

# ENGRAMI

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU  
PSIHOLOGIJU  
I GRANIČNE DISCIPLINE

3



Volume 37 • Beograd, jul-septembar 2015.

UDK 159.9+616.89

[www.egrami.rs](http://www.egrami.rs)

YU ISSN 0351-2663

# ENGRAMI

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU  
PSIHOLOGIJU  
I GRANIČNE DISCIPLINE

3



Volume 37 • Beograd, jul-septembar 2015.

UDK 159.9+616.89    [www.egrami.rs](http://www.egrami.rs)    YU ISSN 0351-2665

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU,  
PSIHOLOGIJU I GRANIČNE DISCIPLINE

JOURNAL FOR CLINICAL PSYCHIATRY,  
PSYCHOLOGY AND RELATED DISCIPLINES

Časopis ENGRAMI osnovao je prof. dr Dimitrije P. Milovanović 1979.

*Glavni i odgovorni urednik / Editor in chief*

SRĐAN D. MILOVANOVIĆ

*Zamenik glavnog i odgovornog urednika*

*Supplement editor in chief*

MILAN B. LATAS

*Pomoćnici urednika / Associate editors*

MAJA PANTOVIĆ STEFANOVIĆ

BOJANA DUNJIĆ KOSTIĆ

SRETEN VIĆENTIĆ

*Uredivački odbor / Editorial board*

ALEKSANDAR JOVANOVIĆ

ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ

MILICA PROSTRAN

ŽELJKO ŠPIRIĆ

MAJA IVKOVIĆ

NAĐA MARIĆ

DUBRAVKA BRITVIĆ

OLIVERA VUKOVIĆ

SRĐA ZLOPAŠA

DRAGANA DUIŠIN

JASMINA BARIŠIĆ

NADA JANKOVIĆ

DRAGAN PAVLOVIĆ

OLIVERA ŽIKIĆ

PETAR NASTASIĆ

DEJAN LALOVIĆ

VLADIMIR JANJIĆ

SVETLANA JOVANOVIĆ

BORJANKA BATINIĆ

*Izdavački savet / Consulting board*

LJUBIŠA RAKIĆ

JOSIP BERGER

MIROSLAV ANTONIJEVIĆ

JOSIF VESEL

MIRKO PEJOVIĆ

JOVAN MARIĆ

MIROSLAVA JAŠOVIĆ GAŠIĆ

SLAVICA ĐUKIĆ DEJANOVIĆ

DUŠICA LEČIĆ TOŠEVSKI

VLADIMIR KOSTIĆ

RATOMIR LISULOV (Novi Sad)

*Internacionalni redakcioni odbor*

*International editorial board*

N. SARTORIUS (Geneve)

P. GASNER (Budapest)

D. ŠVRAKIĆ (St. Louis)

G. MILAVIĆ (London)

V. STARČEVIĆ (Sydney)

D. KARLOVIĆ (Zagreb)

M. JAKOVLJEVIĆ (Zagreb)

S. LOGA (Sarajevo)

A. NOVOTNI (Skopje)

J. SIMIĆ-BLAGOVČANIN (Banja Luka)

Z. STOJOVIĆ (Herceg Novi)

L. INJAC (Podgorica)

A. TOMČUK (Kotor)

A. MIHAJLOVIĆ (Chicago)

N. TRAJANOVIĆ (Toronto)

*Sekretar / Secretary*

GORDANA MARINKOVIĆ

*Lektor za srpski i engleski jezik*

SONJA ĐURIĆ

Časopis ENGRAMI izlazi četiri puta godišnje. • Rešenjem Sekretarijata za kulturu SRS broj 413-124/80-2a časopis ENGRAMI je proizvod iz čl. 36, st. 1, tačka 7, Zakona o oporezivanju proizvoda i usluga u prometu za koji se ne plaća porez na promet proizvoda. • IZDAVAČ / PUBLISHED BY: KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE I UDRUŽENJE PSIHIJATARA SRBIJE; THE CLINIC FOR PSYCHIATRY CLINICAL CENTRE OF SERBIA AND SERBIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION • ADRESA UREDNIŠTVA / ADDRESS OF EDITORIAL BOARD: ENGRAMI, Klinika za psihijatriju KCS, Pasterova 2, 11000 Beograd, E-mail: klinikazapsihijatrijukcs@gmail.com • časopis ENGRAMI je referisan u SCIndeks bazi (Srpski nacionalni citatni indeks); Journal ENGRAMI is listed in SCIndeks (Serbian national citation index) • Copyright © 2015 ENGRAMI. Sva prava zaštićena.

U ovom broju „Engrama“ su predstavljeni izabrani radovi izloženi na četrdeset trećem Edukativnom simpozijumu Klinike za psihijatriju, Kliničkog centra Srbije, sa međunarodnim učešćem, pod pokroviteljstvom i u saradnji sa Udruženjem psihijatarata Srbije, na temu “Bipolarni spektar – izazovi i perspektive”, održanom od 12–13. novembra 2015. godine u Beogradu.

## SADRŽAJ CONTENTS

### REVIJALNI RADOVI / REVIEW ARTICLES

*Maja Lačković, Aleksandar Damjanović, Maja Ivković, Bojana Dunjić-Kostić,  
Maja Pantović Stefanović*

MELAS – PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI. ....	5
MELAS – PSYCHIATRIC ASPECTS. ....	13

*Borjanka Batinić, Dragana Duišin, Srdan Milovanović*

KOGNITIVNO-BIHEJVIORALNA TERAPIJA U TRETMANU BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA. ....	17
COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY IN THE TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER. ....	30

*Sreten Vičentić, Ivan Dimitrijević*

DUALNA DIJAGNOZA – MENTALNI POREMEĆAJI VS. ZLOUPOTREBA PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI. ....	33
DUAL DIAGNOSIS – MENTAL DISORDERS VS. SUBSTANCES ABUSE. ....	37

*Vesna Randić Avakumović*

BIPOLARNI POREMEĆAJ I TRUDNOĆA – TERAPIJSKE DILEME. ....	41
BIPOLAR DISORDER AND PREGNANCY – THERAPEUTIC DILEMMAS. ....	52

APSTRAKTI XLIII SIMPOZIJUMA KLINIKE ZA PSIHIJATRIJU „BIPOLARNI SPEKTAR – IZAZOVI I PERSPEKTIVE“ .....	57
APSTRACTS XLIII SYMPOSIUM CLINIC FOR PSYCHIATRY „BIPOLAR SPECTRUM – CHALLENGES AND PERSPECTIVES “ .....	57
UPUTSTVO AUTORIMA .....	89

# MELAS – PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI

Maja Lačković<sup>1,2</sup>

Aleksandar Damjanović<sup>1,2</sup>

Maja Ivković<sup>1,2</sup>

Bojana Dunjić-Kostić<sup>1,2</sup>

Maja Pantović Stefanović<sup>1</sup>

UDK: 616.89-008:616.831-005-056

1 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## UVOD

MELAS (sindrom mitohondrijalne encefalopatije, laktatne acidoze i epizoda sličnih moždanim udarima – *mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes*) je nasledno, progresivno i neurodegenerativno oboljenje uzrokovano mitohondrijalnom disfunkcijom što rezultira prolaznim poremećajima u produkciji energije [1]. U osnovi poremećaja leži tačkasta mutaci-

## Kratak sadržaj

MELAS (sindrom mitohondrijalne encefalopatije, laktatne acidoze i epizoda sličnih moždanim udarima – *mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes*) je nasledno, progresivno i neurodegenerativno oboljenje uzrokovano mitohondrijalnom disfunkcijom što rezultira prolaznim poremećajima u produkciji energije. Karakterišu ga akutne epizode slične moždanim udarima koje počinju pre 40. godine starosti; 2. encefalopatija uz pojavu epileptičnih napada i/ili demencije i 3. laktatna acidoza. Međutim, psihijatrijski poremećaji kod ovog retkog oboljenja do sada nisu sistematski ispitivani. Ovaj revijski rad ukazuje na važnost psihijatrijskih manifestacija u kliničkoj praksi. Kao prvo, kada se postavlja dijagnoza MELAS-a važno je obratiti pažnju na eventualne psihijatrijske poremećaje pošto njihov adekvatan tretman može unaprediti kvalitet života pacijenata. Sa druge strane, psihijatrijski simptomi mogu predstavljati početne simptome MELAS-a, naročito kod mladih pacijenata, te kao takvi mogu biti od značaja u diferencijalnoj dijagnozi, odnosno u terapiji i prognozi bolesti.

**Cljučne reči:** MELAS, genetika, dijagnoza, psihijatrijski poremećaji

ja mitohondrijalne DNA (mtDNK) koja dovodi do poremećaja sinteze proteina respiratornog lanca i disfunkcije procesa oksidativne fosforilacije, odnosno smanjene produkcije ATP-a. Oko 80 % pacijenata sa kliničkim karakteristikama MELAS-a ima tačkastu mutaciju (m.3243A → G mutacija) na MT-TL1 mitohondrijalnom genu. Ova mutacija najčešće dovodi do nedostatka velikog enzimskog kompleksa NADH dehidro-

genaze, koji se još zove kompleks I respiratornog lanca. Osim ove uočene su i mutacije m.3244 G → A, m.3258 T → C, m.3271 T → C kao i m.3291 T → C u genu za tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>. Pošto je bolest prouzrokovana mutacijama mitohondrijalne DNK prenosi se preko majke.

MELAS je sindrom je multisistemskog karaktera i pored centralnog nervnog sistema takođe, zahvata periferni nervni sistem, skeletne mišiće, kardiovaskularni, urinarni kao i brojne druge sisteme. Bolest počinje veoma rano, najčešće pre 40. godine života (često u periodu između 4. i 15. godine). Iako zahvaćenost pojedinih organskih sistema i klinička slika izuzetno variraju, sindrom odlikuje prisustvo karakterističnog trijasa: 1) epizode slične moždanim udarima pre 40. godine života; 2) encefalopatija koju karakterišu epileptični napadi i demencija i 3) laktatna acidoza i tipičan histopatološki nalaz iskrzanih crvenih skeletnih mišićnih vlakana (*ragged-red fibers*).

## GENETIKA, PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA

Sa genetske tačke gledišta MELAS predstavlja sindrom koji nastaje kao posledica najmanje 29 specifičnih tačkastih mutacija. U najvećem broju slučajeva (preko 80%) radi se o tačkastoj mutaciji tj. supstituciji adenina guaninom na 3243 baznom paru (A3243G) mtDNK. Važno je napomenuti da je A3243G mutacija takođe pronađena i kod drugih kliničkih fenotipova, uključujući maternalno nasledni *diabetes mellitus* i gluvoću (MIDD) [2] progresivnu eksternu oftalmoplegiju (PEO)

[3], mitohondrijalnu miopatiju [4] i Lejov (Leigh) sindrome [5]. Iako se brojne mitohondrijalne bolesti odlikuju kliničkim znacima i simptomima koji su specifični za svaku od njih, postoje multisistemске manifestacije, koje generalno posmatrano odlikuju sve mitohondropatije. Na ćelijskom nivou patogeneza je uslovljena stanjem hroničnog nedostatka energije, zbog nemogućnosti disfunkcionalnih mitohondrija da procesom oksidativne fosforilacije stvaraju dovoljnu količinu ATP-a za energetske potrebe ćelije. Kao posledica ovoga, dolazi do pretvaranja piruvata u laktat koji se nagomilava u ćelijama što se sistemski manifestuje kao hronična laktatna acidoza. Mitohondrijalne citopatije se zbog toga karakterišu patološkim promenama u brojnim organskim sistemima, jer organi oskudevaju u energiji potrebnoj za normalno obavljanje fizioloških procesa. Osim toga, kod nekih mitohondrijalnih citopatija dolazi do kompenzatorne proliferacije mitohondrija, što može imati važnu ulogu u patogenezi MELAS sindroma.

Uprkos prethodnim istraživanjima malo se zna o etiologiji epizoda sličnih moždanim udarima kao i mehanizmima koji dovode do selektivnog gubitka neurona. Postoji nekoliko hipoteza, ali nijedna potpuno ne objašnjava kliničku sliku i njenu vezu sa molekularnim defektom. To su ishemijska vaskularna hipoteza (mitohondrijalna angiopatija) [6,7], metabolička hipoteza (generalizovana mitohondrijalna citopatija) [8] i neishemijska mitohondrijalna hipoteza [9].

## KLINIČKA SLIKA

Iako kliničke manifestacije MELAS-a mogu da variraju, suštinsku osnovu ovog sindroma predstavljaju tri gotovo nepromenljiva kriterijuma MELAS-a: 1. akutne epizode slične moždanim udarima koje počinju pre 40. godine starosti; 2. encefalopatija, koju karakterišu pojava epileptičnih napada i/ili demencije i 3. laktatna acidoza i *ragged-red* vlakna (iregularne konture mišićnih vlakana zbog subsarkolemalne akumulacije mitohondrija) [10, 11]. Podaci iz literature pokazuju da se povećani nivo laktata u serumu ili cerebrospinalnoj tečnosti javlja u 94% slučajeva, napadi u 96%, a epizode slične moždanom udaru u čak 99% slučajeva.

Prvi simptomi se mogu javiti u periodu od 2. godine do 60. godine starosti, ali se kod oko 70% pacijenata simptomi razvijaju već u uzrastu od 2. do 20. godine života [1, 12]. Pacijenti sa MELAS-om obično imaju normalan rani razvoj, ali se nadovezuju migrenozne glavobolje, fokalni ili generalizovani epileptični napadi, gubitak sluha, slabost mišića (miopatije) i epizode slične moždanim udarima. Nakon ovih epizoda (reverzibilna afazija, hemianopsija, kortikalno slepilo) može nastupiti oporavak, ali vremenom dolazi do progresivne encefalopatije. Usled endokrine disfunkcije može doći do zastoja u rastu, infertiliteta i *diabetes mellitusa*. Pacijenti sa kompletno ispoljenom kliničkom slikom obično umru pre 20. godine starosti.

Termin epizode slične moždanim udarima (*stroke-like episodes*) ukazuje na neishemijsko poreklo ovih događaja. Uočeno je naime, da područja pogođena ovim akutnim tranzitornim epizodama nisu u korelaciji sa tipičnom vaskular-

nom distribucijom, kao što je to slučaj kod tipičnih moždanih udara, već da zbog svog iregularnog rasporeda pre ukazuju na to da je etiologija oboljenja ili metabolička ili u je vezi sa malim krvnim sudovima.

Pored glavnih neuroloških karakteristika koje se javljaju kod MELAS-a, često se javljaju i druge neuropsihijatrijske manifestacije, kao što su senzo-neuralni gubitak sluha, migrenozne glavobolje, periferne neuropatije, depresija i drugi psihijatrijski poremećaji i problemi sa učenjem, i to ne samo kod pacijenata kod kojih su ispoljeni svi simptomi, već i kod oligosimptomatskih članova porodica. Gubitak sluha može biti i rana klinička manifestacija ovog sindroma. Hirano je kod 75% pacijenata sa MELAS-om (46 od 61) zabeležio neki stepen oštećenja sluha (11).

Demencija, koja nastaje usled akumulacije kortikalnih oštećenja i disfunkcije neurona je važna i česta karakteristika ovog sindroma. Još od prvih opisa MELAS-a, kao komplikacije navođena su kognitivna oštećenja, uključujući govor, percepciju i pamćenje [13, 14]. Hirano i saradnici (10) su u studiji sa 110 pacijenata sa MELAS-om ustanovili da kod 90% slučajeva postoje klinički kriterijumi za demenciju. Uočili su oštećenja izvršnih funkcija, što ukazuje na patologiju frontalnog režnja (10, 14), uprkos relativnoj radiološkoj očuvanosti ovog regiona, sa minimalnim patološkim nalazima na MR [10, 15]. Ovi nalazi ukazuju na moguće postojanje difuznog neurodegenerativnog procesa, koji dovodi do epizoda sličnih moždanom udaru koje se predominantno javljaju u posteriornim regionima mozga.



## DIJAGNOZA

### Laboratorijske analize

Kod svih mitohondrijalnih oboljenja, uključujući MELAS, prvi korak u dijagnostici je određivanje nivoa laktata u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti. Iako je povišena koncentracija laktata u krvi jedan od karakterističnih nalaza kod mitohondropatija, reč je o nespecifičnom markeru.

### Radiografski nalaz

MELAS ima karakterističan radiografski nalaz. Tokom epizoda sličnih moždanim udarima, CT i MR pokazuju asimetrične, multifokalne lezije slične infarktima koje su predominantno lokalizovane u korteksu i subkortikalnoj beloj masi okcipitalnog, tempo-ralnog i parijetalnog režnja [1, 10]. Za razliku od tipičnih ishemijskih lezija radiografske promene kod MELAS-a nisu u korelaciji sa tipičnom distribucijom većih cerebralnih krvnih sudova. Serijski MR snimci pokazuju da promene fluktuiraju i da su reverzibilnog karaktera [15]. Mogu se uočiti kalcifikacije, atrofija bazalnih ganglija i generalizovana atrofija mozga. MR spektroskopija može ukazati na povećanje nivoa laktata u parenhimu mozga i moždanim komorama, kako tokom akutne faze ove bolesti, tako i u hroničnim lezijama [16].

### Biopsija mišića

Nalaz iskrzanih crvenih (*ragged red*) vlakana na biopsiji mišića direktno upućuje na MELAS i druge mitohondrijalne citopatije. *Red-ragged* vlakna predstavljaju iregularne konture mišićnih vlakana

koje nastaju zbog kompenzatorne, sub-sarkolemalne akumulacije mitohondrija koje se boje crveno primenom trihromnog Gomori bojenja [17]. Ovaj fenomen ukazuje na značajnu proliferaciju mitohondrija i ukazuje na njihovu disfunkciju. Elektronska mikroskopija biopsije skeletnog mišića pokazuje da su nagomilane mitohondrije nepravilnog oblika, velikih dimenzija i da sadrže parakristalne inkluzije (slika 1.).

### Genetska analiza

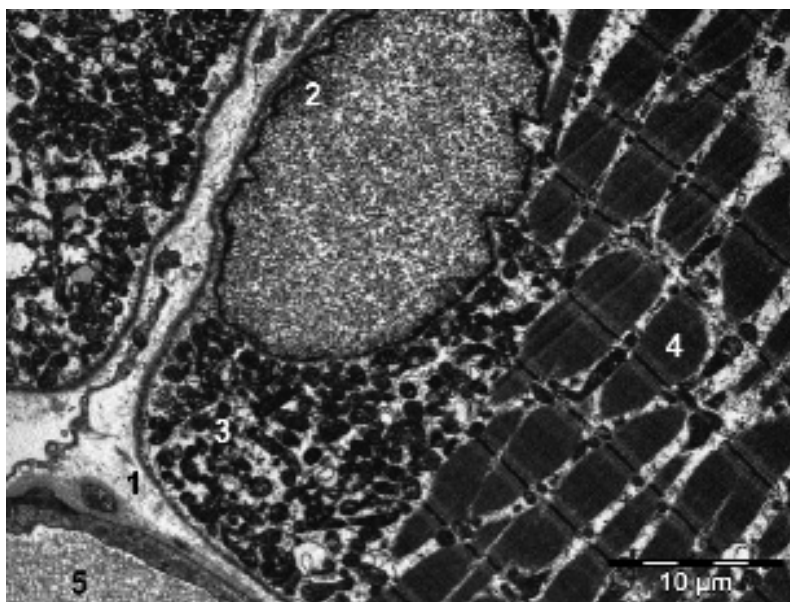
Leukociti periferne krvi se najčešće koriste za analizu prisustva mutacija mtDNK [18]. Kao alternativni uzorak se mogu koristiti sediment urina, bukalna sluznica i fibroblasti kože. Čelije sedimenta urina i bukalne sluznice često pokazuju najveći procenat mutirane mtDNK i stoga mogu biti najpogodnija tkiva za dijagnozu mitohondrijalnih mutacija [19]. U oko 80% slučajeva sa potvrđenom dijagnozom MELAS sindroma za nastanak oboljenja odgovorna je mutacija A3243G, a u oko 8% slučajeva mutacija T3271C [20].

### PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI MELAS-a

S obzirom na to da mozak izuzetno zavisi od oksidativnog metabolizma, nije iznenađujuće da primarni poremećaji mitohondrija često dovode do kognitivnih deficita: demencije kod odraslih i mentalne retardacije ili neuropsihološke regresije kod dece. Do sada su istraživači malo pažnje posvećivali vezi između psihijatrijskih oboljenja i mitohondrijalne disfunkcije.

Iako se u literaturi često javljaju opisi pojedinačnih slučajeva psihijatrijskih poremećaja, uglavnom ozbiljne teške depresije kod pacijenata sa mitohondrijalnim citopatijama [17] do sada je izvedeno malo sistematskih neuropsihijatrijskih studija na velikim kohortama pacijenata koji imaju mitohondrijalno oboljenje. Kaufmann i saradnici [16] su objavili preliminarnne podatke svog istraživanja na velikoj grupi porodica obolelih od MELAS-a i MERRF-a (102 osobe iz 30 familija), uključujući ne samo obolele pacijente već i njihove oligosimptomatske i asimptomatske rođake sa majčine strane. Kod 42% pacijenata sa potpuno ispoljenom kliničkom slikom MELAS-a uočeni su simptomi depresije, dok su kod 22%

asimptomatskih i 29% oligosimptomatskih nosioca ove mutacije uočene neke karakteristike sindroma depresije, u poređenju sa samo 7% u kontrolnoj grupi. U svojim istraživanjima Lačković i saradnici [21] pokazali su da je skoro polovina ispitanika (42,8%) od ukupno 9 pacijenata hospitalizovanih u vremenskom periodu od 2001. do 2009. godine pokazivala različit stepen depresivnosti. Kod MERRF familija sa A8344G mutacijom, 80% pacijenta sa potpuno razvijenom kliničkom slikom i 20% asimptomatskih nosioca ove mutacije je ispoljilo depresivne simptome. Niko od asimptomatskih nosioca nije pokazivao simptome depresije. Ovo ukazuje da su čak i asimptomatski nosioci mutacije karakteristične za MELAS



*Slika 1. Subsarkolemalna akumulacija mitohondrija (TEM). 1. sarkolema, 2. jedro, 3. mitohondrije, 4. miofibrili, 5. krvni sud.*

*Figure 1. Subsarcolemmal accumulation of mitochondria (TEM). 1. sarcolemma, 2. nucleus, 3. mitochondria, 4. myofibrils, 5. blood vessel*

skloni razvoju depresije, kao i da psihijatrijski simptomi mogu biti jedan od ranih kliničkih manifestacija ove mutacije. Ovu pretpostavku podržavaju neurofiziološke studije i MR ispitivanja, gde je pokazana cerebralna laktatna acidoza kod asimptomatskih osoba nosioca MELAS mutacije i korelacija između neurofiziološkog skora i nivoa laktata u moždanim komorama (Kaufmann i sar. al. 2004).

Osim depresivnih simptoma koji se najčešće javljaju u kliničkoj slici obolelih od MELAS-a i drugih mitohondropatija [22-25], takođe se mogu sresti i bipolarni poremećaji [26,27], opsosivno-kompulzivni poremećaji [28], panični poremećaji, agorafobije [24], kao i epizode slične shizofreniji [29].

Potrebno je naglasiti da psihijatrijski simptomi kod MELAS-a iako retki mogu da budu prateće manifestacije u kliničkoj slici, ali i početni simptomi mitohondrijalne disfunkcije, što je od izuzetne važnosti za adekvatan tretman ovih pacijenata.

U preglednom članku koji je obuhvatio 19 prikaza slučajeva u periodu od 1966. do 2004. godine, Fattal i saradnici [30] navode da su u skoro tri četvrtine slučajeva psihijatrijski simptomi prethodili konačnoj dijagnozi mitohondrijalne disfunkcije u trajanju od nekoliko godina do čak jedne decenije. Iako je reč o različitim psihijatrijskim poremećajima, zanimljivo je da je u većini slučajeva sam tok bolesti bio atipičan. Zajednički nalaz kod svih navedenih slučajeva bili su demencija, pad IQ-a i abnormalnosti na neuropsihološkom testiranju. U anamnezi ovih pacijenata je otkriveno da su skoro svi imali različite fizičke tegobe koje su javljale pre pojave psihijatrijskih simptoma ali i zajedno sa njihovom pojavom ili nakon toga.

Najčešća od svih bila je mišićna slabost sa i bez atrofije i gubitak sluha. U veoma heterogenim kliničkim slikama ovih pacijenata takođe su bili uočeni i WPW sindrom, glavobolja, dijabetes, nizak rast, kardiomiopatija, nauzeja i povraćanje kao i brojni drugi klinički znaci.

Sve ovo ukazuje na potrebu da psihijatri imaju u vidu mogućnost eventualne disfunkcije mitohondrija, naročito kod pacijenata sa atipičnim tokom psihijatrijskih poremećaja, kao i kod onih pacijenata kod kojih je standardna terapijska procedura neefikasna.

Prvi prikaz bipolarnog poremećaja raspoloženja kod MELAS-a opisali su Kannan i saradnici [27]. Oni su u svom istraživanju opisali slučaj devojčice od 15 godina koja je 2004. godine hospitalizovana usled iznenadne pojave mišićne slabosti desne strane tela. Roditelji su naveli da je do tada bila zdravo dete, bez značajnijih bolesti u detinjstvu. Na MR-u su uočene multifokalne lezije bazalnih ganglija obostrano, obe kapsule interne i moždanog stabla. Nakon narednih nekoliko nedelja njeno stanje se pogoršalo i razvila se ekspresivna afazija. Postala je depresivna pa je započeta je terapija antidepresivima. Tokom nekoliko narednih meseci povratila je sve svoje motorne funkcije, ali su se pojavili simptomi manije u vidu povećane motorne aktivnosti, ubrzanog govora sa „begom ideja“. Krajem 2005. godine je hospitalizovana na odeljenju adolescentne psihijatrije usled progresivnog pogoršanja simptoma. Bila je euforična, logoroična i dezinhibovanog ponašanja. Nakon psihijatrijskih testova, dijagnostikovano joj je bipolarni poremećaj raspoloženja u maničnoj fazi. Ponovljena MR mozga je pokazala bilateralno smanjenje

veličine lezija u periventrikularnim regionima, regionima bazalnih ganglija, predelu *coronae radiatae*, *corpus callosum* i moždanog stabla. Nalazi na MR su ukazivali i na demijelinizacionu bolest, tako da je diferencijalna dijagnoza uključivala multiplu sklerozu, ishemijsko mikrovaskularno oboljenje, mitohondrijalno oboljenje, sistemski *lupus eritematosus* i sarkoidozu. Nekoliko neurologa je navelo MELAS kao radnu dijagnozu, uzimajući u obzir dotadašnju istoriju bolesti i anamnezu.

Suzuki i saradnici [31] opisali su slučaj pacijenta sa simptomima sličnim shizofreniji, poput auditivnih halucinacija, deluzija proganjanja i dezorganizovanog (poremećenog) ponašanja). Prvi slučaj teške depresije sa katatoničnim simptomima kao kardinalnim simptomima MELAS-a opisan je 2008. godine [32].

*Thomeer* i saradnici [29] opisali su slučaj pacijentkinje sa MELAS-om, kod koje su psihijatrijski simptomi nekoliko godina prethodili postavljanju dijagnoze ovog oboljenja. Pacijentkinja je 1987. godine primljena u psihijatrijsku ustanovu usled agresivnog i paranoidnog ponašanja i zanemarivanja lične higijene. Imala je normalan psihomotorni razvoj i u porodičnoj anamnezi nije naveden nijedan neurološki niti psihijatrijski poremećaj. Sa 14 godina je po prvi put bila na medicinskom ispitivanju usled niskog rasta, i tada nikakve abnormalnosti nisu uočene. Do prijema na psihijatrijsko lečenje, samo je dva puta bila hospitalizovana: prvi put kada je imala 18 godina, usled učestalih glavobolja, konfuznog stanja, afazije i apraksije i drugi put, nekoliko meseci kasnije, usled glavobolja, povraćanja i konfuznog stanja bez neuroloških deficita ili nekih drugih

pratećih psihijatrijskih simptoma. Tada su uočeni fokalni epileptični napadi. Četiri godine kasnije (u 22. o. j. godini), upućena je na lečenje u bolnicu usled čestih nastupa besa i paranoidnih ideja. Psihijatrijsko ispitivanje je ukazivalo na predominantne simptome bihevioralne dezinhibicije, bez prisustva jasne psihopatologije. Tokom narednih nekoliko godina, pacijentkinja je razvila postepeno pogoršanje opšteg stanja, potpunu retrokohlearnu gluvoću, progresivnu afaziju i apraksiju, i javio se povećan broj fokalnih temporalnih epinapada uprkos terapiji. Nikada se kod pacijentkinje nisu razvili manifestni simptomi mišićne slabosti. Javili su se povremeni psihijatrijski simptomi, posebno paranoidne deluzije, nestabilnost afekta, poremećaj kontrole impulsa i napadi agresije. Kada je imala 27 godina upućena je na dijagnostičku reevaluaciju u psihijatrijsku ustanovu, kada su joj na mišićnoj biopsiji uočena ragged-red fibers, ukazujući na mitohondrijalno oboljenje. Tokom narednih godina, njeno i fizičko i psihijatrijsko stanje se pogoršalo. Imala je psihotične epizode, uključujući deluzije odnosa i uticaja, auditivne halucinacije i suicidalne ideje. Četiri godine kasnije je iznenada umrla (u 31. godini) usled akutne insuficijencije srca.

Ovaj prikaz slučaja opisuje mladu pacijentkinju, kod koje je nakon skoro 10 godina psihijatrijske i neurološke istorije bolesti, postavljena dijagnoza MELAS-a, pokazujući ragged-red vlakna, a kasnije i tačkastu mutaciju A3243G.

Opisan je i slučaj manične epizode kao prve prezentacije MELAS-a. Dečak od 16 godina je pokazivao psihijatrijske simptome u trajanju od 8 meseci, koji su počeli akutno sa simptomima bezrazložne vese-

losti, preterane pričljivosti, ideja grandioznosti, ehopraksije, smanjene potrebe za spavanjem i smanjenja apetita u prve 4 nedelje, što je praćeno odbijanjem uzimanja hrane, generalizovanim rigiditetom sva četiri ekstremiteta i slabošću leve noge u narednih 7 meseci. Njegov ujak je imao simptome koji su ukazivali moguće psihotično oboljenje. Rutinske laboratorijske analize nisu pokazivale nikakve abnormalnosti. Serumski nivo laktata je bio povišen. MR mozga je pokazala hiperintenzitete bilateralno u regionima bazalnih ganglija. Elektronskom mikroskopijom biopsije mišića pokazana je subsarkolemalna akumulacije mitohondrija abnormalnog izgleda (MELAS).

Ovaj pacijent je imao većinu simptoma koji su karakteristični za MELAS, ali je bio atipičan jer je imao inicijalne manične, a potom katatonične simptome, zbog čega je bilo teško evaluirati njegovo stanje. Atipično je bilo i odsustvo porodične anamneze mitohondrijalne miopatije. Bilateralni hiperintenziteti bazalnih ganglija (MR) mogu biti uzrok izrazitih ekstrapiramidnih simptoma, dok veliko smanjenje perfuzije talamusa sa desne strane (SPECT) može biti uzrok maničnih simptoma.

Ovaj prikaz slučaja pokazuje da kod pacijenata koji pokazuju psihijatrijske i neurološke simptome treba uzeti u razmatranje mitohondrijalnu encefalomiopatiju.

Lacey i Salzberg [28] opisali su prvi slučaj opsesivno kompulzivnog poremećaja kod mitohondrijalnog oboljenja, pri čemu su psihijatrijski simptomi prethodili postavljanju dijagnoze MELAS-a. Pacijent 30 godina starosti je hospitalizo-

van usled akutne unilateralne glavobolje, rekurentnih epileptičnih napada i defekta u vidnom polju na levom oku. Imao je petogodišnju istoriju progresivne senzorneuralne gluvoće. Nije bilo značajnijih oboljenja u porodičnoj anamnezi, kao ni konsangviniteta. Iako prethodno nije bio psihijatrijski evaluiran, njegova premorbidna ličnost je opisivana kao opsesivna i perfekcionista. Na fizikalnom pregledu je konstatovan zastoj u rastu, gluvoća i leva homonimna hemianopsija. Bili su povišeni laktati u likvoru, kao i abnormalnosti u okcipitalnom i temporalnom režnju mozga na MR-u. Dokazana je mitohondrijalna mutacija A3243G, što je bilo dovoljno za postavljanje dijagnoze MELAS-a.

## ZAKLJUČAK

Rezultati dosadašnjih istraživanja su pokazali da je veoma važno utvrditi koji se psihijatrijski poremećaji javljaju u toku MELAS-a kako bi se primenila adekvatna terapija tih poremećaja i unapredio kvalitet života pacijenata, uzimajući u obzir činjenicu da u patogenezi ove bolesti ne leže uzroci koji dovode do tipičnih moždanih udara. Posebno je važno obratiti pažnju na psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti kao inicijalni simptomi MELAS-a, te kao takvi mogu biti od značaja u diferencijalnoj dijagnozi ove bolesti koja može ostati nedijagnostikovana ili pogrešno dijagnostikovana. Rana i precizna dijagnoza MELAS-a je veoma važna, ima prognostički značaj i sprečava da se pacijent izloži nepotrebним i potencijalno štetnim, neefikasnim terapijskim agensima i dijagnostičkim procedurama.

# MELAS – PSYCHIATRIC ASPECTS

**Maja Lačković** <sup>1,2</sup>

**Aleksandar Damjanović**<sup>1,2</sup>

**Maja Ivković** <sup>1,2</sup>

**Bojana Dunjić-Kostić** <sup>1,2</sup>

**Maja Pantović Stefanović**<sup>1</sup>

1 Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Summary

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes) is an inherited neurodegenerative disorder caused by defects in the mitochondrial respiratory chain. However, the assessment of psychiatric disturbances in these diseases has not been carried out systematically. This paper presents a review of the literature regarding the occurrence of psychiatric disorders in MELAS patients. This review suggests that psychiatric manifestations in MELAS are important in clinical practice for different reasons: (i) when making a MELAS diagnosis, it is important to look for psychiatric disturbances as their treatment may improve the quality of life; (ii) psychiatric disturbances might also represent the onset of MELAS, especially in young patients, thus should be valued in the differential diagnosis, therapy and prognosis of disease.

**Keywords:** MELAS, genetics, diagnosis, psychiatric disorders

## Literatura:

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481–8.
2. Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W et al. Mutation of mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1992; 1: 368–71.
3. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G et al. Atypical clinical presentation associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord.* 1993; 3: 43–50.
4. Deschauer M, Wieser T, Neudecker S, Lindner A, Zierz S. Mitochondrial 3243 A?G mutation /MELAS mutation) associated with painful muscle stiffness. *Neuromuscul Disord.* 1999; 9: 305–7.
5. Sue CM, Bruno C, Andreu AL et al. Infantile encephalopathy associated with the MELAS A3243G mutation. *J Pediatr.* 1999; 134: 696–700.
6. Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, Nonaka I. Strongly succinate dehydrogenase-reactive blood-vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Ann Neurol* 1991; 29: 601–5.
7. Gilchrist JM, Sikirica M, Stopa E, Shanske S. Adult onset of MELAS. Evidence of involvement of neurons as well as cerebral vasculature in strokelike episodes. *Stroke* 1996; 27: 1420–3.
8. Betts J, Jaros E, Perry RH et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurones and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2006; 32: 359–73.
9. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Miyakawa S, Sato M, Yoshii S. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS-implication of neurovascular cellular mechanism. *J Neurol Sci* 2007; 257: 126–38.
10. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 125–35.
11. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994; 9: 4–13.
12. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet* 2001; 106: 94–101.
13. Kartsounis L, Troung D, Morgan-Hughes J, Harding AE. The neuropsychological features of mitochondrial myopathies and encephalopathies. *Arch Neurol* 1992; 49: 159–60.
14. Lang CJG, Brenner P, Heub D et al. Neuropsychological status of mitochondrial encephalomyopathies. *Eur J Neurol* 1995; 2: 171–6.
15. Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, Battini R, Cioni G. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Res* 2007; 27: 69–85.
16. Kaufmann P, Shungu D, Sano MC et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004; 62: 1297–302.
17. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromusc Disord* 2005; 15:276–86.
18. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992; 31(4): 391–8.

19. Shanske S, Pancrudo J, Kaufmann P et al. Varying loads of the mitochondrial DNA A3243G mutation in different tissues: implications for diagnosis. *Am J Med Gen A* 2004; 130A: 134–7.
20. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–3.
21. Lačković M. Psihijatrijski poremećaji kod bolesnika sa naslednim bolestima malih krvnih sudova mozga [Psychiatric disorders in patients with hereditary small blood vessels diseases of the brain]. Master of Science thesis. Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; 2010.
22. Onishi H, Kawanishi C, Iwasawa T et al. Depressive disorder due to mitochondrial transfer RNA Leu (UUR) mutation. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1137–9.
23. Miyaoka H, Suzuki Y, Taniyama M et al. Mental disorders in diabetic patients with mitochondrial transfer RNA Leu (UUR) mutation at position 3243. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 524–6.
24. Jaksch M, Lochmuller H, Schmitt F, Volpel B, Obermaier-Kusser B, Horvath R. A mutation in mt tRNA<sub>Leu</sub>(UUR) causing a neuropsychiatric syndrome with depression and cataract. *Neurology* 2001; 57: 1930–1.
25. Gardner A, Boles RG. Is a “mitochondrial psychiatry” in the future? A review. *Curr Psychiat Reviews* 2005; 1: 255–71.
26. Stewart JB, Naylor GJ. Manic-depressive psychosis in a patient with mitochondrial myopathy: a case report. *Med Sci Res* 1990; 18: 265–6.
27. Kannan K, Tan S, Pillai S et al. Bipolar mood disorder secondary to mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a case report. *Hong Kong Journal of Psychiatry* 2006; 16(4): 150–3.
28. Lacey C, Salzberg M. Obsessive-compulsive disorder with mitochondrial disease. *Psychosomatics* 2008; 49(6): 540–2.
29. Thomeer EC, Verhoeven WM, van de Vlasakker CJ, Klompenhouwer JL. Psychiatric symptoms in MELAS; a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 692–3.
30. Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, and Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics* 2006; 47: 1–7.
31. Suzuki T, Koizumi J, Shiraiishi H et al. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with mental disorder CT, MRI and SPECT findings. *Neuroradiology* 1990; 32: 74–6.
32. Ryu JS, Lee SJ, Sung IY, Ko TS, Yoo HI. Depressive episode with catatonic features in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS). *J Child Neurol* 2009;24(10):1307-9.

---

**Maja LAČKOVIĆ**  
 Klinika za psihijatriju  
 Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija  
 Pasterova 2, 11000 Beograd  
 E-mail: majalacko@eunet.rs



# KOGNITIVNO -BIHEJVIOURALNA TERAPIJA U TRETMANU BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA

Borjanka Batinić<sup>1,2</sup>  
Dragana Duišin<sup>1</sup>  
Srđan Milovanović<sup>1,3</sup>

UDK: 616.895.1:615.851

- 1 Klinika za psihijatriju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija
- 2 Filozofski fakultet, Odeljenje za psihologiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## Kratak sadržaj

Uprkos napretku u farmakološkom tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja, značajan broj pacijenata doživljava ponavljane epizode, subsindromalne simptome i kontinuirana psihosocijalna oštećenja između epizoda, kao i slabo prihvatanje farmakoterapije. Pacijenti sa bipolarnim afektivnim poremećajem se suočavaju sa hroničnim tokom poremećaja, specifičnim problemima vezanim za depresivne i manične epizode, stigmatizacijom, životnim događajima i stresorima koji provociraju nove epizode, doživotnim korišćenjem lekova, narušavanjem socio-profesionalnih kompetencija, kao i pitanjima herediteta.

Pregled literature ukazuje da primena kognitivno-bihejvioralne terapije (KBT) kao dodatak na farmakoterapijski tretman redukuje težinu simptoma, povećava efekat stabilizatora raspoloženja u redukciji stopa relapsa, modifikuje disfunkcionalne kognicije i ponašanja koja mogu pogoršati tok poremećaja, poboljšava prihvatanje farmakoterapijskog režima, razvija kognitivno-bihejvioralne veštine od pomoći pacijentu u prevladavanju prodroma novih epizoda, redukciji stresa i vulnerabilnosti, poboljšava interpersonalno funkcionisanje i porodične komunikacije. Pored individualne, i dodavanja grupne KBT stabilizatorima raspoloženja se pokazalo efikasnim u redukciji simptoma manije, depresije i anksioznosti, kao i manjem broju i kraćem trajanju izmena raspoloženja.

U radu su predstavljeni kognitivni model bipolarnog afektivnog poremećaja, kao i osnovni principi kognitivno-bihejvioralnog tretmana koji uključuju optimizaciju terapijskog saveza, normalizaciju i destigmatizaciju iskustva mentalnog poremećaja, psihoedukaciju, strategije za ranu detekciju poremećaja, kognitivnu restrukturaciju i bihejvioralne veštine, poboljšanje prihvatanja farmakoterapije, tretman komorbidnih poremećaja, razvoj individualnih veština za prevenciju relapsa kao i porodične intervencije.

**Ključne reči:** kognitivno-bihejvioralna terapija, bipolarni afektivni poremećaj

## UVOD

Uprkos značajnom napretku u farmakološkom tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja, longitudinalna istraživanja govore u prilog visokih stopa relapsa i oštećenja funkcionisanja između epizoda. Stope relapsa iznose oko 50% za jednu godinu i do 70% u toku 4 godine praćenja [1,2], a stope suicida su takodje visoke, od 20%-30% [3,4]. Među pacijentima sa bipolarnim I i bipolarnim II poremećajem hronicitet i neprekinuti periodi poremećaja su retki, ali većina pacijenata ima rekurentne epizode (90%), uglavnom multiple. Pacijenti provode oko 1/3 vremena u epizodama poremećaja, a 15% vremena u subsindromalnim simptomima. Samo polovinu vremena su eutimični [5].

Dok neke osobe sa bipolarnim poremećajem ostvaruju dostignuća značajna za čovečanstvo, druge se suočavaju sa čitavim spektrom oštećenja psihosocijalnog funkcionisanja, što može progredirati do onesposobljenosti koja obuhvata i obaveze svakodnevnog življenja. Mada farmakoterapija može poboljšati psihosocijalno funkcionisanje osoba sa bipolarnim afektivnim poremećajem uglavnom putem redukcije afektivnih simptoma, farmakološke intervencije same po sebi nemaju dovoljnu moć da prevaziđu destabilišuće efekte psihosocijalnih zahteva koji prevazilaze lične kapacitete funkcionisanja. U limitaciji životnih mogućnosti između genetske vulnerabilnosti i psihosocijalnih zahteva koji prevazilaze njihove kapacitete za toleranciju, osobe sa bipolarnim afektivnim poremećajem mogu doživeti iscrpljenje, anksioznost i dekompenzaciju [6].

Studije longitudinalnog ishoda bipolarnog afektivnog poremećaja podržavaju primenu dodatnih terapijskih intervencija u tretmanu. Sa izuzetkom maničnih epizoda u kojima pacijenti ne mogu da koriste informacije na odgovarajući način, kognitivno-bihejvioralne intervencije mogu biti od koristi u akutnim depresivnim epizodama, tretmanu rezidualnih simptoma i eutimičnoj fazi bipolarnog poremećaja [7]. U prilog potrebe za dodatnim psihološkim intervencijama kod bipolarnog afektivnog poremećaja govore i podaci o uticaju životnih događaja na tok i oporavak, kao i kognitivna vulnerabilnost prisutna između epizoda bolesti. Istraživanja ukazuju na visok i kontinuirani broj životnih događaja pre afektivnih epizoda [8]. Osobe sa više prethodnih epizoda imaju povišenu učestalost manjih negativnih životnih događaja pre epizoda depresije, i manjih pozitivnih životnih događaja pre epizoda hipomanije [9]. Između epizoda bolesti, pacijenti sa bipolarnim afektivnim poremećajem pokazuju obrasce kognitivne vulnerabilnosti slično kao pacijenti sa major depresivnim poremećajem. U poredjenju sa zdravom kontrolom, oni su više fragilni, nestabilnog samopoštovanja, sa višim nivoom disfunkcionalnih stavova (posebno u vezi sa socijalnim odobravanjem i perfekcionizmom), ispoljavaju preterano generalno pamćenje i slabe veštine rešavanja problema. Iako nije moguće odrediti da li su ove kognitivne disfunkcije uzrok ili posledica bipolarnog poremećaja, teškoće perzistiraju između epizoda kod pacijenata koji su adherentni na profilaktički tretman medikamentima [10].

## **Kognitivno-bihejvioralni model bipolarnog afektivnog poremećaja**

Beck-ov kognitivni model [10] sugeriše da su depresivna stanja potencirana obrascima mišljenja koji pojačavaju izmene raspoloženja. Npr. ako osoba postane depresivna, postaće više negativna u vidjenju sebe, sveta i budućnosti (nazvano "negativna kognitivna trijada"). Ona tada stvara negativne zaključke, ima preteranu generalizaciju, sve ili ništa vidjenje stvari, personalizaciju i samookrivljavanje (kognitivne distorzije). Izmene u ponašanju, kao što je izbegavanje socijalnih situacija, mogu biti posledica izmena raspoloženja i negativnog razmišljanja. Smatra se da je kognitivna vulnerabilnost za depresiju posledica disfunkcionalnih sržnih uverenja (npr. "Niko me ne voli"), koja se razvijaju iz ranih razvojnih iskustava i posledičnog razmišljanja i ponašanja. Prepostavlja se da ova verovanja mogu biti aktivirana životnim događajima koji imaju specifično značenje za osobu (npr. odbacivanje od strane značajne osobe). Prema Beck-u, manija je slika depresije u ogledalu i karakteriše se pozitivnom trijadom u vezi sebe, sveta i budućnosti i pozitivnim kognitivnim distorzijama. Osoba sebe vidi kao voljenu i moćnu sa neograničenim potencijalima i atraktivnošću, u svetu ispunjenom izvanrednim mogućnostima i obećanjima. Preterano pozitivno mišljenje je obeleženo kognitivnim distorzijama slično kao kod depresije, samo u suprotnom smeru: pozitivno zaključivanje ("Ja sam pobednik", "Mogu da uradim bilo šta"), potcenjivanje rizika ("Nema opasnosti"), minimiziranje problema ("Ništa ne može da

krene loše"), i precenjivanje neposredne gratifikacije ("Uradiću to odmah"). Sržna uverenja koja stoje u osnovi ovih distorzija su "Ja sam poseban", "Manija mi pomaže da prevazidjem stidljivost" [11]. Za razliku od modela depresije koji je dobro istražen, model manije je zasnovan na opservaciji ponašanja pacijenata u ovoj fazi poremećaja.

## **Efikasnost kognitivno-bihejvioralne terapije u tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja**

Psihoterapijske intervencije kao dopuna farmakološkom tretmanu imaju za cilj da povećaju adherentnost na medikamentozni tretman i nastoje da ojačaju socijalno i radno funkcionisanje pacijenata, kao i sposobnost za prevladavanje psihosocijalnih stresora [12,13]. Rezultati istraživanja ukazuju da kada se kombinuju sa adekvatnom farmakoterapijom, dobro osmišljene psihosocijalne intervencije mogu uvećati klinički rentabilan ishod. Psihosocijalni tretmani široko primenjeni kod bipolarnog afektivnog poremećaja uključuju individualnu, grupnu i porodičnu terapiju. Postoji više prepoznatljivih koristi od psihosocijalnih intervencija: podrška i ohrabrenje nastali iz interakcija sa drugima sa kojima se deli iskustvo; edukacija pacijenta i porodice da bi se podstakla saradnja u tretmanu; efikasnije prepoznavanje i prevladavanje neželjenih efekata medicacije koji limitiraju prihvatljivost; povećanje saglasnosti za uzimanje preporučene terapije; detekcija ranih znakova preteće epizode i poboljšanje veština za minimiziranje dejstva stresora za rizik za rekurentnost poremećaja; poboljša-

nje interpersonalnih i porodičnih odnosa koji su ugroženi bipolarnim poremećajem i podsticanje većih postignuća u funkcionisanju.

Individualna psihoterapija bipolarnog afektivnog poremećaja uglavnom uključuje primenu kognitivno-bihejvioralne psihoterapije sa učinkom povećanja adherentnosti na farmakoterapiju, manje maničnih epizoda i poboljšanje depresivnih simptoma, kao i poboljšanje socijalnog i profesionalnog funkcionisanja. Koristi od grupne psihoterapije uključuju smanjenje broja dana hospitalnog tretmana, povećanje znanja o poremećaju i individualnim načinima reagovanja, povećanje saglasnosti za farmakoterapiju i poboljšanje socijalnog i profesionalnog funkcionisanja [14]. Dodavanje grupne KBT na stabilizatore raspoloženja se pokazalo efikasnim u redukciji simptoma manije, depresije i anksioznosti, kao i manjem broju i kraćem trajanju izmena raspoloženja. Grupna KBT je naročito važna u poboljšanju simptoma depresije [15].

Pilot istraživanje dugotrajne efikasnosti kombinovanog tretmana kod pacijenata sa refrakternim bipolarnim poremećajem (farmakoterapija i dodatni psihosocijalni tretman baziran na kognitivno-bihejvioralnom modelu) ukazalo je na značajno uvećanje na skor globalnog funkcionisanja u odnosu na tretman isključivo farmakoterapijom, što se uvećavalo vremenom i uz značajne razlike nakon 12 meseci praćenja [16].

Pregled literature ukazuje da dodavanje psihoterapijskih intervencija na farmakološki tretman daje značajnu dobit, objektivno izraženu kroz uvećanje kliničke stabilnosti i smanjenje broja ho-

spitalizacija, kao i drugim funkcionalnim i psihosocijalnim dobrobitima [13]. Primena kognitivno-bihejvioralne terapije, psioedukacije, modifikovane forme interpersonalne terapije ili porodične terapije u dodatku na farmakoterapiju prolongiraju vreme do relapsa i redukuju težinu simptoma. Kognitivno-bihejvioralna terapija pomaže pacijentu u modifikaciji disfunkcionalnih kognicija i ponašanja koji mogu pogoršati tok bipolarnog poremećaja. Grupna psihoterapija obezbeđuje suportivni, interaktivni seting u kome pacijenti uče o poremećaju, i kako da ga prevladaju [17,18].

Meta-analiza istraživanja ukazuje da dodavanje psihoterapije (KBT, interpersonalne, porodične i grupne) povećava efekat stabilizatora raspoloženja u redukciji stopa relapsa za period od preko 1-2 godine. Specifični mehanizmi posredovanja u efikasnosti uključuju poboljšanje pristanka na farmakoterapijski režim, učenje samonadgledanja i ranim intervencijama u slučaju pojave novih epizoda, poboljšanje interpersonalnog funkcionisanja i porodične komunikacije. Dodavanje psihoterapije na medikamentozni tretman može biti isplativo kada se meri u odnosu na redukciju rekurentnosti, broj hospitalizacija i funkcionalna oštećenja [18].

### **Sekvence kognitivno-bihejvioralne terapije bipolarnog afektivnog poremećaja**

Postoji nekoliko glavnih ciljeva u kognitivno-bihejvioralnom tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja, od kojih se jedan odnosi na tretman bipolarne depresije, a ostali na prevenciju relapsa:

1) poboljšaje adherentnosti na farmakoterapiju, 2) detekcija ranih simptoma i intervencije, 3) upravljanje stresom i životnim stilom, 4) tretman komorbidnih poremećaja, 5) tretman bipolarnе depresije [20]. U skladu sa navedenim ciljevima tretmana, umesto pasivnog primanja terapije, pacijent postaje aktivan čini-lac u sopstvenom lečenju. Nakon nekoliko ozbiljnih epizoda poremećaja, oboleli se suočavaju sa činjenicom prihvatanja rekurentne prirode poremećaja i preuzimanja kontrole nad poremećajem, umesto da poremećaj kontroliše njih.

Terapijske sekvence uključuju kliničku procenu, uspostavljanje terapijskog saveza, psihoedukaciju, normalizaciju i destigmatizaciju iskustva mentalnog poremećaja, monitoring raspoloženja, kognitivnu restrukturaciju, rešavanje problema, poboljšanje socijalnih veština, uspostavljanje dnevne rutine, identifikaciju ranih znakova relapsa, monitoring aktivnosti, identifikaciju okidača novih epizoda, adherentnost na tretman, redukciju porodičnog stresa, anti-relaps tehnike, redukciju simptoma depresije, restrukturaciju misli o smrti i suicidu.

### Klinička procena

Klinička procena treba da uključi odredjivanje polarnosti (manični ili depresivni simptomi), istoriju učestalosti i trajanja epizoda, potencijalne biološke precipitatore epizoda (npr. upotreba supstance), porodičnu istoriju poremećaja raspoloženja, psihosocijalne stresore, socijalnu podršku, obrasce spavanja i aktivnosti, kao i funkcionalnost u različitim psihosocijalnim ulogama. Poseb-

nu pažnju treba usmeriti na učestalost i ulogu hostilnosti i besa u simptomima, posebno u vezi sa interpersonalnim stresom. Uključivanje porodice je od značaja, jer pacijent često minimizira manične ili hipomanične epizode. U proceni simptoma mogu se koristiti testovi koje koristi kliničar, kao što su Structured Clinical Interview for DSM-IV bipolar disorder (SCID-I/P) [20], Young Mania Rating Scale (YMRS) [21], Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [22], ili upitnici za samoprocenu kao što su Beck Depression Inventory II (BDI-II) [23] i Beck Sucidality Scale [24].

### Uspostavljanje terapijskog saveza

Na početku tretmana, važno je da se uspostavi terapijski savez sa pacijentom i obezbedi njegovo aktivno učešće u tretmanu. Therapeut i pacijent treba da dele filosofiju terapijskog pristupa, uz diskusiju bilo koje dileme u vezi tretmana i pregovaranje oko terapijskog plana. Pažnja usmerena na članove porodice takodje je važna pri kreiranju dobrog terapijskog saveza, a sam pacijent bira ko od članova porodice će biti uključen u tretman.

### Psihoedukacija

Cilj psihoedukacije je da obezbedi tačne informacije o poremećaju. Uključuje pitanja o svesnosti o poremećaju (koji je hroničan i rekurentan), znanje o okidačima novih epizoda, neophodnosti tretmana i različitim tretmanskim opcijama, konfrontiranje sa izmenama raspoloženja, diskusiju mogućnosti za postizane bolje kontrole nad simptomima, svesnost o neželjenim efektima medika-

cije i značaju regularnih navika i stila života [25].

Tradicionalno, u psihoedukaciji, pacijentu se predstavlja *stres/vulnerabilnost* model razvoja poremećaja koji ukazuje da psihofarmaci i njihovi efekti na biološke uzroke poremećaja igraju odlučujuću ulogu u kontroli simptoma i redukciji relapsa. Osobe treba da shvate da imaju biološku vulnerabilnost za manične i depresivne epizode, i da ove epizode mogu da se jave nakon izloženosti stresorima koji mogu da se identifikuju i prevladaju, i time redukuje broj i intenzitet epizoda izmena raspoloženja. Ovaj model je koristan u redukciji osećanja krivice i neuspeha kod obolelih, jer ukazuje na biološke uzroke u predispoziciji za ispoljavanje poremećaja. Takodje, isticanje značaja redukcije stresa da bi se optimalno ovladalo simptomima uči pacijente da relaps nije neizbežan fenomen, i da rani znaci upozorenja prethode akutnim epizodama. Kada je svestan individualnih okidača poremećaja, pacijent će radije uz pomoć porodice da učestvuje u strategijama prevencije relapsa i pripremanja planova za slučaj krize [26]. Psihoedukacija pomaže da osoba prihvati da joj treba pomoć i da nije usamljena u tome.

#### Normalizacija i destigmatizacija iskustva mentalnog poremećaja

Pacijenti sa bipolarnim afektivnim poremećajem i njihove porodice su stigmatizovani, i ova stigmatizacija utiče na njihov kvalitet života i funkcionalnost. Samostigmatizacija, tj. internalizacija stigmatizirajućih stavova okoline dodatno umanjuje kvalitet života i samopoštovanje, kao i kod drugih psihijatrijskih

poremećaja [27]. Stigmatizacija i samostigmatizacija su neke od barijera koje odlažu ili sprečavaju efikasan tretman, i tako negativno utiču na tok bipolarnog afektivnog poremećaja [28]. Sa stigmom često dolazi gubitak socijalne podrške i profesionalnog uspeha, redukovano funkcionisanje, viši nivo simptoma i niži kvalitet života. Stigma pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem je slična stigmatizaciji kod pacijenata sa drugim teškim psihijatrijskim poremećajima, uključujući shizofreniju. Neki ljudi koji su zadužili čovečanstvo su patili od bipolarnog afektivnog poremećaja. Milioni drugih ljudi imaju bipolarni poremećaj i žive svoje živote noseći se sa specifičnom vulnerabilnošću koja može da se leči. Ideja koji pacijent treba da prihvati je “Ja imam bipolarni poremećaj, ali ja nisam bipolarni poremećaj”.

#### Monitoring raspoloženja

Za monitoring raspoloženja, najčešće se pravi radni list na dnevnoj bazi koji se popunjava između seansi, i zatim pregleda sa terapeutom. Osobe rejtiraju svoje raspoloženje na skali od 1-10, od kojih je 0= depresivno raspoloženje, 5= u redu, a 10= visoko iritabilno ili povišeno raspoloženje. Cilj je da se postane svesniji okidača novih epizoda i izmena raspoloženja. “Mapiranje života” je tehnika u kojoj pacijent crta liniju na papiru beležeći uzlete raspoloženja, padove i normalno raspoloženje u toku života i trajanja poremećaja. Može upisati broj, intenzitet i trajanje maničnih i depresivnih epizoda, uticaj tretmana i životne događaje. To obezbeđuje da pacijent ima širu sliku i uvid u tok poremećaja, stresore i uticaj tretmana.

## Kognitivna restrukturacija

Kognitivna restrukturacija je usmerena na korekciju pogrešnih obrazaca mišljenja i učenje o značaju misli za raspoloženje, njihovoj identifikaciji i promeni. Pacijent se uči kako da identifikuje, proceni misli i traga za distorzijama, i stvara više uravnoteženo mišljenje. Kognitivna restrukturacija se zasniva na premisi da su osećanja i ponašanja uslovljena interpretacijom događaja. U kognitivnoj restrukturaciji misli se testiraju kao hipoteze i razvija se adaptivniji i racionalniji obrazac razmišljanja. Uključuje vodjenu diskusiju, Sokratovska pitanja (npr. "Šta Vam je prolazilo kroz glavu dok ste se osećali na taj način?", "Koji dokazi iz Vašeg iskustva podržavaju to gledište?", "Da li postoje alternativna objašnjenja situacije?", itd.), kao i self-monitoring. Kognitivna promena se potpomaže "bihevioralnim eksperimentima" u kojima se planirani eksperimenti izvode da bi se potvrdila validnost određenih razmišljanja, čime se razmišljanja dovode u saglasnost sa realnošću. Cilj kognitivne restrukturacije je da eliminiše maladaptivne kognicije, i da vodi pacijenta ka korisnijim alternativama. Kognitivna restrukturacija menja emocionalni ton samoobraćanja, distorzije u interpretaciji događaja, i razvija korisnije kognitivne veštine. U prvom, cilj je da pacijent razvije empatičan i razuman ton samoobraćanja. Kažnjavajući, grub ili podrugljiv samogovor treba da se promeni u suportivno i adaptivno samovodjenje. Izazov su ne samo depresivne kognicije, već i kognicije vezane za manične i hipomanične epizode. Pacijent se edukuje da identifikuje povišenje samovrednovanja i pozitivne predrasude kao

moguće indikatore manije/hipomanije. Analizom i držanjem ovih kognicija "u proveru" idelano se može ovladati ili prevenirati bipolarna epizoda.

Tipičan stil razmišljanja karakterističan za depresiju uključuje sledeće: sve ili ništa (ili crno/belo) razmišljanje, preteranu generalizaciju (npr. da će se negativni događaji stalno dešavati, da nikad neće biti bolje), mentalni filter (fokusiranje isključivo na negativne detalje i ignorisanje pozitivnih), diskvalifikacija pozitivnog (pozitivna iskustva se ne računaju), "skakanje" na zaključak (bez dovoljno dokaza zaključuje se negativno, npr. čitanje misli, predviđanje najgorog), katastrofiziranje ili minimiziranje (preuveličavaju se negativne stvari, a minimiziraju pozitivne), emocionalno rezonovanje (uzimanje za istinito na osnovu osećanja), tvrdje „moranja” (smatranje da se nešto mora i bes i razočarenje kada drugi ne ispunjavaju zahteve, ili krivica kada ih sami ne sledimo), etiketiranje (sebe i drugih na osnovu ponašanja), personalizacija (preuzimanje odgovornosti za stvari nad kojima se nema kontrola) [7]. Istraživanja ukazuju da i za veme hipomaničnih i maničnih epizoda, pacijenti sa bipolarnim spektrom poremećaja nastavljaju da ispoljavaju negativan kognitivni stil [29]. Sržna uverenja kod bipolarnih pacijenata, iako ne na tako ekstremno kao kod pacijenata sa unipolarnom depresijom, ostaju i dalje negativistička za vreme manične faze, potencijalno ukazujući na kompenzaciju za depresiju.

Komparacija automatskih misli, pretpostavki i shema ukazuje da, iako se manično depresivno mišljenje čini dija-

metralno različitim, postoje strukturalne sličnosti, koje uključuju sledeće [30]:

- Selektivno filtriranje i evaluacija informacija;
- Preterano osećanje lične uzročnosti;
- Nedostatak diferencijacije;
- Zavisnost od misli koje su reakcija na emocije;
- Zaključivanje kod nedovoljno informacija u određenom kontekstu;
- Tendencija kvalifikovanja i preterane generalizacije;
- Prekomerno korišćenje pogrešnog induktivnog rezonovanja.

Podaci iz literature ukazuju na perzistiranje negativnog self-koncepta kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem koji je sličan onome kod pacijenata sa unipolarnom depresijom, i da su skorovi na skali disfunkcionalnih stavova (DAS) kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem povišeni kako u depresivnoj, tako i u maničnoj fazi [31]. Slično kao kod pacijenta sa major depresivnim poremećajem negativni self-koncept ili sheme predviđaju relaps maničnih i depresivnih epizoda. Skorovi na DAS u interakciji sa brojem negativnih životnih događaja predviđaju povećanje maničnih i depresivnih simptoma [32]. Sheme kao što su defektnost, nekompetentnost, neuspeh, vulnerabilnost na opasnost i nerazvijen self su indikatori niske samoprocene, i jednake su kod pacijenata sa bipolarnom i unipolarnom depresijom [33].

Prema modelu *kognitivna-vulnerabilnost/stres*, kognitivni stil kod osoba sa bipolarnim poremećajem koga karakterišu težnja ka ciljevima i perfekcio-

nizam, kombinovani sa serijom disfunkcionalnih stavova, mogu reagovati sa biološkom vulnerabilnošću i izazvati afektivne simptome [34]. U tom slučaju, identifikacija i korekcija disfunkcionalnog kognitivnog stila vodila bi redukciji simptoma koji su aktivirani životnim događajima. Istraživanja kognicija kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem [35] ukazuju da visoko izražena autonomija i samokriticizam predviđaju veću verovatnoću maničnih/hipomaničnih epizoda, a da veća autonomija predviđa manju mogućnost depresivnih epizoda. Osobe sa bipolarnim poremećajem pokazuju visoku responsivnost na nagrade i ambiciozne ciljeve vezane za slavu i finansijski uspeh [36]. Više negativan kognitivni stil je povezan za bipolarnom II depresijom.

U depresivnoj fazi, lične sheme se aktiviraju, zajedno sa maladaptivnim pretpostavkama i automatskim mislima, a negativna polarnost i sadržaj kognicija su pervazivni. Nasuprot tome, za vreme manične faze, individualne sheme se polarizuju u suprotnom ekstremu. Tada osoba može videti sebe kao kompetentnu, jaku, bez odgovornosti, superiornu. Sheme alterniraju u polarnosti, tako da osoba koja veruje da nema kreativne ideje kada je depresivna, verovaće da je najkreativnija osoba na svetu kada je manična [30].

### Rešavanje problema

Predstavlja učenje kako da se identifikuje problem, generišu potencijalna rešenja, izabere rešenje, pokuša i sagleda učinak. Ova tehnika se prva uči u terapiji i praktikuje između seansi. Problem može biti iz bilo kog domena, od inter-



personalnih relacija do finansija. Svi ovi stresori, ukoliko se ne reše, predstavljaju veliki rizik za relaps.

#### Poboljšanje socijalnih veština

Nekim osobama sa bipolarnim afektivnim poremećajem nedostaju socijalne veštine, što uzrokuje doživljaj da ne kontrolišu neke aspekte života. Učenje socijalnim veštinama kao što je asertivnost može pomoći u poboljšanju interpersonalnih relacija.

#### Uspostavljanje dnevne rutine

Obavljanje aktivnosti na regularnoj i predvidljivoj osnovi pomaže u stabilizaciji raspoloženja. Primeri uključuju fizičke vežbe u jutarnjim satima, konstantno vreme spavanja i uzimanja obroka, pravljenje socijalnih planova i obavljanje poslova oko kuće.

#### Identifikacija ranih znakova relapsa

Detekcija ranih znakova poremećaja pomaže da se prevenira puno ispoljavanja epizode i moguća hospitalizacija. Pacijentu se daju instrukcije da identifikuje specifične misli, osećanja i ponašanja koji služe kao rani znaci upozorenja za depresivnu ili maničnu epizodu. Od naročitog značaja je identifikacija ranih znakova hipomanije, da bi se preduzele akcije protiv razvoja u maniju. Ove rane intervencije imaju za cilj redukciju mogućih finansijskih, socijalnih ili rizičnih seksualnih odluka koje se mogu desiti u kontekstu epizode. Kognitivne izmene za vreme epizode manije uključuju preterani optimizam, sumanutost veličine, paranoidne misli, povišen impuls za govor, ubrzane i dezorganizovane misli, iz-

mene u opažanju, ozlojedjenost zbog nedostatka poverenja u terapeuta i porodicu. Ove kognitivne distorzije čine da osobe u maničnoj epizodi potcenjuju rizik, precenjuju verovatnoću za dobit, precenjuju mogućnosti, minimiziraju probleme i daju prednost neposrednoj gratifikaciji [36]. Tipični inicijalni simptomima hipomanije ili manije uključuju smanjenu potrebu za spavanjem, jasno povećanje anksioznosti, visok novo optimizma sa planovima za život, potrebu za interpersonalnim kontaktima ali sa malo sposobnosti da se bude slušalac, smanjenje koncentracije, povećanje libida sa smanjenom racionalnošću i sposobnošću za stid, više ambicioznih ciljeva ali sa niskom sistematizacijom zadataka, verovanje da su drugi suviše spori, povišen seksualni nagon i ideja da im drugi recipročno uzvraćaju, preuzimanje rukovodjenja, sarkastični stav i neprimereni komentari, uverenje da medikacija nije potrebna. Važni problemi vezani za ovu fazu su iritabilnost koja može prerasti u agresivnost i hipersenzitivnost na kritiku i odbacivanje, sa povezanim emocijama kao što su tuga, ljutnja, krivica i postidjenost. Kada pacijent prepozna iritabilnost u određenoj situaciji potrebno je da ispolji empatiju, izvini se, povuče i napusti mesto, dok iritabilnost ne preraste u agresiju. Radi se kognitivna restrukturacija misli i prepostavki koje pacijenta uvode u nezdrave emocije.

Manični pacijenti imaju teškoće u održavanju koncentracije i pažnje, i više su impulsivni prilikom donošenja odluka [37]. Takodje, ovi pacijenti imaju deficit u procesiranju informacija i deficit egzekutivnih funkcija, posebno u reša-

vanju problema, promenu fokusa pažnje i kontroli inhibicije. Manični simptomi pogoršavaju postojeću vulnerabilnost prema dezinhibiciji, problemima sa donošenjem odluka, oštećenom sposobnošću rešavanja problema, pomeranjem pažnje, deficitom u radnoj memoriji, epizodičnoj memoriji i egzekutivnim funkcijama. Oštećenje ovih domena, mada u manjem stepenu, perzistira i u periodima eutimije. Bipolarna depresija je udružena sa težim i ekstenzivnijim oštećenjem kognitivnih performansi nego unpolarna depresija, posebno u vezi sa problema sa memorijom i koncentracijom, uključujući deficit u verbalnoj memoriji, održavanju i pomeranju pažnje i egzekutivnim funkcijama i gratifikaciji [38].

#### Monitoring aktivnosti

Monitoring aktivnosti je koristan u identifikovanju da li pacijent pati od manjka ili viška aktivnosti, i da li ima strukturu koja obezbeđuje odmor i aktivnosti koje donose zadovoljstvo u toku nedelje. U slučaju depresije, napori su usmereni na pomoć pacijentu da konstruiše raspored koji ima nagradjujuće aktivnosti u oblasti produktiviteta i zadovoljstva, i da započne program, najpre sa manjim a zatim i značajnijim aktivnostima.

#### Identifikacija okidača novih epizoda

Okidači su misli, emocije, situacije, doba godine, događaji ili okruženje koje inicira manične ili depresivne simptome. Identifikacijom i razumevanjem ovih faktora, pacijent se uči da ih amortizuje, izbegne ili vidi u svetlu kognitivne restrukturacije.

#### Adherentnost na tretman

Neadherentnost na tretman može biti uzrokovana predrasudama, problemima sa terapijskim savezom, neželjenim efektima, pogrešnom dozom, zaboravljanjem da se uzme medikacija, uzimanjem većih doza od propisanih, uzimanjem medikacije koja je prepisana članovima porodice ili prijateljima, konfuznošću oko režima uzimanja lekova, upotrebom alkohola, uzimanjem drugih lekova koji su u interakciji sa stabilizatorima raspoloženja, ili neposobnošću da se isfinansiraju neki potrebni lekovi [36]. Psihoedukacija nije dovoljna da obezbedi dugoročnu adherentnost. Otkrivanje stavova vezanih za uzimanje farmakoterapije i njihovo menjanje korišćenjem kognitivnih tehnika (kognitivna restrukturacija ili korišćenje disonance izmedju postizanja ciljeva i neadherentnosti), ili korišćenje tehnika motivacionog intervjuja može pomoći. Postoji konflikt izmedju pretnje po identitet obeležavanjem statusa mentalno obolelog i internalizovane ili spoljašnje stigme i anticipacije neželjenih efekata farmakoterapije. To može izazvati konflikt izmedju uzimanja medikacije i želje da se izbegnu relapsi u budućnosti i njihove negativne konsenkvence (rehospitalizacije, gubitak posla i intimne veze, itd.). Ispituju se barijere vezane za uzimanje farmakoterapije (negativne automatske misli u vezi lekova, verovanja o bipolarnom poremećaju i samopouzdanje, stavovi u vezi autonomije i kontrole). Pacijent se informiše o značaju striktnog pridržavanja tretmana i edukuje kako o neželjenim efektima, tako i pozitivnim efektima stabilizatora raspoloženja na tok poremećaja.

## Redukcija porodičnog stresa

Porodični stres je manifestovan visokom ekspresijom emocija, bez obzira da li pacijent živi sa porodicom. Visoka ekspresija emocija odnosi se na visok stepen kriticizma, hostilnosti i/ili emocionalne prekomerne uključenosti za vreme ili nakon akutne epizode bolesti. Pacijenti sa bipolarnim afektivnim poremećajem, rekurentnim major depresivnim poremećajem ili shizofrenijom, nakon povratka kući posle akutne epizode, u porodice sa visokom ekspresijom emocija imaju 2-3x veću verovatnoću da dožive relaps u toku 9 meseci u odnosu na pacijente koji imaju nisku ekspresiju emocija u porodici [39]. Redukcija porodičnog stresa uključuje psihoedukaciju (diskusija o simptomima bipolarnog poremećaja, ranim znacima upozorenja, planovima za prevenciju relapsa, ulozi riziko-faktora i protektivnih faktora, kao i važnosti uzimanja farmakoterapije), trening poboljšanja komunikacije (vežbe adekvatnog govora, slušanja i veštine pregovaranja) i tehnike rešavanja problema (identifikacija i rešavanje specifičnih porodičnih problema).

## Anti-relaps tehnike

Anti-relaps tehnike su usmerene na prepoznavanje ranih znakova relapsa i razvoj tehnika prevladavanja. Primeri uključuju samonadgledanje simptoma, identifikaciju mogućih prodroma ("znakovna relapsa"), razvoj liste "situacije rizika" (tj. situacije koje aktiviraju specifična personalna uverenja), visoko rizično ponašanje (npr. uzimanje alkohola) kombinovano sa hijerarhijom strategija

prevladavanja za svaki domen. Uključuje i korekciju maladaptivnih uverenja koja mogu povećati vulnerabilnost za relaps.

Rane intervencije za prevenciju hipomanične epizode uključuju sledeće [40] :

- Eksploraciju medikacije (doza ili promena terapije);
- Uspostavljanje pravila za kontrolu impulsivnosti, uključujući pomoć drugih (npr. dati kreditnu karticu na čuvanje osobi od poverenja, izbegavati alkohol);
- Izbegavanje situacija konfrontacije;
- Izbegavanje donošenja ireverzibilnih odluka ( pravilo "Bez velikih odluka");
- Korišćenje povratnih informacija od dve osobe (proveravanje bilo koje planirane ideje sa dva člana porodice ili prijatelja, pre nego što se deluje);
- Korišćenje pravila 48h (ne delovati bar 2 dana i 2 noći pre rizične aktivnosti);
- Ispitivanje preterano pozitivnih misli;
- Ispitivanje želje da se ostane maničan ili nostalgije za prethodnim hipomaničnim ili maničnim epizodama;
- Održavanje higijene spavanja i redukcija nivoa aktivnosti;
- Povećanje vremena u sedenju i slušanju;
- Korišćenje relaksacionih tehnika.

## Faza redukcije simptoma depresije

Simptomi karakteristični za depresivne faze uključuju krivicu kombinovanu sa inercijom i letargijom. Terapijske se-

anse za redukciju simptoma depresije uključuju *kognitivnu restrukturaciju i zadatke aktivnosti*. Kognitivna restrukturacija se koristi za izmenu kažnjavajućeg samogovora, distorzija u interpretaciji događaja i kreiranje korisnijih uverenja. Koristi se nedeljni raspored aktivnosti koji se popunjava svako veče za nekoliko narednih nedelja. Zadaci aktivnosti se koriste da vrate pacijenta koji je depresivan ka prijatnim i nagrađujućim aktivnostima, i obezbedi rutinu da bi se postigla stabilizacija raspoloženja. Zadaci aktivnosti se odredjuju u saradnji sa pacijentom, nakon procene aktuelnog nivoa aktivnosti sa postepenim uvodjenjem novih u kojima je pacijent nekada uživao ili ih je smatrao važnim. Za vreme ove faze se mogu primeniti i “bihevioralni eksperimenti” da bi se testirala tačnost uverenja. Koristi se i dijagram raspoloženja. Pacijentovu energiju je potrebno usmeriti na aktivnosti koje su moguće i najvažnije. Korisne tehnike uključuju sledeće: pravljenje plana dnevnih aktivnosti, fokusiranje na esencijalne zadatke (plaćanje računa, čišćenje kuće, telefoniranje, itd.); podelu zadataka na male delove, uz izvršenje najpre onih koji mogu biti uspešno obavljani; postavljanje realističnih ciljeva; pravljenje liste sa aktivnostima koje donose zadovoljstvo i uključenje u takve aktivnosti. Neki pacijenti u fazi depresije postavljaju nerealistične ciljeve i oni imaju koristi od evaluacije obrazaca samopostavljenih zadataka i analiziranja kognitivnih shema za borbu sa perfekcionizmom i nekompetetnošću. Ovi pacijenti uče kako da se bore sa negativnim mislima koje ometaju opažanje pozitivnih aspekata, i uče kako da prevladaju odbija-

nje, anksioznost i neuspeh. Imaju problema sa koncentracijom i donošenjem odluka. Oni mogu imati koristi od relaksacije i redukcije distrakcije iz okruženja, ili obavljanja zadataka po delovima, učenja da analiziraju korist i štetu od odluka, i dovode u pitanje anticipaciju katastrofičkih konsekvenci svojih odluka i izbora [36]. Tipična seansa uključuje pregled pacijentovog raspoloženja u toku protekle nedelje, sažetak sadržaja sesije i zadatke i probleme za rešavanje kod kuće.

#### Restrukturacija misli o smrti i suicidu

Misli o suicidu su česte kod osoba sa bipolarnim afektivnim poremećajem. Postoji nekoliko formi suicidalnih ideja: želja da se umre, pobegne ili izbegne psihički bol, kao i repetitivne misli koje su više opsesivne prirode. Najčešće su udružene sa bespomoćnošću i distresom. Kognitivno-bihevioralne metode za rešavanje suicidalnih ideja uključuju *reformulaciju problema, mobilizaciju podrške, navodjenje razloga za život i nadu*. Misli o smrti, bilo da su specifična želja za smrću ili generalno želja da patnja prestane, najčešće rezultiraju iz uverenja da nema drugog rešenja za intenzivni distres. Direktna kognitivna intervencija je da se problem reformuliše u želju za prestankom patnje umesto želju za smrću, u kom slučaju rešavanje problema postaje opcija. Sposobnosti rešavanja problema opadaju u depresiji i maniji, jer kognitivni procesi postaju kompromitovani, pa opada sposobnost da se generišu alternativna rešenja. Najčešće je jedan problem najviše uznemiravajući za pacijenta i na njega se treba fokusirati (Npr. “Ako ima neki problem

čije rešenje bi vam vratilo nadu za život, šta bi to bilo?”). Kada ljudi dodju do tačke u životu kada suicid izgleda kao jedino rešenje, imaju doživljaj da su sami na svetu. Pronalaženje osoba koje mogu da obezbede podršku može učiniti da pacijent oseti da je rešenje moguće, da povrati nadu i shvati da nije sam u patnji. Strategija za razbijanje tunelske vizije je popunjavanje radnog lista sa razlozima za život i smrt. Pacijent lako popunjava razloge za smrt, a treba mu dosta vremena da navede razloge za život, pa terapat može pomoći u iniciranju formiranja pozitivne liste. Varijacija prethodne vežbe je kontrola crno-belog razmišljanja da je sve beznadežno putem uvođenja faktora nade da će se stvari popraviti (pacijent navodi razloge zašto ne treba napustiti ovaj svet, ljude zbog kojih vredi živeti, stvari koje bi propustio, iskustva koja još nije doživeo, stvari koje mu znače u životu). Postavljaju se i Sokratovska pitanja za pronalaženje nade: “Da li su problemi koji vas muče rešivi kroz vreme?”, “Da li ste uložili sve svoje napore u rešavanje problema?”, “Zašto drugi ljudi veruju da ima nade?” [41].

## Tretman komorbidnih poremećaja

Bipolarni afektivni poremećaj je komplikovan značajnim komorbiditetom drugih psihijatrijskih poremećaja. Naročito je značajan komorbiditet anksioznih poremećaja, jer anksioznost negativno utiče na interpretaciju opaženih opasnosti i u kombinaciji sa kognitivnim deficitom koji postoji kod bipolarnog poremećaja doprinosi slabijoj prognozi. Tretman komorbidnih poremećaja sprovodi se prema principima kognitivno-bihejvioralne terapije za ove poremećaje [42].

### Faza održavanja dobrobiti

U ovoj fazi tretmana, fokus je na identifikaciji, održanju i uvećanju perioda dobrobiti. Pacijent ima veštine da deluje kao sopstveni terapeut, i uticaj terapeuta ble-di.

Pored standardnih kognitivno-bihejvioralnih tehnika, u tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja između epizoda, tehnike „trećeg talasa” kognitivne terapije, kao što je kognitivna terapija bazirana na punoj svesnosti (eng. mindfulness based cognitive therapy) su pokazale efikasnost u redukciji rezidualnih depresivnih simptoma, kao i poboljšanju egzekutivnih funkcija i memorije [43,44].

# COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY IN THE TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

Borjanka Batinić<sup>1,2</sup>  
Dragana Duišin<sup>1</sup>  
Srđan Milovanović<sup>1,3</sup>

## Summary

Despite the progress in pharmacological treatment of bipolar disorder, a significant number of patients continue to experience repeated episodes, subsyndromal symptoms and psychosocial impairment between episodes, as well as poor adherence to pharmacotherapy. Patients with bipolar affective disorder face a chronic course of the disorder, with specific problems related to depressive and manic episodes, stigmatization, life events and stressors which provoke new episodes, a lifelong use of drugs, disrupting social-professional competence and heredity issues.

A review of the literature indicates that the application of cognitive-behavioral therapy (CBT), in addition to pharmacological treatment, reduces the severity of symptoms, increases the effect of mood stabilizers in reducing the relapse rate, modifies dysfunctional cognitions and behaviors that can aggravate the disorder, improves acceptance of a pharmacotherapy regime, develops cognitive-behavioral skills for helping the patient to overcome the prodrome of the new episodes, and improves interpersonal functioning and family communication. In particular, the addition of group CBT to mood stabilizers has been shown effective in reducing the symptoms of mania, depression and anxiety, as well as a smaller number and shorter duration of mood changes.

This paper presents the cognitive model of bipolar disorder, as well as the basic principles of cognitive-behavioral treatment: optimization of the therapeutic alliance, of the experience of the mental disorder, psychoeducation, strategies for early disorder detection, cognitive restructuring and behavioral skills, improving adherence to pharmacotherapy, treatment of comorbid disorders, building individual skills for relapse prevention as well as family interventions.

**Keywords:** cognitive-behavioral therapy, bipolar affective disorder

- 1 Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia
- 2 Faculty of Philosophy, Department of Psychology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 3 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Literatura:

1. Amann BL, Radua J, König B, Simhandl C. Relapse Rates and Risk Factors of Bipolar Disorder: Conclusions of a Naturalistic 4 Year Follow-up Study. *European Psychiatry* 2015; 30 (1): 181.
2. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995 ;152(11): 1635–40.
3. Bellivier F, Yon L, Luquiens A et al. Suicidal attempts in bipolar disorder: results from an observational study (EMBLEM). *Bipolar Disorders* 201; 13(4): 377–86.
4. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Lepämäki S, Arvilommi P, Isometsä E. Suicidal Ideation and Attempts in Bipolar I and II Disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (11):1456–62.
5. Pallaskorpi, S, Suominen, K, Ketokivi, M, Mantere, O, Arvilommi, P, Valtonen, H. et al. Five-year outcome of bipolar I and II disorders: findings of the Jorvi Bipolar Study. *Bipolar Disorders* 2015;17(4): 363–374.
6. Levy, B, Manove, E. Functional Outcome in Bipolar Disorder: The Big Picture. *Depression Research And Treatment* 2012; 1–12.
7. Otto, M, Reilly-Harrington, N, Sachs, G. Psychoeducational and cognitive-behavioral strategies in the management of bipolar disorder. *Journal Of Affective Disorders* 2003;73(1-2): 171–181.
8. Simhandl C, Radua J, König B, Amann B. The prevalence and effect of life events in 222 bipolar I and II patients: A prospective, naturalistic 4 year follow-up study. *Journal Of Affective Disorders* 2015; 170:166–71.
9. Weiss R, Stange J, Boland E et al. Kindling of life stress in bipolar disorder: Comparison of sensitization and autonomy models. *Journal Of Abnormal Psychology* 2015; 124(1): 4–16.
10. Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier I. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine* 2000;30(2):467–72.
11. Beck AT, Rush AJ, Shaw B, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York. Wiley; 1979.
12. Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2000; 61: 58–64.
13. Huxley N, Parikh S, Baldessarini R. Effectiveness of Psychosocial Treatments in Bipolar Disorder: State of the Evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8(3): 126–40.
14. Costa R, Cheniaux E, Rosaes P et al. The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: a randomized controlled study. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33(2):144–9.
15. González-Isasi A, Echeburúa E, Mosquera F, Ibáñez B, Aizpuru F, González-Pinto A. Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Research* 2010; 176(2–3): 161–5.
16. Hausmann A, Hörtnagl C, Müller M, Waack J, Walpath M, Conca A. Psychotherapeutic interventions in bipolar disorder: a review. *Neuropsychiatr* 2007;21(2): 102–9.
17. Miklowitz D. An update on the role of psychotherapy in the management of bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports* 2006; 8(6): 498–503.
18. Miklowitz D, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disorders* 2009;11: 110–22.
19. Juruena MFP. *Cognitive-Behavioral Therapy for the Bipolar Disorder Patients. Standard and Innovative Strategies in Cognitive Behavior Therapy*, Dr. Irismar Reis De Oliveira (Ed.); 2012. Available from:<http://www.intechopen.com/books/standard-and-innovative-strategies-in-cognitive-behavior-therapy/cognitive-behavioral-therapy-for-the-bipolar-disorder-patients>
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Research Version, Patient Edition (SCID-I/P)*. Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York, NY; 1997.
21. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429–35.
22. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979; 134 (4): 382–9.
23. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio. TX. Psychological Corporation; 1996.
24. Beck AT, Steer RA. *Manual for the Beck Scale for Suicide Ideation*. San Antonio; TX. Psychological Corporation;1991.

25. Colom F, Vieta E. Psychoeducation manual for bipolar disorder. New York, NY: Cambridge University Press; 2006.
26. Lencer R, Harris MSH, Weiden PJ, Stieglitz RD, Vauth R. When psychopharmacology is not enough: using cognitive behavioral therapy techniques for persons with persistent psychosis. Germany: Hogrefe Publishing; 2011.
27. Batinic B, Lemonis E, Opacic G. Effects of internalized stigma of mental disorders on quality of life and self-esteem in panic disorder patients. *Journal of Clinical Research & Bioethics* 2014; 5.
28. Latalova K, Ociskova M, Prasko J, Kamardova D, Jelenova D, Sedlackova Z. Self-stigmatization in patients with bipolar disorder. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34(4): 265-72.
29. French C, Richards A, Scholfield E. Hypomania, anxiety and the emotional Stroop. *British Journal Of Clinical Psychology* 1996; 35(4): 617–26.
30. Newman CF, Leahy RL, Beck AT, Harrington NR, Gyulai L. American Psychological Association. Bipolar disorder: a cognitive approach. Washington (DC): American Psychological Association; 2002.
31. Goldberg J, Gerstein R, Wenzel S, Welker T, Beck A. Dysfunctional Attitudes and Cognitive Schemas in Bipolar Manic and Unipolar Depressed Outpatients. *The Journal Of Nervous And Mental Disease* 2008;196(3): 207–10.
32. Reilly-Harrington N, Alloy L, Fresco D, Whitehouse W. Cognitive styles and life events interact to predict bipolar and unipolar symptomatology. *Journal Of Abnormal Psychology* 1999;108(4): 567–78.
33. Ak M, Lapsekili N, Haciomeroglu B, Sutçigil L, Turkcapar H. Early maladaptive schemas in bipolar disorder. *Psychology And Psychotherapy: Theory, Research And Practice* 2012; 85(3): 260–7.
34. Alloy L, Abramson L, Walshaw P, Keyser J, Gerstein R. A cognitive vulnerability–stress perspective on bipolar spectrum disorders in a normative adolescent brain, cognitive, and emotional development context. *Develop. Psychopathol* 2006; 18(04).
35. Alloy L, Bender R, Whitehouse W et al. High Behavioral Approach System (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: A prospective behavioral high-risk design. *Journal Of Abnormal Psychology* 2012; 121(2): 339–51.
36. Lotufo Neto F. Cognitive behavioral therapy for bipolar disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 44–6.
37. Clark L, Guy GM. State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *Eur Arch psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 61–8.
38. Torres IJ, DeFreitas CM, Yatham LN. Cognition and functional outcome in bipolar disorder. In Goldberg, JF, Burdick, KE (Eds.). *Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2008.
39. Miklowitz D, Wisniewski S, Miyahara S, Otto M, Sachs G. Perceived criticism from family members as a predictor of the one-year course of bipolar disorder. *Psychiatry Research* 2005; 136(2–3), 101–11.
40. Newman CF, Leahy RL, Beck AT, Harrington NR, Gyulai L. American Psychological Association. Bipolar disorder: a cognitive approach. Washington (DC): American Psychological Association; 2002.
41. Basco M, Rush A. Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. New York: Guilford Press; 1996.
42. Batinić B, Vukosavljević Gvozden T. Kognitivni procesi i kognitivno bihevioralni tretman paničnog poremećaja. *Engrami, časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline* 2012; 34(4): 59–67.
43. Stange JP, Eisner RL, Holzer BK et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Bipolar Disorder: Effects on Cognitive Functioning. *J Psychiatr Pract* 2011;17(6): 410–9.
44. Williams JMG, Alatiq Y, Crane C et al. Mindfulness-based Cognitive Therapy in bipolar disorder: Preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *Journal of Affective Disorders* 2008;107(1):275–9.

---

**Borjanka BATINIĆ**  
 Klinika za psihijatriju  
 Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija  
 Pasterova 2, Beograd  
 E-mail: doubleb@eunet.rs



# DUALNA DIJAGNOZA – MENTALNI POREMEĆAJI VS. ZLOUPOTREBA PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI

Sreten Vićentić<sup>1</sup>  
Ivan Dimitrijević<sup>1,2</sup>

UDK: 616.89-441.3-02:178.1

- 1 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## UVOD

Dualna dijagnoza je entitet kojim opisujemo stanje u kojem pacijent sa mentalnim poremećajem ima paralelni problem korišćenja psihoaktivnih supstanci (PAS), uključujući i alkohol. Pacijenti sa dvojnou dijagnozom predstavljaju uvek profesionalni izazov za lekara ili terapeuta. Jedan od primera je i zavisnost od alkohola, koja je u pratnji

## Kratak sadržaj

Poslednjih godina pažnju istraživačke javnosti sve više privlači entitet formulisan kao „dualna dijagnoza“, koja predstavlja primer komorbiditeta zloupotrebe psihoaktivnih supstanci i drugog psihijatrijskog oboljenja. U istraživačkom fokusu su posebno relacije težih psihijatrijskih oboljenja (shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja i teških depresivnih stanja) i paralelno prisutne bolesti zavisnosti, jer njihova međusobna interakcija značajno komplikuje pitanje adekvatnog terapijskog tretmana. Podaci različitih eminentnih studija, posebno najnovijih, publikovanih 2015., baziranih na neurobiološkim metodama, iako pokazuju određen stepen heterogenosti, potvrđuju da se često etiopatogenetski mehanizmi oba oboljenja preklapaju, i neretko potenciraju međusobno, kao i da postoje nezaobilazne individualne razlike i predispozicije. Takođe, pokazano je da je ovaj komorbiditetni fenomen učestaliji u populaciji psihijatrijskih pacijenata nego što se uobičajeno misli. Navedene činjenice posebno impliciraju buduća istraživanja ovog problema u našoj zemlji, jer su dostupni podaci oskudni.

**Ključne reči:** dualna dijagnoza, psihoaktivne supstance, psihijatrija, poremećaj

drugog mentalnog poremećaja mnogo prisutnija nego što se uobičajeno misli, jer pacijenti najčešće traže psihijatrijski savet, ne otkrivajući i ne navodeći spontano svoje probleme vezane za konzumiranje alkohola [1, 2]. Lečenje pacijenata sa dualnom dijagnozom je utoliko složenije, jer se često javlja značajno pogoršanje u socijalnom funkcionisanju. Ovi pacijenti i češće pate od somatskih

zdravstvenih poremećaja i imaju teškoće u porodičnim odnosima, podaci takođe ukazuju da ne održavaju stabilnu finansijsku situaciju i da neretko imaju sukobe sa zakonom [3]. Stopa dualne dijagnoze kod beskućnika se kreće od 10% do 20% [4].

Grupa pacijenata sa dvojnomo dijagnozom je izuzetno heterogena. Komorbiditet i uzajamna interakcija psihijatrijskih poremećaja i zloupotrebe psihoaktivnih supstanci često se komplikuje i dodatnim prisustvom somatske bolesti, što dovodi do usložnjavanja dijagnostičkih i terapijskih problema, a često ima i značajne pravne implikacije [5]. Dakle, nalazi mogu varirati u zavisnosti od faktora kao što su tip psihijatrijskog i/ili organskog poremećaja i vrsta supstance, zbog čega je potrebno napraviti razliku da li su klinički simptomi primarni, nezavisna ili izazvani supstancama, tj. prolazni i tako ih lečiti. Zapažaju se različite relacije kad je u pitanju komorbiditet psihijatrijskog i poremećaja bolesti zavisnosti:

- primarni psihijatrijski poremećaj može izazvati zloupotrebu PAS i razvoj bolesti zavisnosti;
- zloupotreba supstanci i zavisnost može biti faktor rizika za drugi psihijatrijski poremećaj;
- upotreba i konzumiranje supstanci može biti način samomedikacije simptoma paralelnog psihijatrijskog poremećaja, što dalje može dovesti do zloupotrebe i pojave bolesti zavisnosti kao posledice;
- apstinencija od PAS može precipitirati i indukovati pojavu drugih psihijatrijskih problema;

- zavisnosti od PAS i drugi psihijatrijski poremećaji mogu se razviti i postojati samostalno i nezavisno jedni od drugih;

Postojanje specifične vremenske relacije između korišćenja (ili isključenja) lekova i simptoma promene raspoloženja može biti od značaja da se formuliše dualna dijagnostička kategorija [6,7]. Supstance sa psihomimetskim karakteristikama kao što su kokain, amfetamini, halucinogeni i kanabis, široko su rasprostranjeni, a njihova upotreba ili zloupotreba može provocirati i dovesti do psihotične reakcije nalik primarnim psihotičnim poremećajima, ili pak manifestacije do tada latentne shizofrenije. Nedavna eskalacija upotrebe metamfetamina širom sveta i povezanost sa pojavom psihotičnih simptoma kod redovnih korisnika, izaziva zabrinutost. Zavisnost od (i isključenje iz terapije) sedativnih hipnotika, mogu imati ozbiljne medicinske posledice, kao i nagli prekid uzimanja alkohola, kada postoji rizik od psihoze, ali i epi napada, ukoliko se ne obavlja pod medicinskim nadzorom [7,8]. Neke studije pokazuju da su alkohol, antidepresivi, benzodiazepini i kokain povezani sa agresivnim ponašanjem. Dostupni podaci govore da je agresija kao neželjena reakcija upotrebe kanabisa retka, i javlja se u većini slučajeva u interakciji sa drugim lekovima i kod predisponiranih osoba.

### **Komorbiditet bipolarnog afektivnog poremećaja i bolesti zavisnosti**

Pacijenti sa dvojnomo dijagnozama predstavljaju kliničku subpopulaciju od posebnog interesa, jer je bipolarni afektivni poremećaj visoko komorbiditetan

sa bolestima zavisnosti [9,10], a prolongirana intenzivna zloupotreba alkohola i drugih supstanci je udružena sa trajnim neurokognitivnim i moždanim abnormalnostima i promenama [11]. Svakako, ovo važno pitanje zahteva i nameće potrebu za daljim istraživanjem.

Nekoliko velikih i dobro dizajniranih studija je konzistentno po pitanju visoke stope koegzistiranja zloupotrebe PAS i bipolarnog poremećaja [12-16]. Nekoliko manjih studija je takođe dodalo slične epidemiološke podatke na ovu temu [17-19].

U bipolarnom spektru, pouzdano je dokazano da bipolarni tip I ima veću stopu komorbiditeta sa zloupotrebom PAS nego bipolarni tipa II, bipolarni NOS, i ciklotimični poremećaj [12-17, 20]. Na osnovu više velikih prethodnih studija može se proceniti da bipolarni I pacijenti imaju bar 40% doživotnu prevalencu zavisnosti od alkohola i drugih supstanci (dok bipolarni II pacijenti koji imaju najmanje 20%) [12-17, 20]. Najveća stopa bolesti zavisnosti pronađena je kod ratnih veterana, i to 61,9% prevalencije zavisnosti od alkohola [17]. Alkohol i kanabis su supstance koje su najčešće zloupotrebljavane, zatim kokain, pa opiodi [12-14], što možda odražava stepen opšte dostupnosti ovih jedinjenja, a ne specifičan izbor prema dijagnozi.

### Alkohol, kanabis i psihijatrijski poremećaji

Zanimljive nalaze imamo u eminentnoj publikaciji iz 2013. godine [21], u kojoj je ispitana stopa zloupotrebe PAS kod pacijenata obolelih od teških psihijatrijskih oboljenja (shizofrenije, bipolarnog

poremećaja i teške depresije) neposredno pre hospitalizacije zbog osnovnog oboljenja, i praćena godinu dana nakon otpusta, u intervalima od 10 nedelja. Pacijenti su pre prijema koristili alkohol (67,0%) i kanabis (30,0%) češće nego druge supstance, a oni iz depresivnog i shizofrenog spektra koristili su heroin više nego osobe sa bipolarnim poremećajem. Posle hospitalizacije, procenat pacijenata koji koriste alkohol i kanabis je smanjen, ali je varirao prema dijagnozi i polu. Zloupotreba kanabisa smanjena je više u depresivnom i shizofrenom spektru, u poređenju sa bipolarnim, dok muškarci više koriste alkohol i kanabis nego žene [21].

Pažnju privlači i studija objavljena u *British Journal of Psychiatry* 2010., koja je imala cilj da ispita uticaj kanabisa na psihotičnu simptomatologiju i raspoloženje kod pacijenata sa psihozom i u zdravoj kontrolnoj grupi [22]. Heterogenost nalaza tumači se činjenicom da se pojedinci veoma razlikuju u stepenu njihove (pre)osetljivosti na tetrahidrokanabinol (THC), gde su pacijenti iz shizofrenog spektra svakako vulnerabilniji u odnosu na zdrave kontrole [23]. Epidemiološka istraživanja su do sada identifikovala nekoliko faktora koji koparticipiraju sa THC-om u izazivanju psihoze, [24], kao što su ipak prethodno postojeći psihotični simptomi, izloženost traumi u detinjstvu [25,26] i funkcionalni polimorfizam katehol-O-metiltransferaza gena [27,28], što donekle ukazuje na nešto manji udeo efekta kanabisa na pojavu psihoze. Rezultati ove studije [22] dalje podržavaju ideju o interakciji gena i životne sredine, kao osnove za relaciju kanabis-psihoza, pokazujući da su pojedinci sa povećanim

rizikom za psihozu (kao što su pacijenti), osetljiviji na THC i kad je u pitanju indukovanje psihoze i promena/pojačavanje raspoloženja.

### **Najnovija istraživanja komorbiditeta bolesti adikcije i drugih psihijatrijskih oboljenja**

Nedavna velika nacionalna studija zavisnosti od alkohola u SAD, publikovana u avgustu 2015., u prestižnom *JAMA Psychiatry*, pokazala je značajnu udruženoost između zloupotrebe alkohola i drugih supstanci, zatim sa teškim depresivnim i bipolarnim poremećajem tipa I, kao i antisocijalnim i graničnim poremećajem ličnosti, na svim nivoima težine zavisnosti od alkohola. Povezanost između alkoholizma i paničnog poremećaja, specifične fobije, i generalizovanog anksioznog poremećaja bila je daleko manja [29].

Takođe, istraživanje komorbiditeta alkoholizma i bipolarnog poremećaja, iz maja 2015., ukazuje da je zloupotreba alkohola povezana sa značajno povećanim rizikom od depresivnih recidiva u bipolarnom afektivnom poremećaju tipa I, kao i da stepen ovog rizika nije bio modulisan lekovima [30].

Skoro istovremeno, u aprilu 2015., objavljena je u *Journal of affective disorders*, koji spada u vodeće svetske časopise kad je u pitanju tematika afektivnih poremećaja, studija oksidativnog stresa kao rezultata upotrebe alkohola i duvana kod mladih pacijenata obolelih od bipolarnog poremećaja. Alkohol i duvan su razmatrani kao "otežavajući faktori" za neuroprogresiju u bipolarnom poremećaju (BP), ali je uticaj ovih supstanci na ba-zičnu neurobiologiju ograničen. Oksida-

tivni stres je ključni cilj za istraživanja neuroprogresije u BP, i u skladu sa ovim modelom, prethodne studije preseka su pokazale da je rizična upotreba alkohola i duvana u BP povezana sa povećanim oksidativnim stresom, ispitivano putem in vivo glutaciona (GSH) i mereno protonskom magnetnom rezonantnom spektroskopijom u prednjem cingularnom korteksu. Promena u potrošnji alkohola, zatim duvana, kao i godine starosti, bili su značajni prediktori promena u koncentraciji GSH. Ova studija pruža dokaz da je korekcija rizičnih obrazaca za piće i duvan u ranoj fazi BP, povezana sa poboljšanjima u sferi antioksidativnog kapaciteta, a samim tim to mogu da budu specifični ciljevi za ranu intervenciju i prevenciju neuroprogresije u bipolarnom poremećaju [31].

### **Zaključak**

Podaci iz navedenih istraživanja nedvosmisleno potvrđuju visoku stopu komorbiditeta mentalnih poremećaja i zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, dakle upozoravaju da je prisustvo dualne dijagnoze neretko potcenjeno. Ovo obavezuje na konzistentna buduća istraživanja ovog dijagnostičkog entiteta, sa ciljem da se najpre unapredi dijagnostikovanje, a zatim i formulišu što adekvatnije integrativne terapijske strategije i algoritmi, te odrede prioritete u lečenju pacijenata kod kojih paralelno koegzistiraju dva složena oboljenja. Konkretno, ne postoje dostupni podaci o realizovanim studijama značajnijeg obima u našoj zemlji na ovu temu, što dodatno implicira angažman domaćih institucija, kao i stručnog i naučnog korpusa, posebno u domenu bolesti zavisnosti.

# DUAL DIAGNOSIS – MENTAL DISORDERS VS. SUBSTANCES ABUSE

Sreten Vićentić<sup>1</sup>  
Ivan Dimitrijević<sup>1,2</sup>

- 1 Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- 2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Summary

In recent years, research attention is increased toward entity formulated as „dual diagnosis“, which is an example of comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders. The research focuses especially on relations between severe psychiatric disorders (schizophrenia, bipolar disorder and severe depressive states) with parallel present substance abuse, because of their mutual interaction, which significantly complicates the question of an adequate therapeutic treatment. Data of various eminent studies, particularly of the most recent, published in 2015, based on neurobiological methods, although showing a certain degree of heterogeneity, agreed that often the etio-pathogenetic mechanisms of both diseases overlap, and often potentiate each other, as well as that unavoidable individual differences and predispositions exist. Also, it has been shown that this comorbid phenomenon is more common in a population of psychiatric patients than is commonly thought. These facts imply to, in particular future research on this problem in our country, because the available data are scarce.

**Keywords:** dual diagnosis, psychoactive substances, psychiatry, disorder

## Literatura:

1. Anthenelli RM. A basic clinical approach to diagnosis in patients with comorbid psychiatric and substance use disorders. In: Miller NS. ed. Principles and practice of addictions in psychiatry. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1997. p. 119–26.
2. Helzer JE, Pryzbeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J. Stud. Alcohol.* 1988; 49(3): 219–24.
3. Department of Health. Mental Health Policy Implementation Guide: Dual diagnosis good practice. London: Crown Copyright; 2002.
4. Tessler RC, Dennis DL. A synthesis of NIMH-funded research concerning persons who are homeless and mentally ill. Rockville: National Institute of Mental Health; 1989.
5. Palijan TZ, Muzini L, Radeljak S. Psychiatric comorbidity in forensic psychiatry. *Psychiatr Danub* 2009; 21: 429–36.
6. Mendoza R, Miller BL, Mena I. Emergency room evaluation of cocaine-associated neuropsychiatric disorders. *Recent Dev Alcohol* 1992; 10: 73–87.
7. Lejoyeux M, Mouradi, Ades J. Psychiatric disorders induced by drug dependence other than alcohol. *Encephale* 2000; 26: 21–7.
8. Fiorentini A, Volonteri LS, Dragogna F, Rovera C, Maffini M, Mauri MC, Altamura CA. Substance-induced psychoses: a critical review of the literature. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4: 228–40.
9. Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2:29.
10. Schoepf D, Heun R. Bipolar disorder and comorbidity: increased prevalence and increased relevance of comorbidity for hospital-based mortality during a 12.5-year observation period in general hospital admissions. *J Affect Disord* 2014; 169: 170–8.
11. Cunningham JA, McCambridge J. Is alcohol dependence best viewed as a chronic relapsing disorder? *Addiction* 2012;107: 6–12.
12. Regier D, Farmer M, Rae D, Locke B, Keith S, Judd L, Goodwin F. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association* 1990; 264(19):2511–8.
13. Cassidy F, Ahearn E, Carrol B. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 200; 3:181–8.
14. McElroy S, Altshuler L, Suppes T et al. Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158(3):420–6.
15. Strakowski S, Keck P, McElroy S et al. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Archives of General Psychiatry* 1998; 55(1):49–55.
16. Baethge C, Baldessarini R, Khalsa H, Hennen J, Salvatore P, Tohen M. Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162(5):1008–10.
17. Bauer M, Altshuler L, Evans D, Beresford T, Williford W, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2005; 85(3):301–15.
18. Kilbourne A, Bauer M, Pincus H, Williford W, Kirk G, Beresford T. Clinical, psychosocial, and treatment differences in minority patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2005; 7:89–97.
19. Kupka R, Luckenbaugh D, Post R et al. Comparison of Rapid-Cycling and Non-Rapid-Cycling Bipolar Disorder Based on

- Prospective Mood Ratings in 539 Outpatients. *The American Journal of Psychiatry* 2005; 162:1273–80.
20. Chengappa K, Gershon L, Kupfer D. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disorders* 2000; 2:191–5.
  21. Bahorik AL, Newhill CE, Eack SM: Characterizing the Longitudinal Patterns of Substance Use Among Individuals Diagnosed with Serious Mental Illness after Psychiatric Hospitalization. *Addiction* 2013; 108(7):1259–69.
  22. Henquet C, van Os J, Rebecca Kuepper R et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *The British Journal of Psychiatry*, May 2010; 196(6): 447–53.
  23. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull* 2008; 34: 1111–21.
  24. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 110–7.
  25. Houston JE, Murphy J, Adamson G, Stringer M, Shevlin M. Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis: testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr Bull* 2008; 34: 580–5.
  26. Harley M, Kelleher I, Clarke M et al. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol Med* 2009; 9: 1–8.
  27. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1117–27.
  28. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L et al. An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val(158)Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2748–57.
  29. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*, 2015 Aug;72(8):757–66.
  30. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*, 2015 May; doi:10.1177/0004867415585855 [epub ahead of print].
  31. Chitty KM, Lagopoulos J, Hickie IB, Hermens DF. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study investigating oxidative stress as a result of alcohol and tobacco use in youth with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2015 Apr;175:481–7.

---

Sreten VIĆENTIĆ,  
 Clinic for Psychiatry  
 Clinical Center of Serbia  
 Pasterova 2, Belgrade 11000, Serbia;  
 E-mail: sretenvicentic@gmail.com

# BIPOLARNI POREMEĆAJ I TRUDNOĆA – TERAPIJSKE DILEME

Vesna Randić Avakumović

UDK: 616.895.1:615.851:618.3

Klinika za psihijatriju Klinički centar  
Srbije, Beograd, Srbija

## Kratak sadržaj

Zbog etičkih ograničenja, postoji mali broj dostupnih podataka o upotrebi psihotropnih lekova tokom trudnoće. U trudnoći i posle porođaja pacijentkinje sa psihijatrijskim poremećajima imaju visok rizik za pojavu recidiva i pogoršanja simptoma osnovnog poremećaja. Tretman bipolarnog poremećaja u toku trudnoće predstavlja jedinstven skup dilema, i jedan od nazahtevnijih kliničkih poduhvata. Rizici nelečenih epizoda bipolarnog poremećaja tokom trudnoće su prevremeni porođaj, povišen nivo hormona stresa ploda, niža telesna težina i promene u neurobihejvioralnoj funkciji deteta. U slučaju bipolarnog poremećaja, trudnoća je istorijski bila smatrana zaštitinim faktorom, kao i da poboljšava klinički tok bolesti. Međutim, nedavne studije su pokazale da relaps tokom trudnoće može dostići 50 %. Novije prospektivne studije ukazuju da 70,7% pacijentkinja sa bipolarnim poremećajem tip I ili II su imale najmanje jednu epizodu destabilizacije raspoloženja tokom trudnoće, a rizik od recidiva se povećava ako se prestane sa uzimanjem medikamena-ta, a samo 5,5 % pacijentkinja dobije odgovarajuću farmakoterapiju. Potencijalni prediktori recidiva su nagla obustavastabilizatora raspoloženja, bipolarni poremećaj II, rani početak, neplanirane trudnoće, više recidiva godišnje, korišćenje antikonvulziva umesto Litijuma. Ovaj rad ima za cilj (1) da ukaže na dileme sa kojima se suočavamo u lečenju bipolarnog poremećaja tokom trudnoće, (2) razmotri teratogene rizike povezne sa najčešće korišćenim psihotropnim lekovima koji se koriste za lečenje poremećaja, (3) i razmotri kliničke smernice za lečenje tokom trudnoće. Optimalno planiranje tretmana je od ključnog značaja, procena rizika po majku, u smislu pojave recidiva prekidanjem farmakoterapije, kao i procena potencijalnog teratogenog dejstva psihotropnih lekova.

**Ključne reči:** bipolarni poremećaj, trudnoća, psihotropni lekovi



## UVOD

Bipolarni poremećaj, je hronični, rekurentni poremećaj koji zahteva terapiju akutnih stanja, kao i terapiju održavanja, odnosno prevenciju relapsa. Uprkos terapijskim intervencijama, stopa recidiva iznosi od 40%-60% nakon prve epizode. Polovina pacijenata u prvoj godini imali su recidiv bipolarnog poremećaja, a u narednim godinama 90%.[1] Bipolarni poremećaj je sedmi vodeći uzrok invaliditeta među svim bolestima u populaciji od 15. do 44. godine. To je grupa heterogenih poremećaja, sa čestim komorbiditetom psihijatrijskih ili somatskih poremećaja, i čestim rezidualnim simptomima između epizoda, koji usložnjavaju lečenje i indirektno utiču na veću stopu recidiva i lošiju prognozu [2]. Terapijski izazov je povezan sa visokom stopom recidiva, funkcionalnog uticaja komorbiditeta, kognitivnih oštećenja između epizoda, i visoka nekomplijantnost. Različiti podtipovi bipolarnog poremećaja (bipolarni I,II, *rapid cycling*), pol pacijenta mogu uticati na varijabilnost terapijskog odgovora[3].

Izbor psihotropnih medikamenata tokom trudnoće ostaje predmet kontraverzi, uglavnom zbog nepostojanja, validnih, adekvatnih istraživanja. Aktuelno, raspoloživi podaci o primeni psihofarmaka tokom trudnoće dolaze iz nerandomizovanih, retrospektivnih, opservacionih studija, i pojedinačnih prikaza slučaja [4]. Iz očiglednih etičkih razloga, nije moguće sprovesti randomizovane placebo kontrolisane studije o bezbednosti lekova tokom trudnoće [5]. U prošlosti, efekti psihofarmakološke terapijese isključivo razmatrao u kontek-

stu njihovog rizika tokom prvog trimestra trudnoće. Aktuelno, novija saznanja ukazuju da su psihotropni lekovi štetni čak i nakon organogeneze, odnosno da intrauterino izlaganje tokom drugog i trećeg trimestra može dovesti do postnatalnih komplikacija. Shodno tome, uticaj psihotropnih lekova na fetus i novorođenče se definiše kao potencijalni rizik za organogenezu, odnosno teratogeni rizik[5] (rizik od urođenih fizičkih deformiteta preko bazne stope od 2,0-2,5%)

Primena psihotropnih lekova tokom trudnoće indukuje potencijalne rizike za majku i dete [5]

- Kongenitalne malformacije (strukturna teratogenost)
- Perinatalne komplikacije (fizičke i bihevioralne simptome ubrzo nakon rođenja)
- Postnatalne bihevioralne posledice (bihevioralna toksičnost)
- Gestacione komplikacije

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), "Kongenitalne anomalije", takođe poznate kao urođena mana, su strukturne ili funkcionalne abnormalnosti, uključujući metaboličke poremećaje, koji su prisutni od rođenja. Kongenitalne anomalije su raznolika grupa poremećaja prenatalnog porekla koje mogu biti izazvane nedostatkom jednog gena, posledica hromozomskih poremećaja, nasledstva, teratogenogefekta životne sredine i mikroelemenata" [6].

*US Food and Drug Administration* (FDA) prema riziku, na osnovu podataka dobijenih iz humanih i animalnih studija, [7,8], klasifikuje lekove koji se primenjuju u trudnoći u 5 kategorija rizika (A, B, C, D, i Ks). Lekovi u katego-

riji "A" smatraju se bezbednim za upotrebu tokom trudnoće. Lekovi u kategoriji Ks su kontraindikovani u trudnoći. Lekovi u kategorijama od "B" do "D" smatra se da imaju rizike, koji su najveći u kategoriji "D". Većina antipsihotika su klasifikovani u kategoriji "C" od strane US FDA ("rizik se ne može adekvatno isključiti. Istraživanjau animalnim studijama pokazale su negativaneterogene efekate., ali ne postoje adekvatne humane studije"). Zbog ograničenog iskustva primeneantipsihotika u trudnoć,treba ih, koristiti kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik u odnosu na fetus.Stabilizatori raspoloženja kao što su litijum, valproat i karbamazepin su klasifikovani u kategoriji "D". [7,8] Važno je znati da ova klasifikacija nije adekvatna za donošenje svih odluka i psihijatri moraju da se oslanjaju na druge izvore informacija kada se preporučuje korišćenje psihotropnih lekova tokom trudnoće. [9,10]

Istraživanja su pokazala da pacijentkinjesa bipolarnim poremećajem imaju visok rizikza recidive tokom trudnoće [11] i ranom pospartalnom periodu [11,12].Imajući u vidu činjenicu da se poremećaj javlja u ranim 20-tim godinama, postoji visok rizik tokom čitavog reproduktivnog perioda. Kontraverzno je pitanje da li se bipolarni poremećaj poboljšava odnosno stabilizuje tokom trudnoće. U slučaju bipolarnog poremećaja, trudnoća je bila istorijski smatrana zaštitinim faktorom, kao i da poboljšava klinički tok bolesti. Međutim, nedavne studije su pokazale da relaps tokom trudnoće može dostići 50% [13]. U prospektivnoj studiji, utvrđeno je da pacijentkinje koje su obustavile stabilizatore

raspoloženja proveli su oko 40% vremena trudnoće u epizodama destabilizacije, u odnosu na 8,8% vremena provedenog od strane pacijentkinja koje su nastavili stabilizator raspoloženja [13]. Novije prospektivne studije ukazuju da 70,7% pacijentkinja sa bipolarnim poremećajem tip I ili II su imale najmanje jednu epizodu destabilizacije raspoloženja tokom trudnoće, a rizik za recidive se povećava ako se prestane sa uzimanjem medikamena, a samo 5,5% pacijentkinja dobije odgovarajuću farmakoterapiju[14]. Potencijalni prediktori recidiva su nagla obustava stabilizatora raspoloženja, bipolarni poremećaj II, rani početak poremećaja, neplanirane trudnoće, više recidiva godišnje, korišćenje antikonvulziva umesto Litijuma [14].

Što se tiče perioda posle porođaja, studije rizika ukazuju da je kod 40-70% netretiranih pacijentkinja može doći do postporođajne epizode [15] Takođe je poznato da je rizik postpartalnog relapsa visok , ako se prekine profilaktičko lečenje [15].

## TERAPIJSKE DILEME

Stopa nataliteta među pacijentkinjama sa dijagnozom bipolarnog poremećaja je u porastu poslednju deceniju, što koincidira sa povećanim propisivanjem antipsihotika druge generacije. Osim, risperidona, za razliku od antipsihotika prve generacije, antipsihotici druge generacije ne indukuju hiperprolaktinemiju, što je možda doprinelo poboljšanju fertiliteta u ovoj poulaciji pacijenta. Antipsihotici druge generacije činili su 0% propisivanih antipsihotika početkom

90-tih godina prošlog veka, povećavajući se do 78% propisivanih antipsihotika u 2005.g. [16]. Američka studija populacije zasnovana 585.615 porođaja od 2001.godine do 2007.godine, pokazala je 2,5 puta veću upotrebu antipsihotika druge generacije među trudnicama [17]. Depresija je najčešća indikacija u trudnoći (63%), bipolarni poremećaj (43%) i osatale psihoze 13% [18] Ovo se može objasniti proširenjem indikacija, promenama u pristupu lečenja, intenzitetu i dužini trajanja tretmana. Upotreba antipsihotika druge generacije naglo je porasla tokom protekle decenije, a znatan procenat pacijenata su žene u reproduktivnom periodu.[16]

Raskorak između povećanog propisivanja antipsihotika druge generacije u trudnoći sa jedne strane i nedovoljno podataka o reproduktivnoj bezbednosti sa druge strane predstavlja veliki problem.

Izbor antipsihotičnim tretman tokom trudnoće ostaje predmet kontroverzi, uglavnom zbog nedostatka validnih podataka koji bi omogućili procenu rizika [19]. U Velikoj Britaniji, smernice ukazuju da bi u trudnoći trebalo propisivati antipsihotik druge generacije (SGA) pre nego antipsihotik prve generacije (FGA), kao što je haloperidol ili hlorpromazin [20]. Britansko udruženje za psihofarmakologiju (The British Association for Psychopharmacology) predlaže monoterapiji i najmanju moguću dozu bez ikakvih preferencija za FGA ili SGA. Olanzapina ili klopazina treba izbegavati ukoliko postoji rizik za gestacijski dijabetes [ 21]

## AŽURIRANI I SISTEMATSKI PREGLED STUDIJA FOKUSIRAN NA ISTRAŽIVANJE BEZBEDNOSTI I EFIKASNOSTI PSIHOTROPNIH MEDIKAMENATA U LEČENJU BIPOLARNOG POREMEĆAJA TOKOM TRUDNOĆE

### Antipsihotici

Realizovano je istraživanje sa ciljem pružanja trenutno raspoloživih podataka o bezbednosti primene antipsihotika druge generacije u prvom trimestru trudnoće u skladu sa smernicama PRISMA (PRISMA statement. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; 2014. last accessed on 27 May 2014),[22] u odnosu na teratogeni rizik za četiri najčešće propisivana antipsihotika druge generacije: olanzapin, kvetiapin, risperidon i aripiprazol.

### Olanzapin

Olanzapin kao i većina antipsihotika druge generacije svrstana je u kategoriju "C" (FDA). Animalne studije nisu otkrile nikakve dokaze o teratogenosti olanzapina uprkos korišćenju viših doza od onih koje se koriste kliničkičkoj praksi[7,8]. Osam studija iznosi podatke o primeni olanzapin tokom prvog trimestra trudnoće. Tri studije ne evidentiraju malformacije kod 35 trudnoća [23-25]. Preostalih pet prijavilo je 36 malformacija među 841 trudnoće [26-30]. Švedski registar rođenja prijavio je dve malformacije među 214 trudnoće[31]. Ukratko, 1090 trudnoća su identifikovane u dostupnoj literaturi, otkrivajući da je 38 dece rođeno sa deformitetima, što doводи do stopemalformacije od 3,5%

[32]Do 31. decembra 2010. godine, procenjuje se da je više od 33 miliona pacijenata primalo olanzapin, 66% trudnoća imalo je normalan ishod. Ova stopa nataliteta može se uporediti sa opštom populacijom, koja se kreće od 61% do 64% [33]. Prevremenih porođaja je bilo 9,8% i spontanih pobačaja 9,3% što se rezultati u graničnim vrednostima kao u opštoj populaciji 12,8% [34] i 10% do 20% [34].

### *Aripiprazol*

Aripiprazol je u kategoriji "C" (FDA) što znači da postoji dokazi o teratogenom riziku, ali i koristi od primene kod trudnica može biti prihvatljiva uprkos riziku. U ispitivanjima na životinjama, aripiprazol je pokazao teratogeni potencijal i razvojnu toksičnost, u dozama od 3-10 puta većim od maksimalno preporučene humane doze [7,8]. Pet studija izveštava o primeni aripiprazola u trudnoći. Tri nisu prijavile malformacije među četiri izložene trudnoće [35,36,37]. Dve studije prijavljuju četiri malformacije u od 46 žena izloženih aripiprazolom tokom prvog trimestra [38,39]. Jedna malformacija među 31 izloženih trudnoća [40]. Ukratko, pet malformacije je registrovano kod 100 pacijentkinja, što dovodi do stope malformacije od 5,0% kod žena koje su primale aripiprazola tokom prvog trimestra [32].

### *Risperidon*

Osam studija donosi podatke o primeni risperidona u trudnoći. Od tog broja, pet studija prijavljuje da nema malformacija među 88 izloženih žena [36, 39, 40]. U poslednje tri studije pri-

javljeno je 19 malformacija u 251 slučaju primene risperidona u prvom trimestru trudnoće [41, 42, 43]. Švedski registar rođenja prijavljuje tri malformacije od 93 žena koje su primale risperidon [31]. Ukratko, 22 malformacije su videne u 432 izloženih trudnoća, što dovodi do stope malformacije od 5,1%. [32]. Nedavno, sveobuhvatan pregled sumirao je sve potencijalne i retrospektivne izveštaje o primeni risperidona u trudnoći Benefit Risk Management (a division of Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC Crizicima Benefit) [44]. Jedan broj slučajeva urođenih defekata i postnatalnih komplikacija su prijavljeni, ali u većini slučajeva bilo je istovremeno primene drugih psihotropnih lekova (od kojih su neki poznato teratogeni). [44].

### *Kvetiapin*

Rezime karakteristika leka navodi da nema teratogeni efekti na životinjama (Astra Zeneca SpA). U humanim studijama, kvetiapin ima najmanju prolaznost kroz placentu (23,8%), u poređenju sa antipsihoticima prve generacije (haloperidol) i druge generacije (risperidon i olanzapin). Većina humanih studija nije prijavila nikakve malformacije ili neonatalne komplikacije nakon primene kvetiapina u trudnoći [45,46,47]. Mekena, et al., [48] autori nisu prijavili nikakve konkretne kongenitalne anomalije u vezi sa kvetiapienom, oni su zaključili da je u poređenju sa kontrolnom grupom žena izloženih neteratogenim agensima, kvetiapin nije povezan sa povećanjem teratogenog rizika. Međutim, jedno od ograničenja ove studije je bio njen mali uzorak stoga, ovaj nalaz zah-

teva velike, perspektivne potvrde [48]. Devet studija predstavlja podatke o primeni kvetiapina u trudnoći. Šest studija nije prijavilo nikakve malformacije među 58 izloženih žena [26-30,49]. Preostale tri studije su otkrile 14 prijavljenih malformacije među 305 žena izloženih u prvom trimestru [23-23]. Švedski registra rođenja prijavio je dve malformacije u 80 izloženih trudnoća [50]. Ukratko, 16 malformacija je prijavljeno u 443 izloženih trudnoća što rezultira stopi malformacije od 3,6% [32].

U prvom trimestru trudnoće primena olanzapina nije povezana sa povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija, na osnovu sigurnosnih podataka, ovo istraživanje podržava primenu olanzapina kao prvu liniju tokom prvog trimestra trudnoće [32]. Primena kvetiapina i risperidona više od dva puta povećavaju rizik, dok su podaci o aripiprazolu oskudni [32]. U nedostatku podataka iz kliničkih ispitivanja, aktuelna analiza postmarketinških istraživanja pokušava da obezbedi više informacija o bezbednoj primeni psihofarmaka tokom trudnoće. Ovi podaci zasigurno će biti predmet novih farmakoepidemioloških studija, koje će nam dati nove smernice i proširiti saznanja o ovom važnom problemu.

### *Klozapin*

Klozapin je jedina antipsihotik koji pripada kategoriji "B" FDA klasifikacije, dok su ostali antipsihotici u kategoriji "C" FDA klasifikacije. Ispitivanja na životinjama kod pacova i zečeva ne ukazuju na teratogeni efekat sa dozama približno 2-4 puta većim od humanih doza [51]. Podaci vezini za primenu klozapina

u trudnoći je dostupna je samo u obliku prikaza slučajaprijavljeno najmanje 15 normalnih porođaja [52].

### *Sertindol*

Sertindola je klasifikovan u "C" kategoriji FDA. Aktuelno ne postoje izveštaji o primeni sertindola u trudnoći. Teratogeni efekat nije detektovan u animalnim istraživanjima [53].

### *Ziprasidon*

Ziprasidon je u "C" kategoriji FDA. U ispitivanjima na životinjama, ziprasidon je pokazao razvojnu toksičnost, uključujući i teratogeni efekat [54]. U ovom trenutku, nisu dostupni podaci o primeni ziprasidona u trudnoći.

### *Haloperidol*

Haloperidol je u kategoriji "C" FDA. U ispitivanjima na životinjama, haloperidol retko indukuje malformacije fetusa. [55]. I pored toga što je dostupan od 1966. godine, zapravo bezbednost haloperidola u trudnoći je procenjena tek nedavno, u multicentričnoj, kontrolisanoj studiji [56]. Ekspozicija in utero haloperidolom dovodi do urođenih malformacija ali su stope u okviru očekivanog osnovnog rizika za opštu populaciju. Međutim, zbog male veličine uzorka i odnos između izložena i nerazvijeni subjekata, studija je imao moć detekcije od 80% da identifikuje povećanje od 2,9 puta u ukupnoj stopi od glavnih malformacija [56]. (sa 95% intervalom poverenja).

## *Litijum*

Upotreba litijuma u trudnoći povećava rizik zakardiovaskularne malformacije, kao što je Ebstein anomalija [57]. Prema procenama, ovaj rizik je 10-20 puta veći od rizika u opštoj populaciji. Važno je razumeti da je apsolutni rizik veoma mali (0,05-0,1%), i litijum se smatra najsigurnijim stabilizatorom raspoloženja tokom trudnoće [58]. Primena litijumaneposredno pred porođaj je povezano sa rizikom od "floppy baby" sindroma, koji se manifestuje mišićnom hipotonijom, kompromitovanim disanjem i cijanozom [59]. Preporučuje se prekid litijum nekoliko dana ili nedelja pre porođaja da bi se smanjio rizik od neonatalne toksičnosti. [60] U istoj studiji, više koncentracije litijuma ( $> 0.64$  mEk / L) su povezane sa znatno manjim Apgar skorom, višim stopama CNS i neuromišićnih komplikacija kod novorođenčeta i, kao posledica duže trajanje hospitalizacije. Nedavna studija, sugerišu da maksimalna preporučena doza litijuma u trudnoći, bazirana na farmakokinetском modelu, 400 mg tri puta dnevno [61]. Follow-up studija procenjuje 15 dece, koja su bila prenatalno izložena litijumu, u dobi od 3-15 godina i prijavljene su niži rezultatikoeficijenta inteligencije (IQ), iako je ukupna inteligencija u granicama normale. Međutim, nisu uočene abnormalnosti u rastu, ponašanju i opštem razvoju. [62]

## *Antikonvulzivi*

U poređenju sa litijumom, signifikantniji teratogeni rizik povezan je sa primenom antikonvulziva tokom trudnoće. Rizik za kongenitalne malformaci-

je valprota, je dva puta veća nego u opštoj populaciji [63]. Rizik odnosno potencijal za teratogenezu je u korelaciji sa visokim nivom antikonvulziva u serumu majke. [64]

## *Valproati*

Valproati su efikasni u tretmanu, ali i u prevenciji recidiva, maničnih i depresivnih epizoda bipolarnog poremećaja. Primena valproične kiseline i njenih derivata povećavaju rizik za defekt neuralne cevi u rasponu od 1.0-5.0%, što je oko 2-10 puta veće od stope u opštoj populaciji koja iznosi oko 0.5%. [65] Ovi podaci su značajni jer se formiranje neuralne cevi dešava u 1. mesecu gestacije, što je vremenski period tokom kojeg trudnoća nije ni dijagnostikovana. Prenatalna izloženost valproatima je povezana sa kardiovaskularnim malformacijama, intrauterini zastoj rasta, genitalne anomalije, hidrocefalus, defekti ekstremiteta [66] Noviji podaci ukazuju da je teratogeni rizik dozno zavisian. Naime rizik se povećava ako je doza valprota veća od 1000 mg / dan. [67] Rizik za kongenitalne malformacijemonoterapijom valproata iznosi 6.7%, što je više nego zabeleženo za karbamazepin (2,6%) i lamotrigina (2,3%) [68].

Nedavne studije izveštavaju da se kod dece koja su bila izložena valproatima prenatalno, uočavaju neurorazvojne teškoće [69,70] Još jedan razlog za zabrinutost je visok stepen pervazivnih razvojnih poremećaja na prvom mestu autizama, među decom koja su bila prenatalno izložena valproatima -monoterapijom sa apsolutnom riziku od 4,42% za poremećaj autizam spektra i 2,5% za autizam kod dece [71] Nedavni pregled

podataka takođe ukazuje povećanje rizika za deficita pažnje - hiperskinetski poremećaj (ADHD) nakon in utero ekspozicije valproatima. [72]

### *Karbamazepin*

Primena karbamazepina tokom prvog trimestra trudnoće povećava rizik za kraniofacijalne abnormalnosti, zastoje u razvoju, mikrocefaliju, i srčane abnormalnosti [73]. Nedavni podaci ukazuju da se rizik povećava ako su doze veće od 400 mg / dan. [74] Follow-up studije su pokazale da primena karbamazepina tokom trudnoće i neonatalnom periodu ne dovede do značajanih kognitivne disfunkcije u detinjstvu [75].

### *Lamotrigin*

Aktuelno se evidentira povećana upotreba lamotrigina u lečenju bipolarnog poremećaja. Podaci iz dostupnih studija ukazuju da je teratogeni rizik 2.6% (78/2974) ako se lamotrigin primenjuje u prvom trimestru trudnoće što je u normalnom opsegu u odnosu na opštu populaciju. Međutim, veća stopa urođenih defekata (12,5%) uočena je nakon kombinacije lamotrigina i valproata u prvom trimestru trudnoće [76]. Nedavni podaci pokazuju da se povećanje rizika uočava ako su doze lamotrigina bile veće od 300 mg / dan. [77]

### *Benzodiazepini*

Ako se benzodiazepine koriste u trudnoći, rizik za kongenitalne malformacije, najveći između 2 i 8 nedelje trudnoće [78].

### *Diazepam*

Upotreba visokih doza diazepama (obično veća od 30-40 mg / dan) tokom porođaja je povezan sa apstinencijalnim simptomima novorođenčeta, koji se mogu evidentirati u periodu od nekoliko dana do 3 nedelje ili čak nekoliko meseci. Upotreba diazepama tokom kasne trudnoće i porođaja je povezana sa razvojem hiperbilirubinemije novorođenčeta. [78]. Većina dokaza ukazuje da upotreba diazepama tokom trudnoće nema negativne posledice na organogenezu ukoliko se koristi u malim dozama [78].

### *Klonazepam*

Upotreba klonazepama u trudnoći može dovesti do niza kongenitalnih malformacija [78]. Međutim, važno je napomenuti da je u većini slučajeva klonazepam korišćen zajedno sa drugim antiepilepticima.

### *Lorazepam*

Lorazepam treba izbegavati tokom trudnoće u meri u kojoj je to moguće, posebno ampularnu formu lorazepama [78]. Oralni lorazepam treba koristiti tokom trudnoće samo u situacijama opasnim po život ili u slučajevima teške bolesti, kada drugi bezbedniji lekovi ne mogu da se koriste ili su neefikasni.

### *Alprazolam*

Upotreba alprazolama u trudnoći nije povezana sa povećanim teratogenim rizikom. Međutim, primena alprazolama povezana je sa nizom deformiteta, stoga bi trebalo prvenstveno ne koristiti u prvom trimestru i tokom laktacije [78].

U kliničkoj praksi, čestose suočavamo sa sledećim situacijama:

- Pacijent sa bipolarnim poremećajem koji uzimaju lekove, a želi da zatrudni
- Pacijent sa bipolarnim poremećajem već koncipiran (da / ne uzima lekove), ali simptomi su pod kontrolom-
- Pacijent sa bipolarnim poremećajem već koncipiran (da / ne uzima lekove), ali simptomi su prisutni / relaps
- Prva epizoda manije tokom trudnoće
- Prva epizoda manije tokom ranog perioda posle porođaja
- Nastavak lekova tokom laktacije.

Ne postoji jedan odgovor na sve gore navedene situacije. Svaka od ovih situacija treba da se raspravlja detaljno sa pacijentom i drugim bliskim članovima porodice.

Ako pacijentkinja sa bipolarnim poremećajem, koja uzima lekove, izražava želju da zatrudni, lekar bi trebalo da uzme u obzir istoriju bolesti, proceni bezbednost specifičnih kliničkih intervencija, koje mogu biti farmakološke ili nefarmakološke. Posebna analiza uključuje učestalost i intezitet prethodnih epizoda, prošli i sadašnji nivo funkcionisanja, sekvela, rezidualna poremećaja, dužinu epizoda stabilnosti sa i bez lekova. Analizirati prodromalne simptome koji ukazuju na predstojeći recidiv, i vreme potrebno za stabilizaciju. U procesu procene, važno je proceniti efikasnost prethodnih psihofarmaka, neželjene efekte i efekat prekida terapije. [79] Pored procene bolesti i efikasnosti sadašnjih i prošlih tretmana, treba uzeti u obzir i druge faktore rizika (npr, pušenje,

zloupotreba PAS i alkohola itd), koji mogu da doprinesu lošem perinatalnom ishodu.

Ako pacijentkinja sa bipolarnim poremećajem planira trudnoću, treba razmotriti sledeće mogućnosti:

- Isključiti terapiju pre koncepcije
- Nastaviti sa terapijom dok se trudnoća utvrdi
- Nastaviti terapiju tokom trudnoće.

Sve ove odluke će zavistiti od težine bolesti i prethodnih odgovorana farmakoterapiju. Prestanak medikamentata tokom trudnoće, može se razmatrati ako u prošlosti postoje faze sa dugim periodom remisije. Ako se razmatra mogućnost prekida psihofarmakoterapijskog tretman, neophodno je postepeno smanjivati dozu leka, uz opservaciju pacijenta. Alternativna strategija je da se nastavi sa terapijom dok se trudnoća ne utvrdi, a zatim postepeno smanjivati dozu leka. Uteroplacentalna cirkulacija nije uspostavljena sve do 2. nedelje postkoncepcije, pa je rizik za ekspoziciju fetusa minimalan. Prednosti ove strategije da se minimizira izloženost fetusa medikamentima, a u isto vreme produžava efekat psihofarmaka. [79]. Međutim, važno je zapamtiti da ova strategija može da dovede do relativno naglog prekida terapije, čime se povećava rizik za recidiv [80].

U idealnoj situaciji, trudnoću treba planirati u periodu dovoljno duge stabilne remisije. Ako je pacijent klinički stabilan treba razmotriti i proceniti mogućnost da se medikamenti obustave pre začeca [81].

Ako se na osnovu istorije i toka poremećaja, proceni da je veliki rizik za epizode destabilizacije, odnosno relapse, treba razmišljati o nastavku terapije tokom pe-



rioda koncepcije. U nekim slučajevima, terapija može da se nastavi do potvrde začeća, a onda uz titriranje doze lek isključiti, uz kontinuirani monitoring [81] Za pacijentkinje sa težim oblicima bipolarnog poremećaja, više teških epizoda, posebno sa istorijom psihotičnih simptoma i pokušajima suicida, tretman održavanja pre i tokom trudnoće može biti najsigurnija opcija. U takvoj situaciji, preporučuje se najniža efikasna doza leka, sa najmanjim teratogenim potencijalom. U takvoj situaciji, preporučuje se da se izbegne uvođenje novih medikamenata za koje imamo malo podataka ili nisu dostupni podaci o reproduktivnoj bezbednosti. [81]

Ukoliko je pacijentkinja u terapiji ima litijum, valproat ili karbamazepin precepcije, treba obustaviti terapiju tokom prvog trimestra ili uključiti antipsihotik. Važno je zapamtiti da tipični antipsihotici povećavaju nivo prolaktina i dovode do dsfunkcionalnog menstrualnih ciklusa a samim tim i negativno utiču na fertilitnost. [81]Prednost treba dati medikamentima koji manje utiču na nivo prolaktina i imaju nizak teratogeni rizik.

Ukoliko lečenje mora da se restartuje, prepuručuje se nastavak istog medikamenta koji je pokazao dobru efikasnost uz informisani pristanak pacijenta i najbližih članova porodice. Ako se evidentiraju simptomi u obliku blage do umerene depresije, prepuručuje se psihoterapijske intervencije. Međutim, ako je depresija je teška, razmotriti uviđenje antidepresiva (SSRI [ali ne paroksetin]) [82]

### Neplanirane trudnoće

Oko 50% trudnoća kod žena sa bipolarnim poremećajem je neplanirano.

U mnogim slučajevima, trudnoća je otkrivena tokom ili posle perioda rizika za organogenezu. Varijable koje se moraju uzeti u obzir prilikom pravljenja plana lečenja uključuju procenu kliničke stabilnost pacijenta, trajanje trudnoće, teratogeni potencijal medikamenata koje je pacijentkinja uzimala. Ako je završen prvi trimestar trudnoće, treba objasniti razloge za i protiv nastavka trudnoće, u zavisnosti od medikamenta, koji je pacijentkinja uzimala. Ako je više medikamenata bilo u terapiji, onda treba naglasiti dodatni rizik [83].

### Monitoring medikamenata tokom trudnoće

Ako se terapija nastavlja tokom trudnoće, neophodan je prenatalni skrining za kongenitalne malformacije. Preporučuje oko 16-18 nedelje skrining srčanih anomalija. Pored toga, upotreba folne kiseline se preporučuje pre začeća i tokom prvog trimestra za žene koje primaju antikonvulzive, iako nije poznato da li folna kiselina može da smanji rizik od defekta neuralne cevi u ambijentu antikonvulzivnih medikamenata. [84] Za pacijente koji su nastavili karbamazepinom ili okskarbazepin, preporučuje se vitamin K suplementacija (10 mg / dan oralno) u poslednjem mesecu trudnoće. Novorođenče treba da primi 1 mg vitamina K intravenski ili intramuskularno na dan i 1 dan nakon porođaja. [85]

Puerperijuma je period povećanog rizika za destabilizaciju, odnosno pojavu recidiva. Stoga, restartovanje terapije tokom postpartuma treba razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom od relapsa, jer podaci pokazuju da upotreba liti-

jum kao profilaktičko agens u postpartalnom periodu smanjuje stepen od relapsa sa skoro 50% do <10%. [86]

### Prva epizoda tokom trudnoće i puerperijuma

Ako nije završen prvi trimestar trudnoće, razmotriti uvođenje antipsihotika.[87] Tokom drugog ili trećeg trimestra, ako postoji potreba za uvođenjem stabilizatora raspoloženja, prednost treba dati litijumu, u odnosu na karbamazepin i valproat. Pacijentu i članovima najbliže porodice treba objasniti rizike terapije. Benzodiazepine, treba koristiti najkraće vreme u minimalnoj dozi.[88]

## ZAKLJUČAK

Propisivanje lekova tokom trudnoće je kompleksno pitanje, a ona uključuje procenu rizika. Naime prestanak psihofarmaka za pacijentkinje povećava rizik za destabilizaciju, što može imati negativne implikacije na tok trudnoće, pre i postnatalni period, sa druge strane imamo potencijalni rizik teratogenogenih efekata na fetus. Dakle, razumna procena rizika zahteva zajedničku odgovornost, ali konačna odluka počiva na informisanom pristanku pacijenta. Shodno tome, posebno je važno da se mentalno zdravlje žena sa bipolarnim poremećajem stabilizuje ako će uskoro postati roditelji. S obzirom na heterogenost poremećaja, neophodan je holistički multidisciplinarni pristup, koji doprinosi razvoju personalizovane medicine.

• Treba razmotriti primenu psihofarmakoterapije, relativnih rizika i efekata tokom trudnoće, odnosno kada

potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus

- Kada je planirana ili neplanirana trudnoća tokom lečenja, prioritet je nastavi prethodnu terapiju, ako se pokazala efikasnom, (najmanja terapijska doza). Trudnoće nije najbolji period za eksperimentisanje kada je efikasnosti lekova u pitanju
- Ako se evidentira prva epizoda biporanog poremećaja tokom trudnoće → prednost imaju psihofarmaci sa najnižim rizikom za kongenitalne malformacije, ali i koji je i efikasan u liziranju psihopatoloških fenomena
- Intenzivan ginekološki monitoring (tritest, redovno kliničko praćenje i ultrazvučni monitoring)
- Obezbediti strogu endokrinološku kontrolu (Hb1Ac, glikemija, holesterol i trigliceridi u serumu kontrola telesne težine, BMI) u toku terapije
- Uzeti u obzir i mogućnost smanjivanja doze medikamenata tokom poslednjeg trimestra trudnoće, kako bi se smanjio rizik za neonatalnih komplikacija, uz neophodan monitoring i procenu rizika za pojavu relapsa
- Neophodna je intenzivna saradnja ginekologa, pedijataru i neonatologa, kako bi se obezbedilo brzo dijagnostikovanje eventualne perinatalne komplikacije tokom prvih sati posle porođaja
- Preporučuje se monitoring dece, izloženih psihofarmacima in utero u cilju detekcije i dijagnostikovanja mogućih sekvela

# BIPOLAR DISORDER AND PREGNANCY – THERAPEUTIC DILEMMAS

Vesna Randić Avakumović

## Summary

Because of the ethical limits, there are little data available on the use of psychotropic medication during pregnancy. During pregnancy and after childbirth patients with psychiatric disorders have a high risk of relapse and exacerbation of symptoms of the underlying disorder. Treatment of bipolar disorder during pregnancy presents an unique set of dilemmas, and one of the most demanding clinical enterprise. Risks of not treated episodes of bipolar disorder during pregnancy include premature birth, increased levels of stress hormones fruit, lower body weight and changes in neurobehavioral function of the child. In circumstance of bipolar disorder, pregnancy was historically considered a protective factor, as well as an improvement of the clinical course of the disease. However, recent studies have shown that relapse during pregnancy may reach 50 %. Newer prospective studies indicate that 70.7 % of patients with bipolar disorder I or type II had at least one episode of destabilizing swings during pregnancy and the risk of recurrence increases if you stop taking the medication, and only 5.5% of the patients receive appropriate pharmacotherapy. Potential predictors of recurrence were abrupt suspension satb-lazarora mood, bipolar II disorder, early onset, unplanned pregnancy, the more relapses a year, the use of anticonvulsants instead of lithium. This paper aims (1) to point out to the dilemma we face in the treatment of bipolar disorder during pregnancy, (2) discuss the teratogenic risks connected with commonly used psychotropic drugs which are used to treat disorders, (3) and consider the clinical guidelines for treatment during pregnancy. Optimal planning treatment is essential, assessment of risks to the mother, in terms of relapse interrupting pharmacotherapy, as well as assessment of potential teratogenic effects of psychotropic drugs.

**Keywords:** bipolar disorder, pregnancy, psychotropic drugs

## Literatura:

1. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Recurrent affective syndromes in bipolar and unipolar mood disorders at follow-up. *Br J Psychiatry* 1995; 166:382–5.
2. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160:2099–107.
3. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1106–11.
4. Abel KM. Fetal antipsychotic exposure in a changing landscape: seeing the future. *Br J Psychiatry* 2013;202:321–3.
5. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry*. 2002;47:426–36.
6. World Health Organization. Congenital anomalies. Geneva. WHO; 2013.
7. Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: Content and format for labeling for human prescription drugs. *Fed Regist* 1979;44: 434–67.
8. Montvale NJ. Medical Economics Data Production Co; 1995.
9. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: Weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 2):18–28.
10. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002;65:153–61.
11. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002;63:284–7.
12. Jones I, Craddock N. Bipolar disorder and childbirth: The importance of recognising risk. *Br J Psychiatry* 2005;186:453–4.
13. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817–24.
14. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179–84.
15. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy the postpartum period. *Focus* 2005;3:266–79.
16. Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:4–10.
17. Toh S, Lli Q, Cheetham TC et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001–2007: a population-based study of 585,615 deliveries. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:149–57.
18. Mcgrath JJ. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull* 2006;32:195–7.
19. Abel KM. Fetal antipsychotic exposure in a changing landscape: seeing the future. *Br J Psychiatry* 2013;202:321–3.
20. Antenatal and Postnatal Mental Health. <http://www.nice.org.uk> (last accessed on 27 May 2014).
21. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25:567–620.
22. PRISMA statement. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; 2014. <http://www.prisma-statement.org> (last accessed on 27 May 2014).
23. Peng M, Gao K, Ding Y et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology* 2013;228:577–84.

24. Manakova E, Hubikova L. Antidepressant drug exposure during pregnancy. *CZTIS small prospective study. Neuro Endocrinol Lett* 2011;32(Suppl 1):53–6.
25. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:399–403.
26. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbruck F et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:453–62.
27. Mckenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444–9;
28. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:38.
29. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open* 2013;3:10.
30. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H et al. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS ONE* 2014;9:e94788.
31. Olanzapin; The Swedish Birth Registry. <http://www.janusinfo.se> (last accessed on 3 June 2014).
32. Nymand Ennis Z, Damkier P. Pregnancy Exposure to Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Aripiprazole and Risk of Congenital Malformations. *A Systematic Review. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2015; 116: 315-20.
33. Brunner E, Falk M D, Jones M, Dey K D, Chinmaya Shatapathy C. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013; 14: 38.
34. Eli Lilly and Company. Zyprexa® (olanzapine) US prescribing information.
35. Manakova E, Hubikova L. Antidepressant drug exposure during pregnancy. *CZTIS small prospective study. Neuro Endocrinol Lett* 2011;32(Suppl 1):53–6.
36. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open* 2013;3:10.
37. Yaris F, Ulku C, Kesim M et al. Psychotropic drugs in pregnancy: a case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:333–8.
38. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbruck F et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:453–62.
39. Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review. *Arch Womens Ment Health* 2009;12:53–7.
40. Aripiprazol; The Swedish Birth Registry. <http://www.janusinfo.se> (last accessed on 3 June 2014).
41. Peng M, Gao K, Ding Y et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology* 2013;228:577–84.
42. Manakova E, Hubikova L. Antidepressant drug exposure during pregnancy. *CZTIS small prospective study. Neuro Endocrinol Lett* 2011;32(Suppl 1):53–6.
43. Mckenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444–9.
44. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varrughese S, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy. *Pregnancy and neonatal outcomes. Drug Saf* 2007;30:247–64.
45. Tényi T, Nagy Á, Herold R, Fekete S. Extended release quetiapine fumarate and pregnancy. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2013;15:49–50.

46. Grover S, Madan R. Successful use of quetiapine in two successive pregnancies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:38.
47. Frayne J, Nguyen T, Kohan R, De Felice N, Rampono J. The comprehensive management of pregnant women with major mood disorders: A case study involving phenelzine, lithium, and quetiapine. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17:73–5.
48. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125(5):1224-35.
49. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA. The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 1728 patients in England. *J Psychopharmacol* 2007;21:392–9.
50. Quetiapine; The Swedish Birth Registry. [<http://www.janusinfo.se> (last accessed on 3 June 2014)].
51. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: A review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:38.
52. Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry*. 1993;150:168–9.
53. Sertindole. Supportive material. [http://www.serdolect.com/supportive\\_material/Default.aspx](http://www.serdolect.com/supportive_material/Default.aspx). Accessed June 19, 2008.
54. Geodon. Warning and precautions. [http://www.rxlist.com/cgi/generic/ziprasidone\\_wcp.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic/ziprasidone_wcp.htm). Accessed April 30, 2007.
55. Seay PH, Field WE. Toxicological studies on haloperidol. *Int J Neuropsychiatry* 1968;3 suppl:1-4.
56. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:317-22.
57. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: An update. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:410–3.
58. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994;271:146–50
59. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 6):57–64.
60. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976;54:193–7.
61. Horton S, Tuerk A, Cook D, Cook J, Dhurjati P. Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption. *Adv Bioinformatics* 2012;352:729.
62. Van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012;88:375–8.
63. Yerby MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia*. 1987;28(Suppl 3):29–36.
64. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132–8.
65. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42:119–25.
66. Jentink J, Loane MA, Dolk H et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362:2185–93.
67. Mawhinney E, Campbell J, Craig J et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21:215–8.
68. Campbell E, Kennedy F, Russell A et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: Updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029–34.
69. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643–7.

70. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, et al. Child development following in utero exposure: Levettiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011;76:383–9.
71. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309:1696–703.
72. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: A systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr* 2014;19:305–15.
73. Frey B, Schubiger G, Musy JP. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr* 1990;150:136–8.
74. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: An analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609–17.
75. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28–32.
76. Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, Wisner KL. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:1240–7.
77. Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC et al. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: Clinical implication. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:99–106.
78. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*. 2002;53:39–49.
79. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47:426–36.
80. Czeizel A, Pászay A, Pustai J, Nagy M. Aetiological monitor of congenital abnormalities: A case-control surveillance system. *Acta Paediatr Hung*. 1983;24:91–9.
81. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608–20.
82. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47:426–36.
83. Curtis V. Women are not the same as men: Specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(Suppl 1):16–24.
84. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: Preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology*. 1992;42(4 Suppl 5):149–60.
85. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding - Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:142–9.
86. Taylor CL, Stewart R, Ogden J, Broadbent M, Pasupathy D, Howard LM. The characteristics and health needs of pregnant women with schizophrenia compared with bipolar disorder and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 2015;15:88.
87. Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3):367.
88. Merrill L, Mittal L, Nicolero J, Caiozzo C, Maciejewski PK, Miller LJ. Screening for bipolar disorder during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2015; *in press*

---

Vesna RANĐIĆ AVAKUMOVIĆ  
 Klinika za psihijatriju  
 Klinički centar Srbije  
 Pasterova 2, 11000 Beograd  
 E-mail: vesnarandjic@gmail.com



## 43. EDUKATIVNI SIMPOZIJUM KLINIKE ZA PSIHIJATRIJU KCS

U saradnji sa



Udruženjem psihijatara Srbije

# BIPOLARNI SPEKTAR – IZAZOVI I PERSPEKTIVE

Hotel Metropol Palace

12-13. novembar 2015.

Beograd



Poštovane kolege, cenjeni saradnici, dragi prijatelji,

Veliko nam je zadovoljstvo i čast da Vas pozovemo na četrdeset i treći Edukativni simpozijum Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, sa međunarodnim učesćem, a u saradnji i pod pokroviteljstvom Udruženja psihijatara Srbije. Tema ovogodišnjeg Edukativnog simpozijuma je:

### **“ Bipolarni spektar – izazovi i perspektive”**

Ovogodišnji Simpozijum posvetićemo savremenim izazovima i perspektivama u okviru bipolarnog spektra. Bipolarni spektar obuhvata široku grupu teških duševnih oboljenja i jedan je od važnih uzroka opšteg invaliditeta, koji u poslednjoj deceniji razvoja savremene psihijatrije privlači sve više kliničke, istraživačke i farmakološke pažnje. Zajednički spektar simptoma bipolarnog poremećaja i njemu sličnih psihijatrijskih poremećaja zahteva višedimenzionalni, zajednički dijagnostički i terapijski pristup, ali i edukativnu i istraživačku perspektivu.

Istaknuti stručnjaci iz Evrope, Amerike i naše zemlje, koji se bave ovom temom, pozvani su da uzmu učešće na našem Simpozijumu. Nadamo se da će naš tradicionalni edukativni skup u novembru biti dobra prilika da psihijatri, psiholozi, socijalni radnici, lekari na specijalizaciji i svi ostali uključeni u zaštitu mentalnog zdravlja razmene ideje i veštine iz naše struke koja je uvek prepuna izazova i otvorenih pitanja.

Simpozijum je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije broj A-1-2012/15 sa petnaest (15) KME bodova za predavače, devet (9) KME bodova za pasivno učešće i jedanaest (11) bodova za poster prezentaciju. Takođe, tokom Simpozijuma ćete imaćete priliku da popunite I test koji ce nositi dodatne KME bodove (11 KME bodova za organizatore testa I 6 KME bodova za učesnike), a test je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije broj A-1-2018/15. Radionica koja je predvidjena za mlade psihijatere I specijalizante psihijatrije je akreditovana od strane Zdravstvenog saveta Srbije broj A-1-2001/15 I za učesnike nosi tri (3) KME boda, a za predavače šest (6) KME bodova.

Dobro došli.

Srdačan pozdrav,

Prof. Dr Aleksandar Damjanović  
Predsednik Naučnog odbora

Doc. Dr Maja Ivković  
Predsednik Organizacionog odbora

**THE BIPOLAR SPECTRUM:  
“DOES DSM-5 GIVE THE FINAL ANSWER?”**

**Hans Jürgen-Möller**

Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

In DSM-5 bipolar disorders appear for the first time in a separate chapter, not anymore under the more general chapter of affective disorders. This change recognizes the spectrum of bipolar disorders as a separate entity with unique features compared to other types of affective disorders like major depressive disorder. Against original intentions, the bipolar disorder spectrum is also separated from the schizophrenia disorder spectrum, thus not following the concept of a psychotic spectrum disorder.

Some of the definitions of mania, hypomania, bipolar depression and other subtypes were changed. Remarkable is especially the introduction of a bipolarity specifier, which helps to identify bipolarity ingredients in depression and mania and giving also the basis for the diagnosis of mixed states. The introduction of this bipolarity specifier leads probably to an increase of the prevalence of the bipolar spectrum disorders, especially bipolar depression. ICD-11 will follow several of these alterations, but not all.

From a research oriented perspective especially research institutions like the NIMH have a critical position against DSM-5 and suggest the Research Domain Criteria as a better approach for biological research in psychiatry. However, also this approach has its own restrictions in the current situation especially from a clinical viewpoint.

The changes introduced by DSM-5, and probably also by ICD-11, will have an impact on the psychopharmacological treatment of bipolar disorders. However, so far, the real consequences are not fully understood. Especially there will be an increase of bipolar depression diagnoses as well as mixed states diagnoses, with psychopharmacological consequences on the treatment. New editions of treatment guidelines have to consider this development and try to find a respective evidence based approach. Currently new CINP guidelines for the treatment of bipolar disorder are under development, which try to consider among others all the subtypes of bipolar disorders. Some details of the respective CINP guidelines, of which the speaker is Co-author, will be presented to underline the future treatment tendencies.

# THYROID HORMONES IN BIPOLAR DISORDER: OF SYNERGY AND SIGNIFICANCE IN THE ADULT BRAIN

---

Michael Bauer

Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Carl Gustav Carus,  
Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Thyroid hormones play a critical role in the metabolic activity of the adult brain, and neuropsychiatric manifestations of thyroid disease have long been recognized. However, it is only recently that methodology such as functional neuroimaging has been available to facilitate investigation of thyroid hormone metabolism. While the role of thyroid hormones in the adult brain is not yet specified, it is clear that without optimal thyroid function, mood disturbance, cognitive impairment and other psychiatric symptoms, e.g. rapid cycling can emerge. Additionally, laboratory measurements of peripheral thyroid function may not adequately characterize central thyroid metabolism. In this talk the relation between thyroid hormone and neuropsychiatric symptoms in patients with primary thyroid disease and mood disorders will be presented. Implications for the use of thyroid hormone in the treatment of bipolar disorder and for future research on treatment strategies in acute and maintenance phase will be discussed.

Specifically, using positron emission tomography (PET) with [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG), we previously showed in a study of bipolar depressed patients that cerebral metabolism decreased after 7-week open-label treatment with supraphysiological doses of levothyroxine (L-T4) in a network of the anterior limbic brain structures (striatum, amygdala, hippocampus, thalamus, subgenual cingulate, cerebellar vermis), with the reductions within amygdala, hippocampus and striatum significantly correlated with clinical gains (reduced HAMD scores) (Bauer et al. 2005). We now report findings from a new sample of 25 patients in a randomized, controlled trial (6-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study) assessing efficacy of L-T4 (300 mcg/d, fixed dose) adjunctive to continuing treatment with mood stabilizer and/or antidepressant medication for patients with bipolar disorder currently depressed (Bauer et al. 2015). Regional brain activity was assessed with PET and [<sup>18</sup>F]-FDG in patients before (Scan 1) and after (Scan 2) treatment. The primary biological measures were relative regional activity (with relative brain radioactivity taken as a surrogate index of glucose metabolism) in pre-selected (from our previous study, see above and reference) brain regions. Treatment-associated changes in regional activity (relative to global activity) were tested against clinical response using statistical parametric mapping. The findings provide evidence that administration of supraphysiologic thyroid hormone improves depressive symptoms in patients with bipolar disorder by modulating function in components of the anterior limbic network.

# LIPID PROFILE AND METABOLIC SYNDROME IN MOOD DISORDERS: A GENDER SPECIFIC APPROACH FOR A BETTER CARE

Ayşegül Özerdem

Department of Psychiatry, Dokuz Eylul University, Narlidere, Izmir, Turkey

Neuroendocrine systems are pivotal for both reproductive function and mood disorders. Stress activates HPA axis leading to increased cortisol in humans. Glucocorticoids induce changes in the energy storage, and in the carbohydrate and lipid metabolism. Animal data shows an important interaction between stress and estrogen, indicating that hormonal status can cause changes in the stress response. Lipid profile differs between females and males during the course of bipolar disorder (BD) and unipolar depression (UD), showing changes between depressive and euthymic states. Clinical data shows higher rates of metabolic syndrome in young males compared to young females with BD. However, obesity is known to be more prevalent among female compared to male patients. Present knowledge about the impact of the pathophysiology of illness on the reproductive hormones (i.e. by modulation of HPA/HPG axis) versus the effect of medications and the course of illness needs further elucidation.

During this session, HPA axis dysfunction in BD and UD will be revisited by discussing data on lipid profile and metabolic syndrome in female versus male patients with mood disorders in comparison to population based normal controls. A potential relationship between metabolic parameters and neurocognitive function in bipolar disorder will also be discussed.

## KLINIČKI POGLED NA FARMAKOGENETIKU BIPOLARNOG POREMEĆAJA

Dalibor Karlović

Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Serotonin (5-HT) regulira važne biološke i psihološke procese, uključujući i raspoloženje, a može biti povezan i s razvojem psihijatrijskih poremećaja. Identifikacija gena odgovornih za predispoziciju, razvoj i farmakološki odgovora raznih psihijatrijskih poremećaja je važan za napredak našeg razumijevanja njihove temeljne neurobiologije. Farmakogenetske analize načelno bi mogli podjeliti na one koje su farmakokinetičke razine (kao što je određivanje CYP polimorfizacija)

ma) i one na farmakodinamskoj razini (kao što je određivanje polimorfizma receptora ili transporter). Ovaj pregled bazira se na kliničkoj primjeni farmakogenetske analize 5-HT transporter (5-HTTLPR) i mogućnostima za svakodnevni klinički rad. Posebna će se pozornost obratiti na mogućnost korištenja farmakogenetske analize u predikciji prebačaja u maniju nakon primjene antidepresiva u bipolarnom poremećaju a u ovisnosti o polimorfizmu 5-HTTLPR.

## NEUROCOGNITIVE FUNCTIONING WITHIN THE BIPOLAR SPECTRUM

Carla Torrent

Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

Recent research has expanded bipolarity to a broad spectrum. The development of a validated bipolar spectrum can provide a more differentiated research and treatment model for affective disorders and may help reduce the underrecognition of bipolarity. Hypomania, is often perceived as normal well-being and tends not to be reported. Today the concept of a spectrum of affective disorders and a spectrum of psychotic disorders is based on clinical and research findings. It has also been proposed that a kind of continuity exists between the two spectra. The major diagnostic systems of DSM and ICD accept the existence of an intermediate area called 'schizoaffective'. However, eighty years after the term was introduced, the nosological status of schizoaffective disorder remains still elusive and controversial. At the centre of the debate is the question of the relationship and boundaries between affective and schizophrenic disorders. The illness is often viewed as a heterogeneous spectrum of patients, some of whom are more schizophrenic, and others more affective. The continuum or spectrum model defines a continuum of psychosis severity and considers schizophrenia and affective disorders as opposite poles, with schizoaffective disorder midway between the two poles.

Regarding neuropsychological data, the literature suggest a general neuropsychological deterioration across schizoaffective disorder, schizophrenia and bipolar disorder, with bipolar disorder being less impaired. Functional and structural imaging abnormalities point towards more affectation in schizoaffective and schizophrenic than in patients with bipolar disorder.

# BIPOLARNI AFEKTIVNI POREMEĆAJ IZ SEDAM PERSPEKTIVA: TRANSDISCIPLINARNI INTEGRATIVNI MODEL

---

Miro Jakovljević

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

U literaturi se može naći veliki broj teorijskih modela bipolarnog afektivnog poremećaja, kako biologijskih, psiholoških i socijalnih tako i spiritualnih i evolucionističkih. Svaki od ovih modela sadrži veći ili manji set korisnih informacija i istina o bipolarnom afektivnom poremećaju, ali nijedan od njih ne objašnjava sve aspekte ovog poremećaja i njegova liječenja. Zastupljenost mnoštva različitih modela i teorija podsjeća na anegdotu o slijepcima koji su opisivali slona tako što je svaki od njih pipao pojedini ali drugi dio tijela i u skladu s tim ga opisao. Ako se radi o slijepcima koji ne uvažavaju jedni druge ili pak međusobno ne razgovaraju, a što je često slučaj u psihijatriji, svaki će imati svoje uvjerenje i držati da je samo on u pravu. Ako slijepci razgovaraju od fragmentarnih opisa mogu sklopiti cjelovitu definiciju slona. Stoga je kreiranje integrativnog i holističkog modela bipolarnog afektivnog poremećaja od iznimne važnosti za njegovo bolje razumijevanje i uspješnije liječenje, ali i za daljnji razvoj psihijatrije kao vjerodostojne i terapijski moćne medicinske discipline.

Bipolarni afektivni poremećaj je iznimno složen medicinski, ali i antropološki, evolucijski, sociološki, filozofski i psihološki fenomen koji se može promatrati iz različitih perspektiva (perspektiva bolesti, personalna perspektiva, kognitivno-aksiološka perspektiva, bihevioralna perspektiva, narativna perspektiva, spiritualna perspektiva, sistemska perspektiva), koje objedinjene daju potpuniju sliku koja može biti putokaz za uspješnije liječenje. Različite perspektive u različitim fazama patogeneze bipolarnog afektivnog poremećaja, ali i u različitim terapijskim fazama omogućuju bolje i potpunije razumijevanje složenih psihopatofizioloških procesa i bitno povoljniji terapijski ishod.

Transdisciplinarni holistički integrativni model temelji se na sistematiziranim i integriranim spoznajama o bipolarnom afektivnom poremećaju iz gore navedenih sedam perspektiva na temelju četiri paradigme (tjelesna, tjelesno-duševna, tjelesno-energetska i tjelesno-duhovna) i četiri ontološke dimenzije (čovjek kao biološko/tjelesno, psihičko/duševno, socijalno i duhovno/transcendentalno biće).

# NOVEL TREATMENTS FOR BIPOLAR DISORDER

---

Dina Popovic

Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

The main unmet need in the management of bipolar disorder is the lack of available optimal treatment options for bipolar depression. Currently, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers are commonly prescribed for this condition. New agents are needed that improve remission rates and prevent new episodes, have fewer side effects than existing treatments, and are effective on the core symptoms of bipolar disorder, as well as on cognition, functioning, and physical health. Ideally, the new agents will prevent the high mortality rates associated with cardiovascular disease and suicide in bipolar disorder and promote treatment adherence through greater efficacy and tolerability. Researchers are currently investigating a number of novel treatment targets, particularly the glutamatergic system, among others, in an attempt to develop a drug that will address these unmet needs in the management of bipolar disorder.

Novel treatments available for all phases of bipolar disorder will be critically reviewed, with a particular focus on their clinical implications.

## BIPOLARNI AFEKTIVNI POREMEĆAJ NA RASKRŠĆU KATEGORIJALNOG I DIMENZIONALNOG

---

Aleksandar Damjanović<sup>1,2</sup>

Bojana Dunjić Kostić<sup>1,2</sup>

Maja Pantović Stefanović<sup>1</sup>

Maja Ivković<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Uprkos svojoj dugoj “tradiciji”, bipolarni afektivni poremećaj kontinuirano intrigira naučnu i stručnu javnost. Sama činjenica koju ovaj fenomen privlači u smislu „evolucije“ kroz formalne dijagnostičke kriterijume, a potom i dihotomije u pristupu kategorijalno vs. dimenzionalno, ukazuje na heterogenost i multifaktorijalnost poremećaja, ali i na logično pitanje koje se nameće i koje se zapravo tiče nivoa aktuelnih saznanja koja idu u prilog integrisanom, individualnom pristupu.

Aktuelno interesovanje za bipolarni afektivni poremećaj koincidira sa skoranim izdavanjem DSM V kriterijuma, kojim je pokušano prevazilaženje izazova iz prethodnih dijagnostičkih klasifikacija a tiče se potrebe za definisanjem “sub-

sindromskih” simptoma, zatim operativnijeg pristupa grupi poremećaja “ne specifikovanih na drugom mestu” (NOS). Istraživaci fokusirani na ovu temu, razmatraju budućnost primene novih dijagnostičkih kriterijuma sa brojnih aspekata koji uključuju prevazilaženje problema neprepoznatog bipolarnog poremećaja, kriterijuma za dužinu pojedinih epizoda, pitanja vezana za strukturisane upitnike ali i pripadnosti pojedinih entiteta bipolarnom spektru.

Kritički osvrt na aktuelno stanje u klasifikaciji, prednosti i izazovi sa kojima se susrećemo na praktičnom i naučnom planu su od velikog značaja, sa aspekta formiranja unificiranog pristupa i procenja ovog poremećaja, kao i formiranja terapijskih strategija.

## NEUROPSIHOLOŠKI PROFIL BOLESNIKA SA BIPOLARNIM AFEKTIVNIM POREMEĆAJEM U REMISIJI, PRIMENOM KRATKE SKALE ZA PROCENU KOGNICIJE KOD AFEKTIVNIH POREMEĆAJA

Sanja Totić-Poznanović

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

*Uvod:* Oštećenje kognitivnih funkcija kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem (BAP) jedna je od njegovih ključnih karakteristika. Međutim, rezultati nekih istraživanja ukazuju na prisustvo kognitivne disfunkcije, uprkos postignute potpune kliničke remisije kod ovih bolesnika. Cilj ove studije je procena razlike u kognitivnom funkcionisanju između pacijenata sa BAP u remisiji i kontrolne grupe zdravih ispitanika primenom Kratke skale za procenu kognicije kod afektivnih poremećaja (Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A<sup>1</sup>).

*Materijal i metode:* U istraživanje su uključeni pacijenti oboleli od BAP, hospitalno lečeni na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, za koje je procenjeno da su u trenutku ispitivanja kognitivnih funkcija u fazi remisije, korišćenjem Jangove skale za procenu manije (YMRS ? 7) i Hamiltonove skale za procenu depresije (HAMD? 12) (n=43), kao i kontrolna grupa zdravih ispitanika (n=40). BAC-A uključuje šest standardnih testova za procenu kognicije (Kratka skala za procenu kognicije), kao i dodatni zadatak (Test afektivne obrade), specifičan za BAC-A. Izračunavanjem skorova standardnih testova za kogniciju dobijen je zbirni skor, dok su rezultati Testa afektivne obrade posmatrani pojedinačno, kao i na nivou izvedenih parametara (ukupan broj ponovljenih reči: pozitivnih afektivnih, negativnih afektivnih, neafektivnih; ukupan broj opozvanih reči: afektivnih, neafektivnih; tačne opozvane reči: afektivne, neafektivne; opozvane reči lažne uzbune: afektivne, neafektivne).



*Rezultati:* Postoji statistički značajna razlika u kognitivnim parametrima između pacijenata sa BAP i zdravih kontrola ( $p < 0.05$ ). Statistički značajni pokazatelji razlike u kogniciji između ove dve grupe ispitanika su zbirni skor kognitivnih testova, kao i parametri Testa afektivne obrade.

*Zaključak:* Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da postoji značajna razlika u kognitivnom funkcionisanju između pacijenata sa BAP u remisiji i kontrolne grupe zdravih ispitanika, kako na nivou opšteg kognitivnog kapaciteta, tako i na nivou afektivne procene stimulusa, specifične za BAP.

## ULOGA IMUNOLOŠKIH FAKTORA U ETIOPATOGENEZI I KLINIČKOJ EKSPRESIJI BIPOLARNOG POREMEĆAJA

Maja Ivković<sup>1,2</sup>  
Maja Pantović Stefanović<sup>1</sup>  
Bojana Dunjić Kostić<sup>1,2</sup>  
Nataša Petronijević<sup>2,3</sup>  
Milica Velimirović<sup>2,3</sup>  
Tatjana Nikolić<sup>2,3</sup>  
Aleksandar Damjanović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Institut za medicinsku biohemiju, Beograd, Srbija

Međusobni odnos nervnog i imunskog sistema igra važnu ulogu u etiopatogenezi bipolarnog poremećaja (BP). Iako su promene nivoa faktora nekroze tumora-a (TNF-a), interleukina-6 (IL-6) i citokinski-regulisanih adhezionih molekula [solubilnog vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1 (sVCAM-1) i solubilnog intercelularnog ćelijskog adhezionog molekula-1 (sICAM-1)] prethodno evidentirane kod pacijenata sa u poremećajima raspoloženja, podaci o njihovim varijacijama u BP još uvek su retki i kontradiktorni. Istraživanja ukazuju na to da ovi imunski medijatori posreduju u kliničkoj ekspresiji BP i pratećim neurobioloških manifestacijama, kao i da igraju značajnu ulogu u longitudinalnoj prezentaciji ovog oboljenja. Takođe, smatra se da primena psihotropnih lekova u tretmanu BP može dovesti do modulacije nivoa navedenih imunskih markera, ali je priroda ovog mehanizma i dalje nejasna.

Naši rezultati ukazuju na porast serumskih nivoa IL-6 i sICAM-1 i smanjenje TNF- $\alpha$  i sVCAM-1 kod obolelih od BP, u poređenju sa zdravim kontrolama. Osim toga, takođe je pokazano da je sVCAM-1 potencijalni marker vrste i težine akutnih afektivnih simptoma, kao i da igra značajnu ulogu u longitudinalnoj prezentaciji bolesti. Sa druge strane, TNF- $\alpha$  može imati dualnu ulogu, osetljivu na tretman, kako akutno tako i dugoročno.

Imunska aktivacija prisutna je kako akutno tako i longitudinalno, kod obolelih od BP. Promene inflamatornih medijatora mogu biti posledica plejotropnog efekta apoptoze na molekularne, funkcionalne i strukturne promene. Smatramo da je BP posredovan sporom i hroničnom modulacijom imunskih procesa, koji bi delimično mogli biti posredovani ćelijskom adhezijom. Pod pretpostavkom da TNF- $\alpha$  može imati i neuroprotektivnu ulogu, posebno u ranim fazama bolesti, kao i da može biti podložan uticaju farmakološkog tretmana, rano otkrivanje bolesti i blagovremeno i kontinuirano lečenje mogu značajno pomoći u jačanju neuroprotekcije i dovesti do boljeg toka BP.

## POZICIONIRANJE ANTIPSIHOTIKA U TERAPIJI BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA

---

Srđan Milovanović

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

U planiranom izlaganju biće detaljnije opisani savremeni aspekti farmakoterapije obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP). Naglasak će biti stavljen na primenu savremenih algoritama, koji su uskladjeni sa potrebama i mogućnostima u domenu nacionalnog okvira. Danas nema potrebe da se dokazuje efikasnost prve generacije antipsihotika u terapiji maničnih simptoma. Značajno je i dalje mesto antipsihotika poput hlorpromazina, levomepromazina i haloperidola u terapiji akutne manične faze BAP-a. Ipak primena “tipičnih” AP u terapiji u održavanja i prevenciji relapsa nije ni danas dobro dokumentovana a profil neželjenih dejstava kao i blagorodniji uticaj na sferu raspoloženja je promovisao nove generacije AP kao bolje naslednike u domenu terapije BAP-a. Olanzapin je prvi je od atipičnih AP kome je dokazana efikasnost u terapiji održavanja BAP-a, kroz upoređivanje sa placebom, kombinovanim protokolom i duplo slepim placebo kontrolisanim ispitivanjem uporedo sa litijumom. Odobren je od strane eminentne vladine organizacije (FDA) kao terapija održavanja u svim fazama BAP-a, kao monoterapija, ili u kombinaciji sa litijumom i valproatom, kada se savetuju nešto niže doze. I drugi AP poput risperidona, kvetiapina, ziprasidona, aripiprazola, amisulprida, lurasidona i asenapina pokazuju svoju efikasnost u lečenju maničnih epizoda u sklopu BAP-a. Sve je više istraživanja koja potvrđuju efikasnosti kvetiapina kod bipolarnе depresije, koja stavljaju ovaj atipični AP u prvu liniju izbora, sve češće u nacionalne smernice. Od atipičnih AP izdvajaju se olanzapin i kvetiapin kao AP sa “bimodalnim” dejstvom. Dodatna ispitivanja efikasnosti AP kao i drugih efekata na tok BAP-a su neophodna. Klozapin takodje poseduje osobine dobrog stabilizatora, naročito u lečenju BAP-a sa pretežno maničnim epizodama i kod rezistentnih slučajeva.

# ŽIVETI SA BIPOLARNIM POREMEĆAJEM

---

Ljubica Leposavić<sup>1,2</sup>  
Vesna Randić Avakumović<sup>1</sup>  
Nikola Lalović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Ne postoji nijedan lek, niti način lečenja bipolarnog poremećaja koji deluje kod svakoga. Simptomi ove bolesti kod određene osobe često su toliko jedinstveni koliko i ta osoba, a lečenje mora biti pažljivo individualizovano, za svakog pacijenta i za njegovu specifičnu strukturu simptoma. Međutim, postoje neki pristupi i saveti koji će uvek biti od pomoći. Principi koji su izloženi u ovom radu su, prema iskustvu autora, nezamenljivi da bi se pacijent kontinuirano osećao dobro i da bi imao najbolju moguću kontrolu nad simptomima.

*Suočavanje sa bolešću i prihvatanje:* Nema potpunog izlečenja od bipolarnog poremećaja, samo lečenje i upravljanje njime. To je nepopustljiva bolest čiji se simptomi neizbežno i stalno vraćaju. Jedini način da je držimo u defanzivi je da i pacijent bude takođe nepopustljiv, i to u tome da dobije potreban tretman i da ga se drži. Nijedan drugi savet, koji se može dati, nije toliko važan kao ovaj. Prihvatanje i suočavanje sa bolešću znači aktivnost, a ne pasivnost, u formulisanju plana lečenja, vođenje računa o sprovođenju lečenja kontinuirano sve vreme kao i odluku da se učini sve što je potrebno da bi osoba bila onoliko zdrava koliko je to moguće.

*Praktikovanje „higijene“ raspoloženja:* Podrazumeva navike i praksu koji vode do zdravlja, odnosno koji obezbeđuju dobru kontrolu nad simptomima. Istraživanja bipolarnog poremećaja pokazuju koliko preventivne mere mogu biti važne u ovom procesu. Ne bi trebalo da postoji sumnja da je, trenutno, najuspešnije oruđe prevencije redovno uzimanje lekova. Praksa koja je sledeća na listi, podrazumeva upravljanje stresom i konfliktom kao i strukturaciju životnih aktivnosti, npr. regulisanje ciklusa budnost spavanje i unošenje niza pravilnosti u sopstveni život.

*Izgraditi sopstveni sistem potpore:* Podrazumeva da osoba, obolela od bipolarnog poremećaja, treba da ima „tim“ onih koji ga podržavaju i onih koji mu žele dobro. Možda su najvažniji članovi tog tima porodica i prijatelji. Jedan od problema sa kojima se osobe sa bipolarnim poremećajem bore, jeste teškoća da se zaključi koja promena raspoloženja je normalne a koja nije. Za ovo je potrebna objektivna opservacija osoba sa „strane“. Ovo dovodi do pitanja: kome treba da se poveri sopstvena dijagnoza? Dva dobra pravila o ovome su da se treba poveriti samo onima koji „moraju“ znati i onima koji mogu da pomognu i hoće da pomognu.

*Ne dozvoliti poziciju „bipolarne žrtve“: Pojedinci sa bilo kojim medicinskim problemom koji se ne može izlečiti, ali se može lečiti, moraju naučiti da hodaju tankom linijom između neuzimanja svoje bolesti dovoljno ozbiljno i uzimanja te bolesti suviše ozbiljno. Osobe koje neprihvatajući dijagnozu do kraja poriču bolest, postaju žrtve bipolarnog poremećaja koje se predaju skokovitim ritmovima svoje bolesti. Ali, postoji i druga vrsta žrtve, tj.osoba koja sve vreme brine zbog svojih simptoma i bolesti i koja se prepušta u celosti negativnim razmišljanjima i osećanjima, postajući „bipolarac“ umesto „osoba koja ima bipolarni poremećaj“. Nijedna krajnost nije zdrava i potrebno je vreme, dobri saveti i naporan rad da se nađe prava ravnoteža.*

Postoje milioni ljudi koji danas žive sa bipolarnim poremećajem. Mnogi žive zdravim, srećnim i produktivnim životom ali mnogi drugi ne.Ovaj rad namenjen je da pomogne osobama obolelim od ovog poremećaja da dovedu do maksimuma svoje šanse da budu u ovoj prvoj kategoriji i da u njoj ostanu, a da budu izvan pomenute druge kategorije.

## ANALIZA UČESTALOSTI I DIJAGNOSTIČKIH PODKATEGORIJA AFEKTIVNIH POREMEĆAJA REGISTROVANIH NA KLINICI ZA PSIHIJATRIJU U PERIODU OD 20 GODINA

Gordana Nikolić-Balkoski<sup>1,2</sup>  
Danijela Tiosavljević<sup>1,2</sup>  
Jovana Čeković<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Učestalost afektivnih poremećaja, za razliku od većine psihijatrijskih bolesti, gledano u vremenskom kontinuumu raste (depresija- bolest modernog doba). Uzroci kojima se objašnjava visoka stopa morbiditeta su brojni.

Cilj istraživanja je analiza učestalosti i dijagnostičkih podkategorija afektivnih poremećaja registrovanih na Klinici za psihijatriju u periodu od 20 godina. Imajući u vidu da se sociokulturne promene ističu kao značajan potencijalni generator afektivnih poremećaja, za analizu su izabrana dva desetogoišnja perioda, gde prvi (1981-1990) karakterišu značajna i velika negativna sociokulturalne dešavanja (raspad zemlje, rat na teritoriji bivše Jugoslavije, ekonomska kriza) i drugi period koji obuhvata poslednjih deset godina (2005-2014).

# KRIVIČNO-PRAVNE IMPLIKACIJE I OPASNOST PO OKOLINU KOD AFEKTIVNOG BIPOLARNOG DUŠEVNOG OBOLJENJA

Aleksandar Jovanović

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

S obzirom da afektivno bipolarno duševno oboljenje predstavlja težak poremećaj duševnog zdravlja, kod obolelih učinitelja krivičnih dela postoji i biološki i psihološki osnov za bitno smanjenju ili isključenu uračunljivost, procesnu nesposobnost kao i izricanje mere bezbednosti medicinskog karaktera. Krivični postupak može biti komplikovan i građansko-pravnim sporovima u kojima postoji medicinski osnov za osporavanje poslovne sposobnosti, odnosno njenih vidova ugovorne, testamentalne, bračne ili roditeljske sposobnosti. Ono što, pre svega, opredeljuje forenzički značaj ovog duševnog oboljenja je njegov tok, koji je periodičan, tj. privremen i povremen, kada se periodi pogoršanja smenjuju sa periodima relativno dobrog psihičkog funkcionisanja. Samim tim, duševne sposobnosti obolele osobe od značaja za određena krivično-pravna pitanja moraju se procenjivati u odnosu na fazu poremećaja, tj. da li se konkretna medikolegalna kategorija, npr. uračunljivost ili procesna sposobnost, procenjuje za period ispoljenog poremećaja koji ima karakter težeg poremećaja duševnog zdravlja koji može značajno uticati na uračunljivost ili procesnu ili sposobnost ili za period odsustva bolesnih fenomena kada se osoba smatra uračunljivom, odnosno procesno sposobnom.

Što se tiče nasilnog ponašanja kod osoba sa težim poremećajem duševnog zdravlja uopšte, utvrđeno je da, premda postoji blaga statistička povezanost između duševne bolesti i nasilnog ponašanja, velika većina (>95%) duševnih bolesnika nije nasilna. Izuzetno su važni podaci novijih studija koji ukazuju da više od polovine duševno bolesnih učinitelja krivičnih učini krivično delo pre prvog kontakta sa psihijatrom te je u tom smislu rana faza duševne bolesti vreme povišenog rizika za krivična dela uopšte ali i prilika za pravovremenu intervenciju. Najvažniji faktori rizika za nasilno ponašanje kod osoba sa poremećajem duševnog zdravlja uopšte jesu: upotreba psihoaktivnih supstanci, loše socijalno, profesionalno i porodično funkcionisanje, stigmatizacija od strane okoline te antisocijalne crte i nasilje u prošlosti. Premda je u odnosu na maničnu fazu, depresivna faza retko od krivičnog značaja, u sudskoj praksi su se mogu postaviti pitanja viktimološkog aspekta, suicidalnosti ili procesne sposobnosti. I sama osoba koja pokuša samoubistvo ali preživi, može biti optužena za krivično delo, na primer, ako jedan ili oba partnera pri pokušaju dvostrukog samoubistva prežive, može da se postavi pitanje inicijatora zajedničkog čina (zbog krivičnog dela na-

vodjenja na samoubistvo i pomaganja u samoubistvu, odnosno zbog ubistva), a za ubistvo će morati da odgovara i učinilac dela proširenog samoubistva ako sam preživi, a pri tom povede u smrt i druge bliske osobe, a da one ne znaju o čemu je reč, niti su sa tim sporazumne.

## **ANKSIOZNI POREMEĆAJI I BIPOLARNI SPEKTAR: TEORIJSKI I KLINIČKI ASPEKTI**

**Milan Latas**

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Anksiozni poremećaji se sreću u komorbiditetu sa bipolarnim poremećajem mnogo češće nego što bi se moglo očekivati u odnosu na opštu populaciju. Klinički značaj navedenog komorbiditeta se ogleda, pre svega, 1) u težoj kliničkoj slici nego kada se ovi poremećaji javljaju kao pojedinačni poremećaji kod jedne osobe i 2) u specifičnostima tretmana koji je potrebno primeniti, obzirom na zahteve koji se nameću pred lakara kada se ovi poremećaji javljaju u komorbiditetu.

Specifičnost kliničke slike podrazumeva da se javljaju ispoljavanja i jednog (bipolarnog) i drugog (anksioznog) poremećaja na način koji komplikuje i otežava prepoznavanje i dijagnostiku. Ukoliko je dominantno depersivno raspoloženje a koje je u komorbiditetu sa nekim anksioznim poremećajem, ono u značajnom meri utiče na funkciju volje čime još više učvršćuje pasivno ponašanje koje može da karakteriše anksiozno-fobični poremećaj. S druge strane, ukoliko je dominantan maničan ili hipomaničan afektivitet, kod pacijena koji imaju u komorbiditetu i neki anksiozni poremećaj može da se očekuje pojava agitacije i nemira koji bivaju dominantni u kliničkoj prezentaciji.

Terapijski izazovi koji nastaju kod ovog komorbiditeta podrazumevaju da se ne smeju priminjivati osnovni terapijski princip farmakološkog lečenja anksioznih poremećaja tj., primena SSRI ili SNRI antidepresiva. Zbog toga je kod ovih pacijenaat neophodno primeniti adekvatne stabilizatore raspoloženja koji mogu da liziraju anksioznost a eventualno uključivanje kognitivno-bihejvioralne terapije treba da usledi tek po stabilizaciji afekta i mogućnosti pacijenta da aktivno učestvuje u tretmanu.

# KOMORBIDITET BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA I BOLESTI ZAVISNOSTI

Ivan Dimitrijević<sup>1,2</sup>  
Sreten Vićentić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Odnos bipolarnog afektivnog poremećaja i spektra bolesti zavisnosti, analiziran je u stručnoj literaturi sa aspekta četiri hipoteze, odnosno koncepta: 1) zajedničkih faktora (faktori rizika zajednički za oba poremećaja), 2) sekundarnog psihijatrijskog poremećaja (upotreba supstanci indukuje psihijatrijski poremećaj), 3) sekundarne upotrebe supstanci (hipoteza o tzv. „samo-medikaciji“) i 4) dvosmerne ili sinergističke interakcije (prisustvo bilo psihijatrijskog poremećaja ili bolesti zavisnosti, mogu doprineti razvoju onog drugog). Takođe, ova relacija pripada subgrupi tzv. dualnih dijagnoza, koje su zbog kompleksnosti simptomatologije i brojnih interakcija oba poremećaja, od posebnog značaja za naučnu eksploraciju. Psihoaktivne supstance koje su najčešće zastupljene u grupi dualnih dijagnoza su alkohol (78,1%), kanabis (62,5%), i kokain(51,6%). Sa druge strane, brojne studije pokazuju visoku prevalencu psihijatrijskih poremećaja, uglavnom poremećaja afektiviteta i psihotičnih poremećaja, među heroinomanima (do 90%). Studije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem i bolestima zavisnosti, pokazale su korelaciju zloupotrebe psihoaktivnih supstanci sa otežanim opštim funkcionisanjem, dok druga istraživanja povezuju povećano konzumiranje alkohola i simptoma depresije kod žena, ali ne i kod muškaraca. Slična istraživanja pokazuju da pacijenti sa bipolarnim afektivnim poremećajem tipa I, imaju prevalencu zloupotrebe alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci od najmanje 40%, dok su nalazi kod bipolarnog poremećaja tipa II na nivou od najmanje 20%. Druge studije koje su ispitivale komorbiditet bipolarnog poremećaja i bolesti zavisnosti, ukazuju na značajno niži kvalitet života ovih pacijenata, u poređenju sa grupom bez prateće bolesti zavisnosti. Nedovoljno je istraženo pitanje tretmana i lečenja ove dualne dijagnostičke subkategorije, što zbog ozbiljnosti oba entiteta, kao i zbog visokog stepena komorbiditeta, implicira nedvosmisleno potrebu za budućim integrativnim istraživanjima na ovom polju.

# KOGNITIVNO-BIHEJVIOURALNA TERAPIJA U TRETMANU BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA

---

Borjanka Batinić<sup>1,2</sup>  
Dragana Duišin<sup>1</sup>  
Srđan Milovanović<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Odeljenje za psihologiju, Filozofski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Uprkos napretku u farmakološkom tretmanu bipolarnog afektivnog poremećaja, značajan broj pacijenata doživljava ponavljane epizode, subsindromalne simptome i kontinuirana psihosocijalna oštećenja između epizoda, kao i slabo prihvatanje farmakoterapije. Pacijenti sa bipolarnim afektivnim poremećajem se suočavaju sa hroničnim tokom poremećaja, specifičnim problemima vezanim za depresivne i manične epizode, stimizacijom, životnim događajima i stresorima koji provociraju nove epizode, doživotnim korišćenjem lekova, narušavanjem socio-profesionalnih kompetencija, kao i pitanjima herediteta.

Pregled literature ukazuje da primena kognitivno-bihejvioralne terapije (KBT) u dodatku na farmakoterapijski tretman redukuje težinu simptoma, povećava efekat stabilizatora raspoloženja u redukciji stopa relapsa, modifikuje disfunkcionalne kognicije i ponašanja koja mogu pogoršati tok poremećaja, poboljšava prihvatanje farmakoterapijskog režima, razvija kognitivno-bihejvioralne veštine od pomoći pacijentu u prevladavanju prodroma novih epizoda, redukciji stresa i vulnerabilnosti, poboljšava interpersonalno funkcionisanje i porodične komunikacije. Pored infividulne, i dodavanje grupne KBT na stabilizatore raspoloženja se pokazalo efikasnim u redukciji simptoma manije, depresije i anksioznosti, kao i manjem broju i kraćem trajanju izmena raspoloženja.

U radu su predstavljeni kognitivni model bipolarnog afektivnog poremećaja kao i osnovni principi kognitivno-bihejvioralnog tretmana koji uključuju optimizaciju terapijskog saveza, normalizaciju i destigmatizaciju iskustva mentalnog poremećaja, psihoedukaciju, strategije za ranu detekciju poremećaja, kognitivnu restrukturaciju i bihejvioralne veštine, poboljšanje prihvatanja farmakoterapije, tretman komorbidnih poremećaja, razvoj individualnih veština za prevenciju relapsa kao i porodične intervencije



# BIPOLARNI POREMEĆAJ I TRUDNOĆA - TERAPIJSKE DILEME

Vesna Randić Avakumović<sup>1</sup>

Ljubica Leposavić<sup>1,2</sup>

Nikola Lalović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Zbog etičkih ograničenja, postoji mali broj dostupnih podataka o upotrebi psihotropnih lekova tokom trudnoće. U trudnoći i posle porođaja pacijentkinje sa psihijatrijskim poremećajima imaju visok rizik za pojavu recidiva i pogoršanja simptoma osnovnog poremećaja. Tretman bipolarnog poremećaja u toku trudnoće predstavlja jedinstven skup dilema, i jedan od nazahtevnijih kliničkih poduhvata. Rizici ne lečenih epizoda bipolarnog poremećaja tokom trudnoće su prevremeni porođaj, povišen nivo hormona stresa ploda, niža telesna težina i promene u neurobihejvioralnoj funkciji deteta. U slučaju bipolarnog poremećaja, trudnoća je istorijski bila smatrana zaštitinim faktorom, kao i da poboljšava klinički tok bolesti. Međutim, nedavne studije su pokazale da relaps tokom trudnoće može dostići 50%. Novije prospektivne studije ukazuju da 70,7% pacijentkinja sa bipolarnim poremećajem tip I ili II su imale najmanje jednu epizodu destabilizacije raspoloženja tokom trudnoće, a rizik od recidiva se povećava ako se prestane sa uzimanjem medikamenata, a samo 5,5% pacijentkinja dobije odgovarajuću farmakoterapiju. Potencijalni prediktori recidiva su nagla obustava stabilizatora raspoloženja, bipolarni poremećaj II, rani početak, neplanirane trudnoće, više recidiva godišnje, korišćenje antikonvulziva umesto Li. Ovaj rad ima za cilj (1) da ukaže na dileme sa kojima se suočavamo u lečenju bipolarnog poremećaja tokom trudnoće, (2) razmatri teratogene rizike povezane sa najčešće korišćenim psihotropnim lekovima koji se koriste za lečenje poremećaja, (3) i razmotri kliničke smernice za lečenje tokom trudnoće. Optimalno planiranje tretmana je od ključnog značaja, procena rizika po majku, u smislu pojave recidiva prekidanjem farmakoterapije, kao i procena potencijalnog teratogenog dejstva psihotropnih lekova.

# BIPOLARNI POREMEĆAJ – METABOLIZAM B6, B9, B12 VITAMINA

---

Dragana Stojanović

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Polimorfizam gena uključenih u apsorpciju, metabolizam i funkciju vitamina grupe B, predmet je stalnih istraživanja kako kod neurorazvojnih poremećaja, tako i psihijatrijskih bolesti. Funkcionalni deficit folne kiseline, vitamina B12 i/ili B6, uzrokovan genetskim varijacijama metilentetrahidrofolat reduktaze, transcobalamin 2 vezujućeg proteina, cistationinske b sintaze, metionin sintaze, ako je prisutan, može da ima uticaj na kliničku sliku i tok Bipolarnog poremećaja. Validiranje ovog uticaja kao i potencijalni terapijski značaj ostaju nedovoljno jasni a rezultati studija su inkonzistentni.

U ovom radu razmatra se preciziranje indikacija za specifične nestandardne analize (MTHFR C677T, A1298C, holotranscobalamina, 4 piridoksinske kiseline) kao i ciljana suplementacija aktivnim formama ovih vitamina.

## MELAS SINDROM I AFEKTIVNA DISREGULACIJA

---

Maja Lačković<sup>1,2</sup>

Maja Ivković<sup>1,2</sup>

Bojana Dunjić-Kostić<sup>1,2</sup>

Maja Pantović Stefanović<sup>1</sup>

Aleksandar Damjanović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

MELAS (*mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes*) je retko, nasledno, neurodegenerativno i progresivno oboljenje koje dovodi do rane demencije i smrti. Uzrok je tačkasta mutacija mitohondrijalne DNK (mtDNA) koja dovodi do poremećaja sinteze enzima respiratornog lanca i nedostatka redukovane forme NADPH u kompleksu I respiratornog lanca, što dovodi do smanjenja produkcije ATP-a. Klasičnu formu MELAS-a karakterišu akutne tranzitorne epizode slične moždanim udarima (pre 40. godine), progresivna encefalopatija (epileptički napadi, demencija) i laktatna acidoza.

Ovaj rad ima za cilj da ukaže na značaj ranog i preciznog dijagnostikovanja psihijatrijskih manifestacija kao simptoma MELAS-a u kliničkoj praksi.

U istraživanje je uključeno 9 pacijenata prosečne starosti 37,1 g. hospitalizovanih na Klinici za neurologiju KCS u periodu od 2001- 2009. g. sa dijagnozom MELAS-a uspostavljenom elektronsko-mikroskopskom analizom biopsije skeletnog mišića. Korišćene su sledeće skale: Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (*Hamilton Depression Rating Scale, HAMD*), Jangova skala za procenu manije (*Young Mania Rating Scale, YMRS*), Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (*Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA*) i mala skala procene mentalnog stanja (*Mini-Mental State Examination, MMSE*).

Rezultati ovih istraživanja su pokazali da je depresivnost pokazivalo 3 bolesnika, od kojih je jedan pacijent je pokazivao blagu, a dva umerenu depresivnost. Rezultati za procenu anksioznosti pokazali su da je 6 bolesnika ispoljavalo različite stepene anksioznosti. Kognitivni pad postojao kod 2 pacijenta, dok je jedan pacijent manifestovao simptome bipolarnog poremećaja (BP), što je veoma značajno jer je prvi opisan slučaj BP kod MELAS-a opisan tek 2006. g.

Na osnovu rezultata ove studije i analize svih, retkih prikaza slučajeva u literaturi, može se zaključiti da je pri dijagnostikovanju MELAS-a važno usmeriti pažnju na psihijatrijske simptome koji iako retki mogu da budu prateće manifestacije u kliničkoj slici, ali i početni simptomi ove mitohondrijalne disfunkcije, što je od izuzetne važnosti za ranu i tačnu dijagnozu bolesti i adekvatan tretman ovih pacijenata. Pokazani su slučajevi kod kojih je dijagnoza mitohondrijalne bolesti uspostavljena sa zakašnjem od 7-11 godina od pojave prvih psihijatrijskih simptoma.

## ODNOS TEMPERAMENTA, BIPOLARNOG POREMEĆAJA I KOGNITIVNIH STRATEGIJA EMOCIONALNE REGULACIJE

Zorana Pavlović<sup>1,2</sup>

Mirjana Zebić<sup>1</sup>

Tijana Cvetić<sup>1</sup>

Sanja Andrić<sup>1</sup>

Milica Jovičić<sup>1</sup>

Nađa P. Marić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Dimenzionalni koncept tj. sagledavanje spektra poremećaja raspoloženja na kontinuumu od nekliničkih stanja do poremećaja koji ispunjavaju kriterijume za postavljanje dijagnoze oboljenja, omogućava bolje razumevanje odnosa između određenih entiteta unutar samog spektra. Naime, afektivni temperament koji pri-

pada bipolarnom spektru može predstavljati latentno stanje i povećavati rizik za pojavu poremećaja raspoloženja, ali i imati važnu ulogu u patoplastici ovih poremećaja. U odnosu na bazične afektivne dispozicije (depresivni, hipertimni, iritabilni, ciklotimni i anksiozni temperament), pronađeno je da dominantne karakteristike temperamenta u velikoj meri određuju fenotipsku ekspresiju bolesti, na primer vreme pojave, kliničke manifestacije, tok i ishod oboljenja, broj i polaritet epizoda, suicidalnost, komorbiditet, kao i odgovor na primenjenu psihoi farmakoterapiju.

Takođe, afektivitet u značajnoj meri zavisi od dimenzija ličnosti, pre svega onih koji se odnose na crte temperamenta kao nasleđem uslovljene dispozicije za emocionalno reagovanje. U okviru dimenzija ličnosti definisanih modelom „Velikih pet“, dve su dimenzije naročito povezane sa emocionalnošću: neuroticizam, koji je zasićen negativnom emocionalnošću i ekstraverzija, zasićena pozitivnom emocionalnošću. Zajedno sa dimenzijama ličnosti koje predstavljaju stabilne i velikim delom biološki uslovljene konstrukte, kognitivne strategije emocionalne regulacije predstavljaju stečeni tj. promenljivi aspekt reagovanja na koji se lakše može uticati nego na aspekte ličnosti povezane sa emocijama koji su velikim delom nasleđem determinisani.

Poznavajući odnos temperamenta, bipolarnog poremećaja i kognitivnih strategija emocionalne regulacije moguće je uticati na tok i ishod poremećaja raspoloženja.

## **SPAVANJE I CIRKADIJALNI RITMOVI U BIPOLARNOM POREMEĆAJU**

**Slobodanka Pejović Nikolić  
Dubravka Britvić  
Mirjana Zebić**

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Poremećeno spavanje predstavlja jedno od osnovnih odlika bipolarnog poremećaja. Dokazi na različitim nivoima ukazuju na to da poremećeno spavanje može indukovati i predvideti manične epizode. S druge strane, terapija poremećenog spavanja može poslužiti i kao ciljna terapija i kao mera terapijskog odgovora u maničnoj epizodi. Depresivna epizoda bipolarnog poremećaja se karakteriše poremećenim spavanjem koje može biti osetljivo na biološke terapije čiji je cilj delovanje na spavanje i cirkadijalne ritmove. Rezidualna nesanica u eutimičnom periodu može biti marker vulnerabilnosti za afektivni relaps kod osetljivih pacijenata. Imajući u vidu značaj spavanja u svim fazama bipolarnog poremeća-

ja, adekvatna evaluacija i lečenje poremećenog spavanja kod pacijenata sa bipolarnih poremećajem je neophodna. S druge strane, veliki broj studija pruža dokaze za konceptualizaciju bipolarnog poremećaja kao poremećaja cirkadijalnih ritmova. Posmatranje bipolarnog poremećaja u svetlu cirkadijalnih promena pomaže razumevanje kliničke fenomenologije kroz multisistemsku zahvaćenost. Pacijenti sa bipolarnim poremećajem imaju izmenjene ritmove telesne temperature i melatonina, veliku varijabilnost u aktivnosti i vremena spavanja kroz vreme, perzistentne poremećaje ciklusa budnosti i spavanja, uključujući kontinuitet spavanja. Cirkadijalna patologija u bipolarnom poremećaju je osnova modela kojim se objašnjava prisustvo značajnog psihijatrijskog i somatskog komorbiditeta tokom dugog toka bolesti. Navedeni model pruža opravdanje za terapijske intervencije usmerene na ponovno podešavanje unutrašnjeg časovnika.

**EFFECT OF ACCUMULATION OF 5-HTTLPR,  
BDNF VAL66MET AND COMT VAL158MET  
POLYMORPHISMS ON BRAIN MORPHOLOGY IN PATIENTS  
WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

Milutin Kostic<sup>1</sup>  
Elisa Canu<sup>2</sup>  
Ana Munjiza<sup>1</sup>  
Federica Agosta<sup>2</sup>  
Ivana Novakovic<sup>3,4</sup>  
Valerija Dobricic<sup>2</sup>  
Vera Miler Jerkovic<sup>5</sup>  
Tatjana Pekmezovic<sup>3</sup>  
Dusica Lecic Tosevski<sup>1,4</sup>  
Massimo Filippi<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Neuroimaging Research Unit, Vita-Salute University and San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

<sup>3</sup>Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>5</sup>School of Electrical Engineering, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>6</sup>Department of Neurology, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Vita-Salute University and San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

**Introduction:** One of the dominant theories for the etiology of complex human diseases, such as Major depressive disorder (MDD), is the “common disease, common variant hypothesis”. This theory suggests that a large number of genes has a small effect on the etiology of a disease. In MDD, this could explain the lack of positive findings in genome-wide association studies and the need to study effects of interaction or accumulation of multiple genes.

**Aim:** To assess the effect of accumulation of specific SERT, BDNF and COMT genes functional polymorphisms in patients with MDD and to understand whether it affects the patient clinical features and brain structure.

**Methods:** All patients and controls underwent a blood sample and an MRI scan (1.5 T Philips Achievascanner). Patients underwent a comprehensive clinical assessment.

Based on their distribution among patients and controls, BDNF Valhomozygotes, COMT Met carriers, and 5-HTTLPR L<sup>+</sup> carriers were consid-

ered susceptibility polymorphisms (SP) for MDD. The probability of each patient to be simultaneously a Val homozygote for BDNF, Met carrier for COMT and L carrier for SERT was significantly higher in comparison to controls ( $p=0.001$ ; patients: 51.3%; controls: 25.8%). Both patients and controls were classified in three groups using a cumulative approach regarding SPs:

1. *High risk (HR) group*, i.e. those who had all three susceptibility polymorphisms (SP) (40 patients and 17 controls);
2. *Intermediate risk (IR) group*, i.e. those who had two SPs (24 patients and 26 controls);
3. *Low risk (LR) group*, i.e. those who had only one or none SPs (13 patients and 23 controls)

*Statistical analysis.* All groups were compared for their structural MRI measures: cortical thickness using Freesurfer 5.0; gray matter (GM) volume using Voxel Based Morphometry (VBM) in SPM8; white matter (WM) tract integrity using FMRIB software library, FSL.

**Results:** *Cortical thickness:* HR patients showed cortical thinning of the bilateral rostral middle frontal gyrus compared to both HR and LR controls; of the right lateral occipital gyrus compared to HR controls; and of the left frontal pole compared to IR controls. Compared to LR controls, HR and LR patients showed thinning of the left inferior parietal cortex.

*Tractography:* Compared to HR controls, HR and LR patients showed reduced FA in the entire and the body section of the corpus callosum.

**Conclusions:** This study showed that the accumulation of SPs in High risk patients is associated with reduced cortical thickness of bilateral rostral middle frontal cortex, frontal pole, and lateral occipital cortex. On the contrary, the damage on the left inferior parietal cortex and corpus callosum seems to be independent of genetic accumulation. HR controls may experience protective mechanisms leading to a preserved integrity of critical cortical and WM regions. These results suggest that brain structure of MDD patients and controls is modulated by accumulation of the three genes we studied. Investigating the effect of multiple genes within an accumulation model is promising in order to obtain greater understanding of MDD pathological mechanisms, to define specific phenotypes of the disorder, to discover risk and protective factors, and to improve patient treatment.

# GENETIC AND CLINICAL PREDICTORS OF BRAINSTEM RAPHE ABNORMALITY IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

---

Ana Munjiza<sup>1</sup>  
Milutin Kostić<sup>1</sup>  
Danilo Pesić<sup>1</sup>  
Amir Peljto<sup>1</sup>  
Ivana Novaković<sup>1,2</sup>  
Valerija Dobrić<sup>2</sup>  
Milija Mijajlović<sup>2,3</sup>  
Dusica Lecić Tosevski<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Hypo/anechogenicity of the brainstem raphe (BR) structures has been suggested as a possible transcranial parenchymal sonography (TCS) marker associated with depression. TCS was performed in 53 patients diagnosed as major depressive disorder (MDD) without psychotic symptoms and in 54 healthy matched controls. The TCS detected BR abnormalities were significantly more frequent in MDD patients (35 out of 53; 66%) in comparison to matched controls (5 out of 56; 9%). The prevalence of short allele (s) homozygosity in the length polymorphism of the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) was significantly higher in MDD patients relative to those with normal BR echogenicity. A stepwise statistical discriminant analysis revealed statistically significant separation between MDD patients with and without BR abnormalities groups based on the four predictors combined: the Hamilton Anxiety Rating Scale item 5 („difficulty in concentration, poor memory“), presence of social phobia, s allele homozygosity of the 5-HTTLPR polymorphism, and presence of generalized anxiety disorder. Reduced BR echogenicity in at least a subgroup of MDD patients may reflect a particular phenotype, characterized by more prevalent comorbid anxiety disorders, associated with particular genetic polymorphisms and neurotransmitter(s) deficits, most probably altered serotonergic mechanisms.



# ASSOCIATION OF SEROTONIN RECEPTOR 1A GENE WITH BIPOLAR DISORDER IN SERBIAN POPULATION - A PRELIMINARY RESULT

---

Jelena Karanović<sup>1</sup>  
Maja Ivković<sup>2,3</sup>  
Vladimir Jovanović<sup>4</sup>  
Saša Šviković<sup>1</sup>  
Maja Pantović Stefanović<sup>2</sup>  
Aleksandar Damjanović<sup>2,3</sup>  
Goran Brajušković<sup>1</sup>  
Stanka Romac<sup>1</sup>  
Dušanka Savić Pavićević<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Human Molecular Genetics, Faculty of Biology,  
University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup>Department of Genetic Research, Institute for Biological Research  
"Siniša Stanković", University of Belgrade, Belgrade, Serbia

**Introduction:** The deficiency in the serotonergic system has been related to mood disorders, including bipolar disorder (BD). The serotonin receptor 1A (HTR1A) is G protein-coupled receptor widely expressed in the human brain. It is involved in numerous functions either as pre- or postsynaptic receptor. As an autoreceptor in the raphe nuclei, it dynamically regulates the serotonin synthesis and neurotransmission and its expression is sensitive to antidepressant treatment. *HTR1A* variant rs6295 (C-1019G), located in the promoter region of the gene, modulates its transcription. To date, association studies have yielded inconsistent results about involvement of this functional variant in etiology of BD. We aimed to investigate whether rs6295 is associated with BD in Serbian population.

**Methods:** Sample included 80 patients with BD, diagnosed according to DSM-IV criteria, and 157 healthy controls, all from Serbian population. Rs6295 was genotyped using TaqMan-based assay. The allelic association was tested using Pearson's  $\chi^2$ -test, while the genotypic associations were assessed using logistic regression adjusted by age and sex. All statistical analyses were done in R.

**Results:** Rs6295 minor allele C increased the risk for BD ( $P=0.043$ ,  $OR=1.481$ ,  $95\% CI=1.011-2.17$ ). The genotypic tests revealed that rs6295 contributed to BD risk throughout dominant model of inheritance (genotypes GC+CC *vs.* GG,  $P=0.011$ ,  $OR=2.27$ ,  $95\% CI=1.18-4.37$ ).

**Conclusion:** Our preliminary finding suggests that rs6295 variant may be related to the pathophysiology of BD in Serbian population. Further study of rs6295 involvement in etiology of BD is needed in larger samples.

# ALTERATIONS OF GLUTAMATERGIC SYNAPSE AFTER ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IN THE BRAIN OF PHENCYCLIDINE TREATED RATS

---

Gordana Jevtic  
Tatjana. Nikolic  
Tihomi. Stojkovic  
Milica Zivkovic  
Milica Velimirovic  
Mikan Lazovic  
Nataša Petronijevic

Institute of Medical and Clinical Biochemistry, School of Medicine,  
University of Belgrade, Serbia

Phencyclidine (PCP) is a non-competitive antagonist of glutamatergic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, whose hypofunction has been proposed to be involved in pathophysiology of schizophrenia (SCH). Perinatal PCP administration to rats represents a suitable animal model of SCH. NMDA receptor is heterotetrameric complex formed by the combination of two obligatory NR1 subunits and two of the four NR2 subunits (A–D). NR2 subunit of NMDA receptor is present in the cortex and hippocampus, regions implicated in SCH. This subunit is in contact with PSD95, a synaptic scaffolding protein located in the postsynaptic density (PSD), an electron-dense specialization of postsynaptic membrane. PSD95 forms a tripartite complex with neuroligin and neurexin, adhesion molecules involved in synapse formation. Glutamatergic neurotransmission are regulated by neuroligin/neurexin signaling. Disturbance of processes mediated by PSD95, such as lack of formation and stabilization of the NMDA receptors in the PSD or abnormal binding to intracellular effectors, could be implicated in alterations of glutamatergic neurotransmission present in SCH.

The aim of this study was to determine the effects of typical (haloperidol) and atypical (clozapine) antipsychotics on the expression of NR2A subunit of NMDA receptor, PSD95, neurexin, neuroligin and morphological changes in the cortex and hippocampus of perinatally PCP treated rats.

Wistar rats were divided into six groups (n=6 per group). Animals were treated 2<sup>nd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> postnatal (P) day subcutaneously with either PCP (10mg/kg) or NaCl. From P35 to P100, one NaCl and PCP group received haloperidol (1mg/kg/day; NaCl-H and PCP-H groups), while the other two NaCl and PCP groups received clozapine (20mg/kg/day; NaCl-K and PCP-K groups) dissolved in drinking water. Remaining NaCl (control) and PCP groups received clear drinking water. On P100 animals were sacrificed and protein expression

was determined using Western blot, while ultrastructural properties were examined by transmission electron microscopy.

Results of our study have shown that PCP administration increases NR2A expression in the cortex and hippocampus. In groups treated with antipsychotics NR2A expression was increased in the cortex, while in the hippocampus the increase was present only in NaCl-H and PCP-C groups. PCP increases PSD95 expression only in the cortex. Haloperidol decreases, while clozapine increases PSD95 expression in both brain structures compared to control. In the cortex neuroligin expression was increased in PCP group and clozapine treated groups (NaCl-C and PCP-C). In the hippocampus, neuroligin expression was increased in NaCl-H, NaCl-C and PCP-C groups compared to control. In the cortex of all experimental groups neurexin expression was increased, while in the hippocampus was noticed reduction in PCP group and increase in NaCl-H group.

Based on these results we can conclude that perinatal PCP administrations and antipsychotics affect the proteins of excitatory synapse causing alterations of synaptic organization that could be the basis of dysfunctional neuronal circles described in SCH. Further investigations are necessary for understanding the nature of these changes, involvement in pathophysiology of SCH and novel targets for drug design.

## PREVALENCE AND PREDICTORS OF THE METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS ON THE LONG TERM ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC TREATMENT

Irena Popović<sup>1</sup>

Dragan Ravanić<sup>2,3</sup>

Slavica Đukić Dejanović<sup>2,4</sup>

Vojin Popović<sup>1</sup>

Snežana Vladejić<sup>1</sup>

Albina Vlastelica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Specialized Psychiatric Hospital "GornjaToponica", Niš, Serbia

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia

<sup>3</sup>Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

<sup>4</sup>Clinic for Psychiatric Disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade, Serbia

**Introduction:** High prevalence of metabolic syndrome in patients treated with second generation antipsychotics (SGA) decreased the prevalence of the extrapyramidal side effects, but contributes large appearance of metabolic syndrome and its complications. Prevalence of the metabolic abnormalities greatly in-

crease patients treated with SGAs. **Objective:** We performed a case-control clinical study, which included 285 long term hospitalized schizophrenic patients, both gender, treated with monotherapy clozapine, olanzapine or risperidone for at least six months. Patients with diagnosed metabolic syndrome according to International Diabetes Federation (IDF) criteria were classified as „cases”, while the “controls” were patients treated with the same antipsychotic drug without the metabolic syndrome presence. The aim of this research was to determine the correlation of the studied variables as a potentially risk factors for the metabolic syndrome presence. **Materials and Methods:** Total of 285 inpatients (197 men, 88 women) diagnosed with schizophrenia were enrolled in the study. Patients were screened for metabolic syndrome using IDF (International Diabetes Federation) criteria. The following variables were collected : basic physical parameters (height, weight, waist circumference, blood pressure), clinical status (BPRS scale and PANSS scale for schizophrenia), laboratory data (fasting glucose level, serum lipid levels, C- reactive protein, microalbuminuria), and medical-record data (hyperlipidemia or diabetes mellitus in close family, treatment duration). **Results:** It was found that general *prevalence of metabolic syndrome* was 31,2%, in patients treated with clozapine 41,3%, olanzapine 34,4% and risperidone 19%, statistically significant clozapine vs. risperidone ( $p < 0.05$ ). According to *the IDF criteria:* the incidence of enlarged *waist circumference* was significantly higher presented in the clozapine treated group (51,1%), vs. risperidone treated group (37%),  $p < 0.05$ ; *reduced HDL-c levels* were significantly different in both clozapine (37%) and olanzapine group (38,7%) vs. risperidone group (22%),  $p < 0.05$ ; *hyperglycemia* was significantly higher presented in both clozapine (21,7%) and olanzapine treated group (25,8%) vs. risperidone treated group (7%),  $p < 0.05$ ; *hipertriglyceridemia* was significantly higher presented in clozapine (58,7%) vs. risperidone treated group (42%),  $p < 0.05$ ; *arterial hypertension* was significantly higher presented in clozapine (40,2%) vs. olanzapine treated group (20,4%),  $p < 0.05$ . Predictors of the metabolic syndrome computed by *multivariate logistic regression:* - patients treated with *olanzapine:* case- history data about diabetes mellitus in close family member (OR 14.134 95%CI 2.724- 73.348,  $p = 0.002$ ); hyperlipidemia in close family- (OR 53.134, 95%CI 2.768- 1019.916,  $p = 0.008$ ); BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )- (OR 1.328 95%CI 1.105- 1.597,  $p = 0.002$ ); C-reactive protein over the cutoff point of 5mg/L (OR 4.555, 95%CI 1.057-19.627,  $p = 0.042$ ), and mankind (OR 4.653, 95%CI 1.008- 21. 479,  $p = 0.049$ ); patients treated *with clozapine:* diabetes in close family members (OR 14.127, 95%CI 2.407-82892,  $p = 0.003$ ); patients treated with *risperidone* - there was no significant predictors. **Conclusions:** There is a high prevalence of the metabolic syndrome in long term hospitalized schizophrenic patients receiving SGA, which much exceeds the prevalence in general population. The consideration of the factors marked as a significant predictors in our study may improve the quality of early identification of patients who are at risk for metabolic syndrome developing. We also point the clinical importance for psychiatrists in creating the strategy of long term schizophrenia treatment.

# CHANGES OF BONE MASS AND BLOOD METABOLIC PARAMETERS IN PHENCYCLIDINE MODEL OF SCHIZOPHRENIA – EFFECTS OF ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IN FEMALE RATS

---

Tatjana Nikolic<sup>1</sup>  
Milan Petronijevic<sup>2</sup>  
Tihomir Stojkovic<sup>1</sup>  
Milica Velimirovic<sup>1</sup>  
Gordana Jevtic<sup>1</sup>  
Mikan Lazovic<sup>1</sup>  
Milica Zivkovic<sup>1</sup>  
Nataša Petronijevic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical and Clinical Biochemistry, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Military Medical Academy-Department of Reumatology, University of Belgrade, Serbia

Schizophrenia (SCH) is a complex heterogeneous disease characterized by a wide range of symptoms. Long-term treatment with “typical” or “atypical” antipsychotics is often required for disease control. Disorders of physical health are frequently observed in SCH patients and include decrease of bone mass, disturbances in glucose, cholesterol and triacylglycerol metabolism, weight gain and higher risk of cardiovascular diseases. These changes are usually attributed to antipsychotic treatment. However it remains uncertain whether the disease *per se* is characterized by low bone mass and metabolic disturbances or a lifestyle (smoking, sedentary, nutrition, vitamin D deficiency, etc.) together with treatment with antipsychotics might be the cause. Phencyclidine (PCP) is non-competitive antagonist of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Perinatal PCP administration to rodents represents one of the actual animal models of SCH. Recent report has shown reduced bone mass in male rats perinatally treated with PCP. There is lack of data about antipsychotic effects on bone mass and metabolic parameters in females.

The aim of the study was to investigate the effects of long-term haloperidol and clozapine treatment on bone mass and body composition, as well as, changes in glucose, cholesterol and triacylglycerol concentration, in adult female rats perinatally treated with phencyclidine.

Six groups of animals were subcutaneously treated on 2<sup>nd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> postnatal day (PN), with either PCP (10 mg/kg) or vehicle (0.9% saline). At PN35, one NaCl and PCP group have started to receive haloperidol (1 mg/kg/day; NaCl-H, PCP-H groups) and one NaCl and PCP group have started

to receive clozapine (20 mg/kg/day; NaCl-C, PCP-C groups) dissolved in drinking water. The rest NaCl (controls) and PCP groups have received drinking water. BMD, bone mineral content (BMC), fat mass and lean were measured *in vivo* by dual X-ray absorptiometry (DXA) on PN98. Rats were sacrificed on PN100. In collected serums, concentrations of glucose, cholesterol and triacylglycerol were determined by spectrophotometric assays.

The results demonstrate a significant reduction of BMC and total fat in PCP perinatally treated female rats that was still present in PCP groups receiving antipsychotics. Also, there was a significant lean reduction in PCP-H group. Perinatal use of phencyclidine did not have influence on glucose and triacylglycerols serum levels, but it reduced cholesterol concentration. Antipsychotics didn't have effects on investigated parameters and didn't normalize observed change of cholesterol concentration.

We can conclude that perinatal use of PCP cause changes in bone mass, but not glucose and lipid metabolism in female rats. Also, the use of antipsychotics did not have influence on investigated parameters neither alone or after perinatal PCP treatment. Further investigation with different doses and duration of antipsychotic treatment are necessary. Understanding the etiology of physical health disturbances in SCH is important for adequate therapeutic approach.

## UPUTSTVO AUTORIMA

ENGRAMI su časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline. ENGRAMI se izdaju kroz 4 sveske godišnje. Časopis objavljuje: originalne radove, saopštenja, prikaze bolesnika, preglede iz literature, radove iz istorije medicine, radove za praksu, izveštaje s kongresa i stručnih sastanaka, stručne vesti, prikaze knjiga i dopise za rubrike Sećanje, In memoriam i Promemoria, kao i komentare i pisma Uredništvu u vezi s objavljenim radovima.

Prispeli rukopis Uredivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene (period recenzije 4-8 nedelja). Ukoliko recenzenti predlože izmene ili dopune, kopija recenzije se dostavlja autoru s molbom da unese tražene izmene u tekst rada ili da argumentovano obrazloži svoje neslaganje s primedbama recenzenta, najkasnije u periodu od dve nedelje. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u ENGRAMIMA neophodna je saglasnost izdavača.

Radovi se štampaju na srpskom ili engleskom jeziku, sa naslovnom stranom i kratkim sadržajem na oba jezika.

### DOBRA NAUČNA PRAKSA

Podnošenje rukopisa podrazumeva: da rukopis nije objavljen ranije (osim u obliku apstrakta ili kao deo objavljenog predavanja ili teze); da nije u razmatranju za objavljivanje u drugom časopisu; da je autor(i) u potpunosti odgovoran za naučni sadržaj rada; da je objavljivanje odobreno od strane svih koautora, ako ih ima, kao i od strane nadležnih organa ustanove u okviru koje je istraživanje sprovedeno.

Kao uslov za razmatranje za objavljivanja, potrebna je registracija kliničkih ispitivanja u javnom registru kliničkih studija za određena istraživanja koja svojim dizajnom to zahtevaju. Kliničko ispitivanje je definisano od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (u

skladu sa definicijom Svetske zdravstvene organizacije) kao i bilo koji istraživački projekat koji dodeljuje, učesniku ili grupi učesnika, jednu ili više intervencija u cilju procene zdravstvenog ishoda. Za više informacija posetite <http://clinicaltrials.gov/>

Neophodno je da originalni radovi, predati za publikaciju, koji uključuju humanu populaciju, sadrže, u okviru sekcije Materijal i metode, izjavu da je studija odobrena od strane odgovarajućeg etičkog komiteta i time izvedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom iz 1995. Takodje je neophodno jasno navesti da su svi ispitanici uključeni u istraživanje dali svoj informisani pristanak pre uključjenja u studiju. Detalje koji bi mogli prekršiti pravilo o anonimnosti subjekata neophodno je izbeći.

Eksperimenti koji uključuju životinje takodje moraju biti sprovedeni u skladu sa lokalnim važećim etičkim odredbama o pravima životinja i sa držati izjavu da su prilikom istraživanja ispoštovani principi laboratorijske nege životinja (NIH publikacija broj 86-23, revidirana 1985).

Urednici zadržavaju pravo da odbiju rukopise koji nisu u skladu sa gore navedenim uslovima. Autor će biti odgovoran za lažne izjave ili neispunjavanja gore navedenih zahteva.

### OPŠTA UPUTSTVA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, latinicom, sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i *Toolbars*. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*.

Rukopis rada dostaviti elektronski na adresu uredništva: [engrami1979@gmail.com](mailto:engrami1979@gmail.com).

U slučaju poštanske dostave rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama – npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćena;
- puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima;
- zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade i mesto, i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora;
- ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv sastanka, mesto i vreme održavanja;
- na dnu stranice navesti ime i prezime, kontakt-adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu jednog od autora radi korespondencije.

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na:

- bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata,
- planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja,
- u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Kratak sadržaj.** Uz originalni rad, saopštenje, prikaz bolesnika, pregled iz literature, rad iz istorije medicine i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima do 300 reči.

Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, zaključak. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči Uvod, Cilj rada, Metod rada, Rezultati, Zaključak. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti.

**Ključne reči.** Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings – MeSH* (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

**Prevod na engleski jezik (za radove pisane na srpskom jeziku).** Na posebnoj stranici otkucati naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova na engleskom jeziku i mesto.

Na sledećoj stranici priložiti kratak sadržaj na engleskom jeziku (*Abstract*) sa ključnim rečima (*Key words*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 200-300 reči.

Za originalne radove apstrakt na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Method, Results, Conclusion*. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Za prikaze bolesnika apstrakt na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano.

Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, zaključak, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti, naročito u ilustracijama.

Pregled iz literature čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledne radove iz literature mogu objavljivati samo autori koji navedu najmanje pet autocitata (reference u kojima su ili autori ili koautori rada).

**Tekst rukopisa.** Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom.

Za nazive lekova koristiti prevashodno generička imena.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljiviji (standardne skraćenice, kao npr. DNK). Za svaku skraćenicu pun termin treba na-



vesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada – koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, fotografije, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i kratak sadržaj na engleskom jeziku – mora iznositi za originalni rad, saopštenje i pregled iz literature do 5.000 reči, za prikaz bolesnika do 2.000 reči, za rad iz istorije medicine do 3.000 reči, za rad za praksu do 1.500 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.000 reči.

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Tabele radiati isključivo u programu Word, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu – pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* – spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku – nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Koristiti font Times New Roman, veličina slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta.

Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku.

**Fotografije.** Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Primaju se originalne fotografije (crno-bele ili u boji) ili fotografije drugih autora koje se prenose u originalu ili izmenjenoj verziji i za koje je neophodno dostaviti potvrdu autora da postoji dozvola za objavljivanje. Fotografije snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Poželjno je da rezolucija bude najmanje 150 dpi, format fotografije 10×15 cm, a format zapisa \*.JPG. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao Grayscale sa rezolucijom 300 dpi, u originalnoj veličini i snimiti na CD.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu *Excel*, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafi-

kone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku.

Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku.

**Sheme (crteži).** Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku, veličina slova 10 pt.

Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku shemu odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

**Izjava o konfliktu interesa.** Neophodno je navesti potencijalni konflikt interesa ukoliko on postoji u slučaju bilo koga od autora rada. Ukoliko nema konflikta interesa, to je takođe potrebno naglasiti.

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu iz literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50.

Reference se citiraju prema tzv. vankuverskim pravilima (Vankuverski stil), koja su zasnovana na formatima koja koriste *National Library of Medicine* i *Index Medicus*. Naslove časopisa skraćivati takođe prema načinu koji koristi *Index Medicus* (ne stavljati tačke posle skraćenica!). Za radove koji imaju do šest autora navesti sve autore. Za radove koji imaju više od šest autora navesti prva tri i et al. Stranice se citiraju tako što se navede početna stranica, a krajnja bez cifre ili cifara koje se ponavljaju (npr. od 322. do 355. stranice navodi se: 322-55).

Molimo autore da se prilikom navođenja literature pridržavaju pomenutog standarda, jer je to vrlo bitan faktor za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

#### Primeri:

##### 1. Članak u časopisu:

Roth S, Newman E, Pelcovitz D, Van der Kolk, Mandel F. *Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: results from the DSM-IV field trial for posttraumatic stress disorder.* *J Traum Stress* 1997; 10:539-55.

##### 2. Poglavlje u knjizi:

Ochberg FM. *Posttraumatic therapy.* In: Wilson JP, Raphael B, editors. *International Handbook of Traumatic Stress Syndromes.* New York: Plenum Press; 1993. p.773-83.

##### 3. Knjiga:

Maris RW, Berman AL, Silverman MM, editors. *Comprehensive Textbook of Suicidology.* New York, London. The Guilford Press; 2000.

##### 4. Elektronski dokument dostupan na Internetu:

Irfan A. *Protocols for predictable aesthetic dental restorations [Internet].* Oxford: Blackwell Munksgaard; 2006 [cited 2009 May 21]. Availa-

ble from: <http://cclsw2.vcc.ca:2048/login?url=http://www.netLibrary.com/urlapi.asp?action=summary>

Za način navođenja ostalih varijeteta članka, knjiga, monografija, drugih vrsta objavljenog i neobjavljenog materijala i elektronskog materijala pogledati posebno izdanje Srpskog arhiva iz 2002. godine pod nazivom *Jednoobrazni zahtevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima*, *Srp Arh Celok Lek* 2002; 130(7-8):293-300.

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, i

- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Slanje rukopisa.** Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se u tri primerka, zajedno sa diskom (CD) na koje je snimljen identičan tekst koji je i na papiru. Rad se šalje preporučenom pošiljkom na adresu: Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Uredništvo časopisa ENGRAMI, ul. Pasterova 2, 11000 Beograd.

Kompanija Actavis jedan je od najvećih svetskih proizvođača lekova koji posluje u više od 100 zemalja sveta. Kao deo integralnog lanca proizvodnje, posluje i fabrika u Leskovcu, koja je deo proizvodne mreze od 60 najmodernijih fabrika lekova.

Actavis je jedan od najznačajih snabdevača tržišta lekovima u Srbiji ali i izvoznika jer 60 procenata kompletne proizvodnje odlazi na tržišta regiona, EU, Rusije, Ukrajine...

Ova kompanija izgrađena je na posvećenosti razvoju partnerskih odnosa sa medicinskom zajednicom, lekarima, farmaceutima i pacijentima, kako bi im pružila inovativne tretmane i poboljšala pristup savremenim terapijama širom sveta. Actavis poseduje vodeću globalnu komercijalnu snagu u ovoj industriji, sa najtraženijim brendovima u ključnim terapeutskim kategorijama i širokom tržišnom mrežom.

Sa ciljem da omogućimo pacijentima savremene lekove koji su dostupni, što je naša primarna misija, u oktobru 2014. lansirali smo na tržište preparat Epicu® (pregabalin). Od 1. Januara 2015 Epica®(pregabalin) se nalazi na listi lekova RFZO i to na A listi za indikacije: generalizovani anksiozni poremećaj kod odraslih i kao adjuvantna terapija parcijalnih konvulzija sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih. Na A1 listi lekova RFZO Epica® se nalazi za indikaciju: neuropatski bol. Epica® se na tržištu nalazi sa jedinstvenom dozom od 50 mg i jedinstvenim pakovanjima od 90 kapsula doze od 50 mg i 60 kapsula doza od 75 mg i 150 mg.

<b>Doziranje i preporuke za uzimanje Epica® kapsula<sup>1</sup></b>			
<b>Indikacija</b>	<b>Početna doza</b>	<b>Terapijska doza</b>	<b>Maksimalna dnevna doza</b>
Neuropatski bol	150 mg/dnevno	nakon 3 do 7 dana 300 mg/dnevno, nakon 7 dana 600 mg/dnevno	600 mg/dnevno
Epilepsija	150 mg/dnevno	nakon 7 dana 300 mg/dnevno, nakon još 7 dana 600 mg/dnevno	600 mg/dnevno
Generalizovani anksiozni poremećaj	150 mg/dnevno	nakon 7 dana 300 mg/dnevno, nakon još 7 dana 450 mg/dnevno, nakon 7 dana 600 mg/dnevno	600 mg/dnevno

**Dnevna doza pregaballna se kreće od 150 – 600 mg, podeljeno u dve ili tri pojedinačne doze<sup>1</sup>**

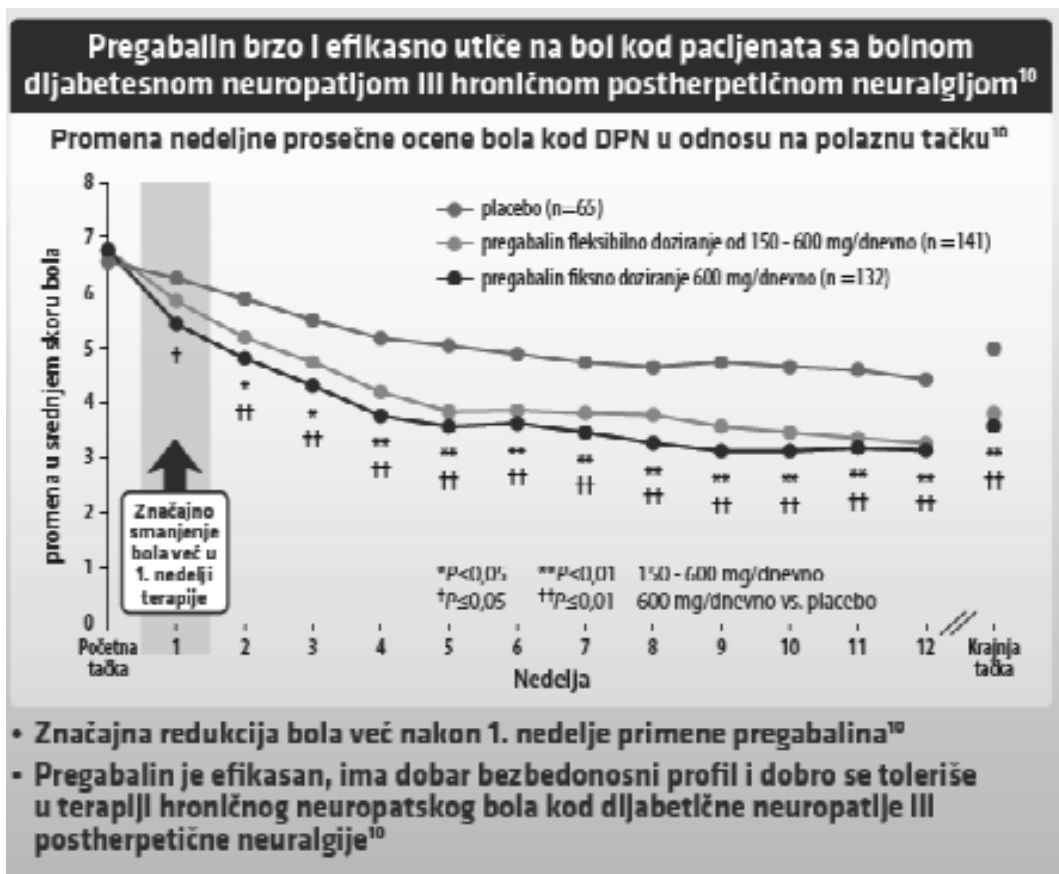
Epica®(pregabalin) se ne metaboliše putem jetre i sistema CY450, ne vezuje sa za proteine plazme i predominantno se u nepromenjenom obliku izlučuje urinom. Lek nema značajnih interakcija sa hranom, brzo se resorbuje i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi u roku od 1h.Epica® (pregabalin) ima linearnu farmakokinetiku.<sup>1</sup>

Jedina kontraindikacija za primenu pregablina je preosetljivost na aktivnu ili bilo koju pomoćnu supstancu leka.<sup>1</sup>

Neuropatski bol je bol uzrokovan bolešću ili oštećenjem somatosenzornog sistema.<sup>2</sup> Neuropatski bol nije simptom već sindrom uzrokovan različitim bolestima i lezijama sa širokim spektrom simptoma. Centralni neuropatski bol je uzrokovan oštećenjem na nivou mozga ili kičmene moždine. Periferni neuropatski bol je izazvan oštećenjem perifernog somatosenzornog sistema.

Neuropatski bol značajno narušava kvalitet života pacijenta i dovodi do njegove onesposobljenosti. Neuropatski bol je hronični bol koji slabo reaguje na konvencionalne analgetike, koji dugo traje i dovodi do poremećaja spavanja, anksioznosti, depresije, poremećaja pamćenja, smanjenja fizičkog funkcionisanja, redukcije socijalnih kontakata, supresije imunog sistema i do profesionalne onesposobljenosti i zato je terapija izuzetno značajna.<sup>3</sup>

U svim svetskim smernicama za terapiju neuropatskog bola pregabalin je 1. linija terapije perifernog i centralnog neuropatskog bola (sa izuzetkom trigeminalne neuralgije)



Pregabalin je efikasan i u terapiji neuropatskog bola maligne etiologije – nivo dokaza A, stepen preporuke I.<sup>5</sup>

Epica®(pregabalin) ima značajno mesto u terapiji neuropatskog bola i omogućava da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi ostvari slogan „život bez bola“

Daljim razvojem farmaceutskih proizvoda vrhunskog kvaliteta, trudićemo se da izađemo u susret sadašnjim i budućim potrebama pacijenata, sa ciljem da unapredimo zajednicu u kojoj živimo i radimo.

**Reference:** 1. Sažetak karakteristika leka Epica® januar 2014. 2. Troels S. A new definition of neuropathic pain; Pain 2011. 3. Nice guideline: Neuropathic pain –pharmacological management; November 2013. 4. Freyhagen et al Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in 12 week randomised double blind, multicentre, placebo controlled trial of flexible and fixed dose regimens. Pain 2005;115:254-263 5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Hronični bol maligne etiologije, Ministarstvo zdravlja Republika Srbija;2013:22/13,24-25



**ZIVI**  
**BEZ BOLA**

 **EPICA®**

**Δ PREGABALIN**

kapsula, tvrda 90 × 50 mg JKL 1084300  
kapsula, tvrda 60 × 75 mg JKL 1084302  
kapsula, tvrda 60 × 150 mg JKL 1084305

  
**Actavis**