conflictual.

Recomandările terapeutice includ o doză inițială de 200 mg oral de două ori pe zi, pentru ca administrarea de trei ori pe zi să fie considerată optimă. Doza zilnică maximă necesară pentru atingerea concentrației plasmatice încadrate în intervalul terapeutic variază între 400 și 1.600 mg/zi, cu o valoare medie de aproximativ 1.000 mg/zi (KETTER et al., 1991).

NEUROLEPTICELE. NL tipice sunt reprezentate de antagoniști receptorilor dopaminici, denumiți astfel datorită afinității crescute pentru antagonizarea receptorilor dopaminici. Aceste medicamente sunt cunoscute și sub denumirea de antipsihotice tipice, tradiționale sau convenționale. Antipsihoticele tipice sunt utilizate, în special, în tratamentul psihozelor endogene. Antipsihoticele tipice sunt folosite, adesea, în combinație cu medicamentele antimaniacale pentru a trata psihoza sau episodul maniacal din tulburarea bipolară I.

Medicamentele standard utilizate în tratamentul tulburării bipolare – litiul, carbamazepina și valproatul – au un debut mai lent al acțiunii, comparativ cu antipsihoticele în tratamentul simptomelor acute. În practică, se recomandă inițierea terapiei combinate, cu întreruperea ulterioară gradată a antipsihoticelor.

Deoarece unele persoane cu tulburare bipolară nu sunt compliante față de regimurile terapeutice – în acest caz, se poate apela la **NL depôt** cu acțiune prelungită.

În ultimul deceniu, a apărut o clasă nouă de neuroleptice, antagoniștii receptorilor serotonin-dopaminici, cunoscută sub denumirea de **NL atipice** (de „nouă generație“ sau „de generația a doua“) care au mai puține efecte adverse neurologice decât antagoniștii receptorilor dopaminici, dar fiind active împotriva unei game mai variate de simptome psihotice. NL atipice sunt eficiente în tratamentul tulburărilor afective cu elemente psihotice sau cu cicluri rapide.

BENZODIAZEDINELE sunt eficiente în tratamentul de urgență al agitației psihomotorii asociate tulburării bipolare, în tratamentul episoadelor maniacale acute și ca adjuvant în terapia de întreținere, în locul antipsihoticelor.

ANTICONVULSIVANTELE sunt utilizate încă din anii '80 în tratamentul tulburării bipolare, beneficiind de mecanisme de acțiune complexe. În afară de carbamazepină și acidul valproic, care se utilizează ca medicamente de referință în tulburarea bipolară, în ultimii ani s-au utilizat lamotrigina, gabapentinul și topiramatul. Fiecare din aceste medicamente (lamotrigina, gabapentinul și topiramatul) a fost utilizat ca terapie adjuvantă la pacienții cu tulburări bipolare refractare la tratament, având efecte timoreglatoare și antidepresive semnificative clinic CALABRESE et al., 1996).

TRATAMENTUL EPISODULUI DEPRESIV DIN CADRUL T.A.B.

Antidepresivele sunt definite ca fiind grupul de medicamente capabile să normalizeze dispoziția depresivă, acționând, de asemenea, asupra ideății depresive de vinovăție, subestimare, inutilitate și autoliză, precum și asupra simptomatologiei asociate (inhibiția p.-m., anxietate, insomnia). Actualmente, terapiile medicamentoase sunt reevaluate prin descifrarea mecanismelor biochimice, elementul cheie fiind alegerea corectă și eficace din punct de vedere clinico-farmacologic a medicației, adică obținerea așa-numitei „adevănțe terapeutice“. Majoritatea depresologilor clasifică substanțele antidepresive după criterii combinate, chimice și psihofarmacologice în:

- AD triciclice: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, doxepina;
- AD tetraciclice: maprotilina, mianserina;
- Inhibitori selectivi ai recaptării serotonininei: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul;
- Inhibitori ai recaptării noradrenalinei și serotonininei (AD „duale“): venlafaxina, milnacipranul, mirtazapina;
- Inhibitori selectivi ai recaptării noradrenalinei: reboxetina;
- Inhibitori ai recaptării noradrenalinei și dopaminei: bupropionul;
- Antagoniști și inhibitori ai recaptării serotonininei: trazodona, nefazodona;
- Inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO): moclobemidul.

Antidepresivele triciclice și tetraciclice, neavând o specificitate psihofarmacologică de acțiune, răspund numai parțial criteriului adevănței terapeutice; au un puternic efect anticolinergic, eficacitatea terapeutică fiind obținută la doze înalte cu un index terapeutic redus.

Prezintă efecte secundare serioase și riscuri majore în administrarea de lungă durată (intoxicație voluntară cu risc letal înalt prin cardiotoxicitatea sa și indexul terapeutic foarte scăzut, deficit cognitiv). Actualmente, în episodul depresiv din tulburarea bipolară, există mențiunea (expresă) de evitare a AD triciclice și tetraciclice, care induc, frecvent, virajul maniacal. Asocierea unui timostabilizator la antidepresivul utilizat devine obligatorie în tratamentul acestei entități nosologice.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotonininei. Începând din anii '80, s-a impus o nouă clasă de antidepresive, a căror caracteristică esențială o reprezintă inhibarea selectivă a recaptării serotonininei. Prin mecanismul lor de acțiune, ele suntacompaniate de o bună tolerabilitate, siguranță, complianță și eficacitate antidepresivă, reprezentând, pentru managementul episodului depresiv, un beneficiu considerabil. Clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotonininei, cu substanțele sale reprezentative (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul) are avantaje semnificative față de AD triciclice și IMAO, și anume:

- siguranță și tolerabilitate mai bună, chiar și în condiții accidentale de supradozare;
- absența efectelor anticolinergice și cardiotoxice;
- complianță superioară față de AD triciclice pe parcursul terapiei;
- marja terapeutică mai largă (eficientă și în tulburările anxioase etc.).

Inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei

Ipoteza logică a obținerii unei eficiențe terapeutice superioare prin administrarea combinată a AD inhibitoare ale recaptării serotoninei cu cele ale inhibării noradrenalinei a fost demonstrată prin studii epidemiologice extinse.

Identificarea AD cu acțiune duală sau multiplă reprezintă un pas un pas important în terapia celei mai răspândite condiții psihiatrice pe plan mondial (UDRIȘTOIU et al., 2000). Trebuie amintit că, în acest domeniu al episodului depresiv din tulburarea bipolară (cât și în episodul maniacal), își păstrează un loc bine stabilit unul dintre cele mai eficace mijloace terapeutice, și anume **convulsioterapie**. Terapia electroconvulsivantă (care supraviețuiește de peste 60 ani) aplicată în mod corespunzător, după o bună selecție a depresivilor, este încă tratamentul de elecție în depresiile majore cu risc suicidar iminent (în care așteptarea celor 10-14 zile până la apariția eficienței antidepressivelor este riscantă), precum și în depresiile terapeuticorezistente la AD. În cadrul depresiilor terapeuticorezistente, convulsioterapia contribuie la ameliorări până la 60% din aceste cazuri.

Cu toate progresele din domeniul terapiei antidepressive, care include o gamă din ce în ce mai largă de agenți farmacologici și alte mijloace terapeutice, prognosticul este bun doar în 70% din cazuri, în timp ce în 20% din cazuri, există remisiuni parțiale, iar în 10% din cazuri, există evoluție trenantă spre cronicizare și somatizare.

Durata timoprofilaxiei

- după primul episod maniacal – minimum 1 an;
- după al doilea episod maniacal – minimum 3 ani;
- după al treilea episod maniacal – toată viața (SACHS et al., 2000).

Medicația timoprofilactică

- antipsihotice atipice sau timostabilizatoare;
- antipsihotice + timostabilizatoare;
- antipsihotice convenționale, standard sau depôt (risc de depresie și deficit cognitiv).

Întrucât antidepressivele intervin doar în ameliorarea dispoziției, fără a rezolva stările conflictuale, se consideră că orice tratament biologic trebuie combinat cu **psihoterapia cognitiv-comportamentală**, prin intermediul căreia pacientul să-și descopere problemele, mai mult sau mai puțin conflictuale, pe care să le poată înțelege și neutraliza de conținutul lor depresogen și anxiogen.

Elementul esențial al psihoterapiei pacienților depresivi îl constituie ascultarea lor empatică, prin intermediul căreia vom putea înțelege și interveni eficient în procesul eutimizării lor.

Psihoterapia cognitiv-comportamentală reprezintă, în acest context, o metodă terapeutică de mare utilitate în reconstrucția cognitivă a personalității depresivilor, prin descărcarea și desensibilizarea tensional-afectivă, antrenarea aptitudinilor socio-profesionale, detașarea de evenimentele durerose și o mai bună proiecție în viitor conducând la ameliorarea coeficientului de adaptare la provocările ambientale (FAVA, 2000).

CONCLUZII

Asigurarea complianței la tratamentul timoprofilactic al pacienților cu tulburare bipolară constituie un element esențial în terapia acestor pacienți care sunt, în mod cert, cei mai non-complianți din ansamblul psihiatriei. După traversarea fazei acute, rămân două probleme principale: prevenirea recăderii și, respectiv, prevenirea comutării în episodul afectiv opus. Aceste deziderate creează reale dificultăți farmacologice. În timpul episodului maniacal, agenții antipsihotici pot induce un episod depresiv, în vreme ce întreruperea administrării poate provoca recurența maniei. În timpul episodului depresiv, antidepressivelor pot declanșa un episod expansiv, dar, pe de altă parte, întreruperea lor este acompaniată de un risc considerabil de recădere. Aceste situații necesită o dozare optimă farmacologică – strâns corelată cu monitorizarea psihopatologică.

Este foarte important ca, în etapa de stabilizare, să se continue cu timostabilizatorul cel mai eficient și în doza care s-a dovedit cea mai eficientă din punct de vedere clinic.

Este binecunoscut faptul că numărul mai mare de episoade întunecă prognosticul atât pe termen scurt, cât și pe termen mediu sau lung. Pe de altă parte, tratamentul de întreținere reduce rata recăderilor și recurenței.

Psihiatrul va trebui să ia în considerație responsivitatea pacientului, printr-o atentă analiză a balanței beneficiu terapeutic / efecte adverse, în special, în etapa terapiei de întreținere. Frecvent, la pacienții la care își fac apariția efecte secundare greu tolerate, se produce o scădere a motivației, diminuarea încrederii în șansele de recuperare, conducând, în final, la scăderea masivă a complianței acestora.

Managementul tratamentului timostabilizator va fi bazat pe luarea în considerare a factorilor care au determinat decizia de inițiere a tratamentului de întreținere, incluzând posibilitatea de recurență, frecvența și severitatea episoadelor anterioare, persistența simptomelor afective după recuperare, eventualele comorbidități și nivelul de cooperare al pacientului bipolar.

BIBLIOGRAFIE:

1. Calabrese, J.R., Fatemi, S.H., Woyshville, M.J.: Antidepressant effects of lamotrigine in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1996; 153: 1236-1239.
2. Fava, G.A.: Cognitive behavioral therapy. In: Fink M (ed.) *Encyclopedia of stress*. San Diego: Academic Press, 2000: 484-487.
3. Kaplan, H.J., Sadock, V.A.: *Terapia medicamentoasă în psihiatrie*. Editura Medicală Callisto, 2002 (pp. 63-261).
4. Ketter, T.A., Post, R.M., Worthington, K.: Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part I, *J. Clin. Psychopharmacology*, 1991; 11: 198-203.
5. Pope, H.G., Mcelroy, S.L., KECK, P.E. et al.: Valproate in the treatment of acute mania: a placebo controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991; 48: 62-68.
6. Sachs, G.S., Printz, D.J., Kahn, D.A. et al.: The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgraduate Medicine*, 2000, 108 (special report): 1-104.
7. Udriștoiu, T., Marinescu, D., Gheorghe, M.D.: *Terapia psihofarmacologică*. Editura Scorillo, Craiova, 2000 (pp. 48-108).

Ovidiu ROȘCA, Secția Psihiatrie Alba-Iulia