



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



«Φαρμακευτική προσέγγιση των διπολικών ασθενών στη
λοχεία και τη γαλουχία»

Μεταπτυχιακή Εργασία
Ευδοξίας Στάμου

Επιβλέπων: Αναπληρωτής Καθηγητής Χαράλαμπος Συριστατίδης



ΑΘΗΝΑ 2019

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**«Φαρμακευτική προσέγγιση των διπολικών ασθενών
στη λοχεία και τη γαλουχία»**

**Μεταπτυχιακή Εργασία
Ευδοξίας Στάμου**

Επιβλέπων: Αναπληρωτής Καθηγητής Χαράλαμπος Συριστατίδης

ΑΘΗΝΑ 2019

Στην οικογένεια μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ένα θερμό ευχαριστώ οφείλω στον επιβλέποντα μου, Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χαράλαμπο Συριστατίδη, γιατί χωρίς τη στήριξη και την πολύτιμη βοήθεια του, η πραγματοποίηση της εργασίας αυτής θα ήταν αδύνατη.

Ακόμα, ευχαριστώ την οικογένεια και τους φίλους μου που παραστάθηκαν σε κάθε στάδιο της πορείας αυτής.

Περίληψη

Η διπολική διαταραχή (ΔΔ) είναι μια σοβαρή συναισθηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα δια βίου μεταβολών διάθεσης που ποικίλλουν μεταξύ καταθλιπτικών, υπομανιακών, μανιακών ή μικτών επεισοδίων. Παρόλο που υπάρχει εκτεταμένη συζήτηση σχετικά με την επίδραση της κύησης στο φυσικό ιστορικό της νόσου, οι γυναίκες με ΔΔ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του άμεσου διαστήματος μετά τον τοκετό. Επιπλέον, η ΔΔ συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ψυχιατρικής νοσηλείας στην περίοδο μετά τον τοκετό. Η θεραπεία των διπολικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζει πολλές κλινικές προκλήσεις. Πολλοί από τους κύριους σταθεροποιητές διάθεσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών στο έμβρυο. Ωστόσο, η διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής.

Σκοπός

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στη διερεύνηση της φαρμακευτικής προσέγγισης των γυναικών που πάσχουν από Διπολική Διαταραχή κατά το διάστημα της λοχείας και της γαλουχίας.

Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση μελετών στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pub Med, ResearchGate, Scopus και GoogleScholar.

Κριτήρια ένταξης

Εντάχθηκαν μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις που αφορούσαν τη φαρμακευτική διαχείριση των ασθενών με ΔΔ κατά το διάστημα της λοχείας και της γαλουχίας. Λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών δεν τέθηκε κάποιος χρονικός περιορισμός.

Αποτελέσματα

Εντάχθηκαν 11 μελέτες, οι οποίες περιελάμβαναν αναδρομικές και προοπτικές μελέτες, μια προοπτική μελέτη κοόρτης και συστηματικές ανασκοπήσεις. Εξ' αυτών 5 μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης αντιψυχωσικών και σταθεροποιητών της διάθεσης ως προφυλακτικής θεραπείας για τη ΔΔ για την πρόληψη των υποτροπών κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Μια μελέτη τριών περιπτώσεων γυναικών που εμφάνισαν πρώιμη κατάθλιψη μετά τον τοκετό με οικογενιακό ιστορικό ΔΔ, εξέτασε τη χορήγηση των αντικαταθλιπτικών για τη θεραπεία της επιλόχειας ΔΔ. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά οδήγησε σε μια εξαιρετικά ασταθή πορεία της ασθένειας, ενώ η διακοπή των αντικαταθλιπτικών και η έναρξη των σταθεροποιητών της διάθεσης και των άτυπων αντιψυχωσικών οδήγησε σε μια διαρκή βελτίωση των ασθενών. Μια ανοικτή κλινική δοκιμή εξέτασε το κατά πόσο τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων κατόπιν του τοκετού πυροδοτούν επεισόδια υποτροπής της ΔΔ κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Μια συστηματική ανασκόπηση εξέτασε την ασφάλεια της χορήγησης της αριπιπραζόλης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, της λοχείας και της γαλουχίας, ενώ δύο συστηματικές ανασκοπήσεις εξέτασαν τη χορήγηση αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών κατά την περίοδο της γαλουχίας.

Συμπεράσματα

Δεδομένου ότι για ηθικούς λόγους δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη φαρμακευτική προσέγγιση των γυναικών με ΔΔ κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης, της λοχείας και της γαλουχίας, οι υπάρχουσες μελέτες αφενός περιλαμβάνουν μικρό αριθμό περιστατικών και αφετέρου δεν διακρίνονται για την ποιότητα τους. Κατά συνέπεια, δεν μπορούν να γίνουν οριστικές συστάσεις. Για οξεία αντιμετώπιση, οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν την κουετιαπίνη, τη λαμοτριγίνη, το λίθιο, το βαλπροϊκό οξύ, την κουετιαπίνη συν λαμοτριγίνη και το λίθιο συν λαμοτριγίνη. Για προφυλακτική θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το λίθιο, η λαμοτριγίνη ή ένα ατυπικό αντιψυχωσικό, όπως η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη. Κατά τη γαλουχία, οι σταθεροποιητές της διάθεσης μπορούν να συνταγογραφηθούν χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα περισσότερα βρέφη σε θηλάζουσες γυναίκες. Όσον αφορά τα αντιψυχωσικά, η κουετιαπίνη και η ολανζαπίνη θα πρέπει να θεωρούνται ως θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής.

Λέξεις - Κλειδιά: Διπολική Διαταραχή, φαρμακευτική διαχείριση, φαρμακοθεραπεία, επιλόχεια περίοδος, γαλουχία.

Abstract- Key words

Bipolar disorder (BP) is a severe emotional disorder characterized by a wide range of lifelong mood swings that vary between depressive, hypomanic, manic or mixed episodes. Although there is extensive discussion of the effect of pregnancy on the natural history of the disease, women with BP are at a high risk of developing symptoms during the postpartum period. In addition, BP is associated with a higher risk of psychiatric hospitalization in the postpartum period. The treatment of bipolar disorder during pregnancy presents many clinical challenges. Many of the major mood stabilizers are associated with an increased risk of malformations in the fetus. However, discontinuation of treatment during pregnancy may increase the risk of relapse.

Purpose

The aim of the present systematic review aims is to investigate the pharmaceutical approach of women suffering from Bipolar Disorder during the postpartum period and lactation.

Method

An electronic search for research articles was conducted in Pub Med, Research Gate, Scopus, Google Scholar electronic databases.

Inclusion criteria

Studies and systematic reviews were included concerning the pharmaceutical management of BD patients during the postpartum period and breastfeeding. Because of the limited number of studies, no time restriction has been set.

Results

11 studies were included, which comprised of retrospective and prospective studies, a prospective cohort study and systematic reviews. From those 5 examined the efficacy of antipsychotics and mood stabilizers as prophylactic treatment for the prevention of recurrence episodes postpartum. A study of three cases of women with early post

partum depression with a family history of BD examined the use of antidepressants for the treatment of the postpartum BD. The results showed that antidepressant therapy led to a highly unstable course of illness, while discontinuation of antidepressants and the onset of mood stabilizers and atypical antipsychotics led to a continuous improvement in patients. One open clinical trial examined whether the low levels of estrogen after childbirth triggered recurrent episodes of BD. A systematic review studied the safety of aripiprazole during pregnancy, postpartum period and lactation, while two systematic reviews investigated the use of antipsychotics and antidepressants during breastfeeding.

Conclusions

Given the fact that, due to ethical reasons it is not possible to carry out randomized clinical trials related to the pharmacological approach of women with BD during pregnancy, postpartum and lactation, existing studies, on the one hand, involve a small number of incidents and, on the other hand, are not characterized by a high quality. Consequently, no definitive recommendations can be made. For acute treatment treatment options include quetiapine, lamotrigine, lithium, valproic acid, quetiapine plus lamotrigine and lithium plus lamotrigine. For prophylactic treatment, lithium, lamotrigine or an atypical antipsychotic such as olanzapine and quetiapine should be considered. During lactation, mood stabilizers can be prescribed without serious side effects in most infants in lactating women. As for antipsychotics, quetiapine and olanzapine should be considered as the first-line treatment options.

Key words: Bipolar Disorder, BD, pharmaceutical management, pharmacotherapy, postpartum period, lactation.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
Περίληψη.....	9
Abstract- Key words	13
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	15
Α' ΜΕΡΟΣ	17
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	23
Κεφάλαιο 1. Διπολική Διαταραχή.....	25
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	25
1.2 Ορισμός & Ταξινόμηση Διπολικής Διαταραχής.....	26
1.3 Κλινική εκδήλωση.....	29
1.3.1 Μανία & Υπομανία.....	29
1.3.2 Διπολική Κατάθλιψη.....	30
1.3.3 Μικτά Επεισόδια/ Μικτή Μανία.....	32
1.3.4 Ταχεία Εναλλαγή	33
1.4 Διάγνωση	34
1.5 Επιδημιολογία.....	37
1.6 Αιτιολογία Διπολικής Διαταραχής	41
1.6.1 Γενετικοί Παράγοντες	41
1.6.2 Ορμονικοί Παράγοντες.....	42
1.6.3 Διαταραχές των Νευροδιαβιβαστών	43
1.6.4 Περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ΔΔ.....	46
1.6.5 Επιπλοκές κατά τον τοκετό & Πρωτοτοκία.....	47
1.6.6 Μεταβολές στη Φαρμακευτική Θεραπεία.....	48
1.6.7 Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες.....	49
1.6.8 Ανοσολογικοί Παράγοντες	50
1.6.9 Στέρηση Ύπνου.....	50
1.7 Πορεία.....	50
1.8 Συννοσηρότητες.....	52
1.8.1 Ψυχιατρικές Συννοσηρότητες.....	52

1.8.2 Γενικές Συνοπτηρότητες.....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	57
Κεφάλαιο 2. Θεραπεία Διπολικής Διαταραχής.....	59
2.1 Φαρμακοθεραπεία ΔΔ.....	59
2.2 Φαρμακοθεραπεία ΔΔ σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.....	60
2.2.1 Σταθεροποιητές της διάθεσης.....	64
2.2.2 Μη Τυπικά Αντιψυχωσικά.....	67
2.2.3 Βενζοδιαπίνες.....	68
2.2.4 Αντικαταθλιπτικά.....	69
2.3 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT).....	69
2.4 Προφύλαξη.....	70
2.5 Ψυχοκοινωνικές Παρεμβάσεις.....	71
2.5.1 Ψυχοεκπαίδευση.....	73
2.5.2 Γνωστική Συμπεριφορική Θεραπεία (CBT).....	74
2.5.3 Θεραπεία Διαπροσωπικού και Κοινωνικού Ρυθμού (IPSRT).....	74
Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία Έρευνας.....	79
3.1 Σκοπός.....	79
3.2 Υλικό και μέθοδος.....	79
3.2.1 Κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση.....	79
3.2.2. Ερευνητική μεθοδολογία για την επιλογή των μελετών.....	79
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Αποτελέσματα Έρευνας.....	85
4.1 Αποτελέσματα Έρευνας.....	85
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	93

A' ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διπολική διαταραχή (ΔΔ)¹ είναι μια σοβαρή συναισθηματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα δια βίου μεταβολών διάθεσης που ποικίλλουν μεταξύ καταθλιπτικών, υπομανιακών, μανιακών ή μικτών επεισοδίων^{1,2}. Η ΔΔ καλύπτει ένα φάσμα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από συχνές υποτροπές και μια επίμονη υπολειμματική συμπτωματολογία¹. Η ΔΔ I και II, όντας χρόνιες και σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές που παρουσιάζονται κατά τη νεαρή ηλικία, έχουν δυνητικά καταστροφικές συνέπειες σε περίπτωση μη ορθής διαχείρισης³. Δυστυχώς, η ταυτοποίηση των κλινικά σημαντικών καταθλιπτικών ή (υπο)μανιακών επεισοδίων είναι συχνά δυσχερής. Η καθυστερημένη ανίχνευση, καθώς και η λανθασμένη διάγνωση, θέτουν τις γυναίκες σε κίνδυνο, εφόσον τις εκθέτουν σε μια σειρά από αρνητικές συνέπειες όπως την επιδείνωση των συμπτωμάτων και την αναποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η έγκαιρη και ακριβής ανίχνευση της ΔΔ τύπου I ή II στην επιλόχεια περίοδο αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη βελτίωση της πρόγνωσης³.

Η ΔΔ συγκαταλέγεται μεταξύ των πλέον διαδομένων ψυχιατρικών διαταραχών και χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά υποτροπών, συννοσηρότητας και υποβάθμιση της λειτουργικότητας⁴ του ατόμου, επηρεάζοντας εκατομμύρια ζωές παγκοσμίως⁵. Η ετήσια συχνότητα των διπολικών διαταραχών κυμαίνεται από τρεις έως δέκα περιπτώσεις ανά 100.000 ατόμων, με την εκτιμώμενη επικράτηση κατά τη διάρκεια της ζωής να ανέρχεται σε ένα ποσοστό 3% -7%¹. Ο επιπολασμός των συνηθέστερων διαταραχών εντός του φάσματος της ΔΔ αναφέρεται σε 1-2,4%^{2,6}. Είναι η έκτη κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως και συγκαταλέγεται μεταξύ των κύριων αιτιών αναπηρίας στις Ηνωμένες Πολιτείες⁷. Οι διπολικές διαταραχές έχουν μείζονες αρνητικές κλινικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις που συχνά παρεμβαίνουν στην ικανότητα του ατόμου να εργάζεται και να λειτουργεί φυσιολογικά, ώστε να ανταποκριθεί στους ρόλους που έχει αναλάβει στην καθημερινότητα του, αλλά και στις κοινωνικές του σχέσεις¹. Πρόκειται για διαταραχές που συνδέονται με μια μεγάλη οικονομική επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, καθώς και την απώλεια της παραγωγικότητας. Ενδεικτικά, κατατάσσονται παγκοσμίως από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως την

¹Bipolar Disorder (BD)

έβδομη κύρια αιτία για την απώλεια ετών υγιούς ζωής, ως αποτέλεσμα της αναπηρίας και της πρόωρης θνησιμότητας των γυναικών 15-44 ετών².

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην αποσαφήνιση των διαγνωστικών ορίων και στη διερεύνηση της αιτιολογίας της διπολικής διαταραχής υπό το πρίσμα της νευροβιολογίας και του ρόλου των ψυχοκοινωνικών παραγόντων, καθώς και στην ανάδειξη αποτελεσματικών θεραπευτικών σχημάτων. Παρ' όλα αυτά, αρκετά σημεία σχετικά με τη βασική ψυχοπαθολογία και τη θεραπεία αυτής της διαταραχής παραμένουν σκοτεινά, καθώς η αιτιολογία της ασθένειας παραμένει ασαφής^{1,5}. Ειδικότερα, πρόκειται για μια διαταραχή που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ πολύπλοκων περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η κλινική πορεία της διαταραχής του διπολικού φάσματος γενικά χαρακτηρίζεται από υπομανιακά, μανιακά, μικτά και καταθλιπτικά επεισόδια³ ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων, νευρολογικών μονοπατιών και κοινωνικο-περιβαλλοντικών επιδράσεων¹. Ειδικότερα στις γυναίκες, γεγονότα που αφορούν στην αναπαραγωγική τους υγεία, καθώς και διάφορες ορμονικές θεραπείες επηρεάζουν την πορεία της διαταραχής του διπολικού φάσματος. Τα άτομα με διαταραχή διπολικού φάσματος παρουσιάζουν ασυνήθιστες μεταβολές στη διάθεση, την ενέργεια, τις γνωστικές ικανότητες και τη δραστηριότητα τους³.

Οι γυναίκες με ΔΔ έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν κατάθλιψη, μικτά επεισόδια και ταχείες εναλλαγές, ενώ παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο διαταραχών που σχετίζονται με τη χρήση οινόπνευματος, κρίσεων πανικού, κοινωνικής φοβίας και διατροφικών διαταραχών^{7,8}. Επιπλέον, οι γυναίκες μπορεί να έχουν περισσότερες πιθανότητες για καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία της διπολικής διαταραχής⁸. Καθώς η έναρξη της διπολικής διαταραχής εντοπίζεται συνήθως στην εφηβεία ή την πρώιμη ενηλικίωση, οι πάσχουσες κινδυνεύουν να παρουσιάσουν επεισόδια καθ' όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής^{7,9}.

Η εποχή που για πολλές γυναίκες συμπίπτει με την εγκυμοσύνη, τον τοκετό και τη λοχεία επικαλύπτει την περίοδο μεταξύ των 18 και 30 ετών, κατά την οποία διαγιγνώσκονται οι περισσότερες γυναίκες με ΔΔ. Η εγκυμοσύνη και η γέννηση ενός παιδιού αποτελεί ένα σημαντικό μεταβατικό γεγονός στη ζωή μιας γυναίκας⁶. Οι γυναίκες με ΔΔ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επεισοδίων σε σχέση με την εγκυμοσύνη και τον τοκετό: μια στις πέντε τουλάχιστον παρουσιάζουν κίνδυνο να υποφέρουν από επιλόχεια ψύχωση και έναν ακόμα υψηλότερο κίνδυνο

(μέχρι 40-50%) να αντιμετωπίσουν οποιοδήποτε επεισόδιο διάθεσης κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, συμπεριλαμβανομένης της μη ψυχωτικής μείζονος κατάθλιψης¹¹. Ένα προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό επιλόχειας ψύχωσης μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο αυτό¹¹⁻¹². Επιπρόσθετα, οι γυναίκες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με την τεκνοποίηση^{6,10}. Η σύνθετη εικόνα των προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες με ΔΔ περιλαμβάνει: τη σεξουαλικά επιπόλαια συμπεριφορά κατά τη διάρκεια επεισοδίων μανίας, κινδύνους που σχετίζονται με την υγεία της μητέρας ή/ και του βρέφους, τις αποφάσεις για τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποφάσεις σχετικές με μη προγραμματισμένη/ ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη, καθώς και σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις^{6,13}.

Παρόλο που οι διπολικές διαταραχές δεν μπορούν να θεραπευτούν, μπορούν συνήθως να αντιμετωπιστούν τόσο σε οξείες υποτροπές, όσο και μέσω θεραπείας συντήρησης με κατάλληλη φαρμακοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των σταθεροποιητών διάθεσης, επιλεγμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων ή και συνδυασμών αυτών των θεραπευτικών σχημάτων^{4,14}. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη ή διατήρηση μιας ευθυμικής κατάστασης διάθεσης και η μεγιστοποίηση της καθημερινής λειτουργίας του ασθενούς σε όλους τους σημαντικούς τομείς της ζωής του. Ωστόσο, η διαμήκης πορεία των διπολικών διαταραχών χαρακτηρίζεται από συχνή υποτροπή, ειδικά όταν διακόπτεται η αποτελεσματική φαρμακοθεραπεία¹⁴⁻¹⁵ και ως εκ τούτου, απαιτείται συνήθως μακροχρόνια θεραπεία¹⁴.

Η θεραπεία των διπολικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζει πολλές κλινικές προκλήσεις. Πολλοί από τους κύριους σταθεροποιητές διάθεσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών στο έμβρυο. Ωστόσο, η διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής¹⁴. Τα τελευταία 15 χρόνια παρατηρείται αυξανόμενη χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων πριν από τον τοκετό, πολλά από τα οποία αποτελούν δυνητικά βιώσιμες εναλλακτικές λύσεις έναντι των σταθεροποιητών της διάθεσης¹⁶. Ωστόσο, υπάρχει σχετικά περιορισμένη γνώση για την αναπαραγωγική ασφάλεια αυτών των θεραπευτικών σχημάτων. Προκειμένου να προχωρήσουν στις ενδεδειγμένες επιλογές σχετικά με τη διαχείριση της διπολικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι κλινικοί ιατροί, οι ασθενείς και τα συστήματα

υποστήριξης τους πρέπει να σταθμίζουν τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπειών σε εγκύους ασθενείς και τους δυνητικούς κινδύνους διπολικών υποτροπών σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας. Ο κίνδυνος που διατρέχει κάθε έγκυος σχετίζεται τόσο με την υποκείμενη ασθένεια, όσο και με τις διαθέσιμες παρεμβάσεις ¹⁴⁻¹⁶.

Λόγω του γεγονότος ότι η εκπόνηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε γυναίκες με ΔΔ κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας είναι μη αποδεκτή για λόγους ηθικής, οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες, ενώ οι υπάρχουσες συνήθως συμπεριλαμβάνουν μικρό αριθμό περιστατικών ή είναι συστηματικές ανασκοπήσεις. Ωστόσο, η ΔΔ συνεπάγεται με φτωχή πρόγνωση, συχνές υποτροπές και νοσηλείες, ενώ η θεραπεία της αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τις γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία. Η έλλειψη σταθερών και αξιόπιστων στοιχείων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των γυναικών με ΔΔ κατά το διάστημα της λοχείας και της γαλουχίας έχει ως αποτέλεσμα να χορηγούνται διαφορετικές θεραπείες από τους κλινικούς ιατρούς, γεγονός που αναδεικνύει και την αναγκαιότητα της παρούσας μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

Κεφάλαιο 1. Διπολική Διαταραχή

1.1 Ιστορική αναδρομή

Περιστατικά γυναικών με οξεία ψυχιατρικά συμπτώματα κατόπιν του τοκετού περιγράφονται εδώ και αιώνες. Κατά τον 19^ο αιώνα, εμφανίστηκαν οι πρώτες σχετικές μελέτες, με σημαντικότερη και λεπτομερέστερη εκείνη του Esquirol¹⁷. Ειδικότερα, ο Esquirol περιέγραψε 92 γυναίκες με επιλόχεια ψύχωση, εκ των οποίων 53% είχαν κυρίως μανιακά συμπτώματα, 38% είχαν συμπτώματα κατάθλιψης και 9% είχαν μη συναισθηματική ψύχωση¹⁷. Περαιτέρω, ο γάλλος ψυχίατρος Marcé δημοσίευσε το 1858 μια μονογραφία που περιλάμβανε λεπτομερείς κλινικές περιγραφές 79 γυναικών με επιλόχειες διαταραχές, παρέχοντας αιτιολογικές θεωρίες και καταγράφοντας τις υφιστάμενες θεραπείες. Ο Marcé στο έργο του εξετίμησε ιδιαίτερα τη σημασία των επιδημιολογικών δεδομένων και παρείχε μια κριτική προσέγγιση στις συμβατικές απόψεις αναφορικά με την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία που ανταποκρίνονταν στην εποχή του. Το έργο του αποτέλεσε τον προπομπό της εκ νέου επιβεβαίωσης και διερεύνησης του υψηλού κινδύνου για εμφάνιση τόσο κατάθλιψης κατά την εγκυμοσύνη, όσο και οξέων διαταραχών της διάθεσης και ψυχώσεων κατά την επιλόχεια περίοδο¹⁸.

Η προέλευση της κατηγορικής προσέγγισης των ψυχιατρικών ασθενειών εντοπίζεται στο κλασικό έργο των ιδρυτών της σύγχρονης ψυχιατρικής, όπως του Emil Kraepelin. Ο Kraepelin πρότεινε μια διχοτόμηση μεταξύ των ψυχιατρικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τακτικά επαναλαμβανόμενα επεισόδια αξιοσημείωτων μεταβολών στη διάθεση και των ασθενειών που χαρακτηρίζονται από μη φυσιολογικές νοοτροπίες, πεποιθήσεις και εμπειρίες (δηλαδή ψυχωσικά συμπτώματα), οι οποίες συνήθως εκδηλώνονταν στην πρώιμη ενηλικίωση και συνεχίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Ο Kraepelin αναφέρεται στην πρώτη κατηγορία ως «μανιοκαταθλιπτική ψύχωση», συμπεριλαμβάνοντας ασθένειες, στις οποίες σήμερα αναφερόμαστε ως συναισθηματικές διαταραχές (π.χ. διπολική διαταραχή) και στη δεύτερη ως «dementia praecox» (πρώρη άνοια), που περιλαμβάνει ασθένειες που σήμερα προσδιορίζουμε ως ψυχωσικές διαταραχές (π.χ. σχιζοφρένεια). Ο όρος διπολικός χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1957 από τον Leonhard για διαταραχές που περιλαμβάνουν τόσο μανιακά, όσο και καταθλιπτικά συμπτώματα. Το 1980, η ονομασία ΔΔ υιοθετήθηκε από το Διαγνωστικό και

Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders/ DSM), προκειμένου να αντικαταστήσει τον όρο μανιοκατάθλιψη¹⁹.

1.2 Ορισμός & Ταξινόμηση Διπολικής Διαταραχής

Όσον αφορά τη ΔΔ δεν υπάρχει συναίνεση στην επιστημονική κοινότητα, ως προς τον αριθμό των διαφορετικών τύπων της²⁰. Τα υφιστάμενα συστήματα ταξινόμησης που περιλαμβάνουν το DSM-IV και το ICD-10 (Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση των Ασθενειών και των Σχετιζόμενων με την υγεία προβλημάτων²) αντιλαμβάνονται τη ΔΔ ως ένα φάσμα από διαταραχές που λαμβάνουν χώρα σε ένα συνεχές^{1,20}, εντός του οποίου οι ασθενείς εμφανίζουν επεισόδια κατάθλιψης που χαρακτηρίζονται από μειωμένη διάθεση και συναφή συμπτώματα (π.χ. μειωμένη ενέργεια) και επεισόδια μανίας που χαρακτηρίζονται από διέγερση ή ευερεθιστότητα ή και από τα δύο και συναφή συμπτώματα όπως αυξημένη ενέργεια και μειωμένη ανάγκη για ύπνο ή την υπομανία, τα συμπτώματα της οποίας είναι λιγότερο σοβαρά ή λιγότερο παρατεταμένα από αυτά της μανίας¹⁹.

Η πέμπτη έκδοση του DSM-IV της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης (APA³) περιλαμβάνει τέσσερις κύριους και ορισμένους δευτερεύοντες τύπους διπολικής διαταραχής^{1,2,20,21}:

Η ΔΔ τύπου I, που προηγουμένως ονομάζονταν μανιοκατάθλιψη, ορίζεται από τουλάχιστον ένα δια βίου μανιακό ή μικτό επεισόδιο. Τα διαγνωστικά κριτήρια ορίζουν ότι η μανία πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον μια εβδομάδα ή να απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο^{1,2,21}. Τα μανιακά συμπτώματα περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα ή ευφορία μαζί με συμπτώματα όπως μειωμένη ανάγκη για ύπνο, μεγαλομανείς ιδέες, παρορμητική συμπεριφορά, αυξημένη ομιλητικότητα, αυξημένη δραστηριότητα και διάσπαση προσοχής. Τα μικτά επεισόδια περιλαμβάνουν μανιακά συμπτώματα και ταυτόχρονα καταθλιπτικά συμπτώματα που διαρκούν τουλάχιστον μια εβδομάδα^{1,22}. Οι περισσότεροι, αλλά σίγουρα όχι όλοι, πάσχοντες από ΔΔ τύπου I βιώνουν περιόδους κατάθλιψης¹.

Η ΔΔ τύπου II, ορίζεται από τουλάχιστον ένα δια βίου υπομανιακό επεισόδιο, από κοινού με ένα τουλάχιστον επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης^{1,2,21}. Η υπομανία χαρακτηρίζεται από τα ίδια συμπτώματα με τη μανία, αλλά διαρκεί για βραχύτερα

² International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

³ American Psychiatric Association

διαστήματα (τέσσερις ή περισσότερες ημέρες) και παρά το γεγονός ότι είναι αισθητή στο περιβάλλον του ασθενούς, δεν περιορίζει τη λειτουργικότητα του. Τα επεισόδια μείζονος κατάθλιψης ορίζονται από δύο ή περισσότερες εβδομάδες έντονης θλίψης ή απώλειας ενδιαφέροντος για καθημερινές δραστηριότητες, που συνοδεύονται από συμπτώματα όπως κόπωση και αϋπνία, ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση, αύξηση ή απώλεια βάρους, γνωστική δυσλειτουργία, αυτοκτονικό ιδεασμό ή και απόπειρες αυτοκτονίας^{1,22}. Η μετάβαση από ΔΔ τύπου II σε ΔΔ τύπου I είναι σπάνια. Σε μια μελέτη²³, μόνο το 11% των ασθενών με ΔΔ τύπου II ανέπτυξαν πλήρη μανιακά ή μικτά επεισόδια εντός ενός διαστήματος δέκα ετών.

Η **Κυκλοθυμική Διαταραχή** χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον δύο ή περισσότερα χρόνια εναλλαγών μεταξύ συμπτωμάτων υπομανίας και συμπτωμάτων κατάθλιψης, που ωστόσο δεν πληρούν τα κριτήρια DSM-IV για ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο ή για ένα επεισόδιο υπομανίας που απαιτείται για τη διάγνωση της ΔΔ τύπου I ή της ΔΔ τύπου II, αντίστοιχα^{1,2,21}.

Η ΔΔ που δεν ορίζεται διαφορετικά αφορά συνήθως τους ασθενείς, των οποίων η διαταραχή να μεν πληροί τον ελάχιστο αριθμό απαιτούμενων συμπτωμάτων, αλλά όχι τις απαιτήσεις σε όρους διάρκειας, ώστε να διαγνωστεί ένα πλήρες μανιακό, υπομανιακό, μικτό ή καταθλιπτικό επεισόδιο^{1,2,19}.

Η ΔΔ που προκαλείται από κάποια ουσία/ φαρμακευτική αγωγή ορίζεται από ένα μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο με ή χωρίς καταθλιπτικό επεισόδιο, το οποίο πιστεύεται ότι είναι συνέπεια της έκθεσης σε μια ουσία ή φάρμακο. Η ΔΔ που οφείλεται σε άλλη παθολογική κατάσταση ορίζεται από ένα μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο με ή χωρίς καταθλιπτικό επεισόδιο, το οποίο πιστεύεται ότι αποδίδεται σε άλλες παθολογικές καταστάσεις².

Όσον αφορά το σύστημα ταξινόμησης ICD-10, το οποίο έχει αναπτυχθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η δέκατη αναθεώρηση του δεν έκανε διάκριση μεταξύ των διπολικών διαταραχών τύπου I και II, συμπεριλαμβάνοντας μόνο τη ΔΔ τύπου I. Η ICD-10 απαιτούσε επίσης δύο διακριτά επεισόδια διάθεσης, τουλάχιστον ένα από τα οποία πρέπει να ήταν μανιακό ή υπομανιακό, προκειμένου να διαγνωστεί η διπολική διαταραχή. Ωστόσο, στο DSM-IV, ένα επεισόδιο μανίας ή ένα επεισόδιο υπομανίας συν ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο επαρκεί για τη διάγνωση¹⁹.

Το 2018 εκδόθηκε η αναθεωρημένη έκδοση των ICD-10, ήτοι η ICD-11, όπου επιχειρείται μια σύγκλιση με τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV αναφορικά με τη διπολική διαταραχή. Τα πιο αξιοσημείωτα σημεία σύγκλισης είναι η συμπερίληψη

της διαταραχής της ΔΔ τύπου II στην ICD -11 και η συμπερίληψη του πρόσθετου κριτηρίου για την αύξηση της δραστηριότητας, πέραν της έξαρσης της διάθεσης ή της ευερεθιστότητας, για τη διάγνωση της υπομανίας και στις δύο ταξινομήσεις. Οι κύριες διαφορές εντοπίζονται στη διατήρηση της μικτής διαγνωστικής κατηγορίας της κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής, η διατήρηση του πένθους ως κριτηρίου αποκλεισμού για το καταθλιπτικό επεισόδιο και η διατήρηση της μικτής διάγνωσης επεισοδίων στη διπολική διαταραχή²⁴.

Όσον αφορά την ταξινόμηση των επιλόχειων ψυχικών και συμπεριφορικών διαταραχών που εμφανίζονται σε όρους κλινικής περιγραφής και διαγνωστικών κατευθυντήριων οδηγιών, αυτή έχει γίνει κατά τρόπο διαφορετικό στο DSM-IV και στην ICD-10. Το DSM-IV-TR επιτρέπει στους ψυχιάτρους να χρησιμοποιούν ως προσδιοριστή τη φράση «με επιλόχειο έναρξη» για να περιγράψουν την ψυχωσική διαταραχή ή ένα τρέχον ή πιο πρόσφατο καταθλιπτικό, μανιακό ή μικτό επεισόδιο, με ψυχωτικά χαρακτηριστικά σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ή ΔΔ 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Στο ICD-10, οι ψυχικές ασθένειες που σχετίζονται με τη λοχεία κωδικοποιούνται σύμφωνα με τη διαγνωσμένη ψυχιατρική διαταραχή, ενώ ένας δεύτερος κωδικός (π.χ., 099.3) δηλώνει σύνδεση με τη λοχεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το ICD-10 επιτρέπει την εισαγωγή ενός ειδικού κωδικού, του F53 όταν δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για ταξινόμηση ή υπάρχουν πρόσθετα χαρακτηριστικά. Ο κωδικός F53 μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο εάν η διαταραχή εμφανιστεί εντός 6 εβδομάδων από τον τοκετό²⁵. Το DSM-V αντικατέστησε τον προσδιοριστή «με επιλόχεια έναρξη» για καταθλιπτικές και διπολικές διαταραχές με τον προσδιοριστή «με περιγεννητική έναρξη». Ο προσδιοριστής «με περιγεννητική έναρξη» χρησιμοποιείται εάν η έναρξη των συμπτωμάτων εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη ή 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Ωστόσο, οι ψυχιατρικές διαταραχές μετά τον τοκετό μπορούν να εμφανιστούν εβδομάδες μετά τον 1^ο μήνα ή 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Ως εκ τούτου, η χρησιμότητα του προσδιοριστή DSM-V και του ειδικού κωδικού ICD-10 στην ταξινόμηση των διαταραχών των προσώπων έχει υπάρξει περιορισμένη²².

Στην αναθεωρημένη έκδοση ICD-11 είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν extensioncodes, οι οποίοι ξεκινούν με το γράμμα X, ώστε να προστεθεί περαιτέρω πληροφορία, μέσω της επέκτασης του βασικού κωδικού. Ειδικότερα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ο κωδικός XT4Z (Postpartum) για να συσχετισθεί μια ψυχιατρική

διαταραχή με την επιλόχεια περίοδο ή ο κωδικός XT1G (Puerperium) για να συσχετισθεί με τη λοχεία, η οποία στην εν λόγω ταξινόμηση ορίζεται ως η χρονική περίοδος που μεσολαβεί από τον τοκετό έως και την 42^η ημέρα ζωής του βρέφους²⁶.

1.3 Κλινική εκδήλωση

Η κλινική έκφραση της διπολικής διαταραχής χαρακτηρίζεται κυρίως από μανιακά και υπομανιακά συμπτώματα²⁷. Σε μια μελέτη 69 ευθυμικών εξωτερικών ασθενών με ΔΔ³⁴ οι γυναίκες φαίνεται να έχουν μια μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης της ΔΔ σε σύγκριση με τους άνδρες. Περαιτέρω, οι γυναίκες εμφανίζουν επεισόδια κατάθλιψης και μανίας σε πολύ νεαρότερη ηλικία από τους άνδρες²⁷. Μια άλλη πιο πρόσφατη μελέτη σε 360 εξωτερικούς ασθενείς με ΔΔ διαπίστωσε επίσης ότι οι γυναίκες εμφανίζουν την ασθένεια σε συγκριτικά μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους άνδρες, εφόσον η εμφάνιση της ασθένειας στις γυναίκες εντοπίζεται περίπου 3,2 έτη αργότερα από τους άνδρες²⁷. Η εμφάνιση της ΔΔ κατά τη διάρκεια της πέμπτης δεκαετίας της ζωής είναι επίσης συχνότερη στις γυναίκες³⁵. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες είναι ανασκοπικές, ενώ συχνά η επιλόχεια κατάθλιψη θεωρείται ως η συνηθέστερη διαταραχή διάθεσης στις γυναίκες, γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση της ΔΔ²⁷.

1.3.1 Μανία & Υπομανία

Το κλινικό προφίλ των γυναικών που αναπτύσσουν μανία περιλαμβάνει μειωμένη ανάγκη για ύπνο, καλπάζουσες σκέψεις, αυξημένη αυτοεκτίμηση, ανεξέλεγκτη συμπεριφορά, αυξημένη σωματική δραστηριότητα και ανησυχία, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της λειτουργικότητας της πάσχουσας. Πέραν των γνωστών κλινικών συμπτωμάτων, τα επεισόδια επιδείνωσης προχωρούν με δυσφορική διάθεση και επιθετικότητα ή υπερβολική αυξημένη δραστηριότητα, καθώς και απερίσκεπτες συμπεριφορές και ενέργειες. Τα υπομανιακά επεισόδια είναι βραχύτερα (4 ημέρες) και χαρακτηρίζονται από αυξημένη δημιουργικότητα, παραγωγικότητα και κοινωνικότητα ή αυξημένη ευερεθιστότητα που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν από το οικείο περιβάλλον της ασθενούς²².

Η σοβαρή μανία μπορεί να συνοδεύεται από ψύχωση (παραληρηματικές σκέψεις, ψευδαισθήσεις, αποδιοργανωμένη ομιλία/ συμπεριφορά), αυτοκτονικότητα και

μειωμένη κρίση²². Η επιλόχεια ψύχωση συσχετίζεται συχνότερα με τη ΔΔ σε σύγκριση με άλλες ψυχωσικές ασθένειες²⁷. Η έντονη κοινωνική και επαγγελματική δυσλειτουργία και η ψύχωση διακρίνουν τη μανία από την υπομανία. Οι διπολικές γυναίκες φαίνεται ότι έχουν λιγότερα συμπτώματα ψύχωσης και νοσηλεύονται λιγότερο συχνά από τους άντρες για μανία, ωστόσο τα σχετικά ευρήματα στη βιβλιογραφία χαρακτηρίζονται από ασυνέπεια. Το ποσοστό της ψύχωσης μετά τον τοκετό κυμαίνεται μεταξύ 20% και 30% στις γυναίκες με ΔΔ²⁷. Επιπλέον, οι γυναίκες που έχουν ψυχωσικό επεισόδιο μετά τον τοκετό παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης επαναλαμβανόμενων συναισθηματικών επεισοδίων. Οι γυναίκες με ΔΔ που έχουν οικογενειακό ιστορικό επιλόχειας ψύχωσης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιλόχειων επεισοδίων εν συγκρίσει με άλλες διπολικές γυναίκες^{27,28}.

1.3.2 Διπολική Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον 2 εβδομάδες μειωμένης διάθεσης ή μειωμένου ενδιαφέροντος ή ενθουσιασμού, με νευροφυτικές μεταβολές, γνωστικές διαταραχές και αλλοιωμένη λειτουργικότητα. Οι γυναίκες εσωτερικοί ασθενείς παρουσιάζουν περισσότερα καταθλιπτικά επεισόδια, ενώ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα από τους άντρες να νοσηλευτούν για κατάθλιψη. Η διπολική κατάθλιψη συνδέεται συχνά με την εμφάνιση στην παιδική ηλικία ή την πρόιμη ενηλικίωση, την ψύχωση και τον αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας. Οι γυναίκες συχνά παρουσιάζουν ένα εποχιακό πρότυπο και άτυπα συμπτώματα στη διπολική κατάθλιψη, όπως αύξηση του σωματικού βάρους, υπερυπνία και εξαιρετικά χαμηλή ενεργητικότητα. Η ανάπτυξη κατάθλιψης στο παρελθόν συνδέεται με μια πιθανότητα της τάξεως του 60% για μια καταθλιπτική υποτροπή, ενώ τα υπομανιακά συμπτώματα μπορεί να επιμένουν και κατά την επανεξέταση. Οι διπολικές γυναίκες παρουσιάζουν συχνά κατάθλιψη πριν από τη μανία, παρατήρηση που συνάδει με τα βιβλιογραφικά ευρήματα, δεδομένου ότι έως και 30% των εξωτερικών ασθενών με κατάθλιψη διαγιγνώσκονται αργότερα με ΔΔ. Η αποτυχία στη διάγνωση της διπολικής κατάθλιψης μπορεί να οδηγήσει σε επίμονη ασθένεια, η οποία είναι ανθεκτικότερη στη θεραπεία και σε αυξημένο κίνδυνο επιτάχυνσης του ρυθμού της ταχείας εναλλαγής²².

Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση της επιλόχειας διπολικής κατάθλιψης από την επιλόχεια μελαγχολία (baby blues, postpartum blues), καθώς και από τη μονοπολική

κατάθλιψη μετά τον τοκετό, διότι η διάγνωση έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανταπόκριση της ασθενούς στη θεραπεία². Τα «baby blues» είναι πολύ συνηθισμένα και επηρεάζουν σε κάποιο βαθμό τις περισσότερες γυναίκες. Ωστόσο, παρατηρείται πιο συχνά στις δυτικές χώρες εξαιτίας της έλλειψης ισχυρής οικογενειακής στήριξης και δέσμευσης²⁹. Τα συμπτώματα της επιλόχειας μελαγχολίας περιλαμβάνουν δυσφορία, δάκρυα, αϋπνία, ευερεθιστότητα, σύγχυση και άγχος. Η επιλόχεια μελαγχολία είναι μια σύντομη περίοδος ήπιας συναισθηματικής διαταραχής που παρατηρείται σε υψηλό ποσοστό που κυμαίνεται στο 45-80% των γυναικών λίγες μέρες μετά τον τοκετό^{2,29}. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 10 ημέρες μετά τον τοκετό και κορυφώνονται για ένα διάστημα περίπου 3-5 ημερών. Γενικά τα συμπτώματα δεν παρεμποδίζουν την κοινωνική και επαγγελματική λειτουργία των γυναικών. Η επιλόχεια μελαγχολία είναι αυτοπεριοριζόμενη και δεν απαιτεί ενεργό παρέμβαση, εκτός από την κοινωνική υποστήριξη και τη στήριξη της λεχώνας από τα μέλη της οικογένειας. Μπορεί να αποδοθεί σε μεταβολές στα ορμονικά επίπεδα των γυναικών που έρχονται να επιδεινωθούν περαιτέρω από το άγχος μετά τον τοκετό. Ωστόσο, η επιλόχεια μελαγχολία που επιμένει για περισσότερο από 2 εβδομάδες ενδέχεται να καταστήσει τις γυναίκες ευάλωτες σε μια σοβαρότερη μορφή διαταραχών της διάθεσης³⁰.

Η επιλόχεια κατάθλιψη είναι μια δυνητικά σοβαρή και συχνή διαταραχή που πλήττει έως και το 79,2% των γυναικών που έχουν τεκνοποιήσει πρόσφατα. Η επιλόχεια κατάθλιψη έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση του δεσμού μεταξύ μητέρας και βρέφους και μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το παιδί. Ενώ το κλινικό προφίλ της επιλόχειας κατάθλιψης είναι παρόμοιο με την κατάθλιψη που αναπτύσσεται σε άλλα χρονικά σημεία της ζωής μιας γυναίκας, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επιλόχεια κατάθλιψη συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο συννοσηρότητας με άγχος, συμπεριλαμβανομένων των εμμονικών σκέψεων για την πρόκληση βλάβης στην ίδια τη μητέρα ή στο βρέφος. Ενώ η επιλόχεια κατάθλιψη μπορεί να είναι σύντομη και να υποχωρήσει απροσδόκητα, έχει αναφερθεί ότι περίπου το 30% των γυναικών εξακολουθούν να πάσχουν μέχρι και 2 χρόνια μετά τον τοκετό^{2,31}.

Η κατάθλιψη είναι μια συχνή επιπλοκή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η περίοδος μετά τον τοκετό αποτελεί περίοδο υψηλού κινδύνου για την πρώτη εμφάνιση της διπολικής διαταραχής ή και την ανάπτυξη επεισοδίων υποτροπής². Επίσης, οι γυναίκες που εμφάνισαν το πρώτο τους καταθλιπτικό επεισόδιο μετά τον

τοκετό, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά υπομανίας από ό,τι οι γυναίκες που εμφάνισαν το πρώτο επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης σε άλλο χρονικό σημείο της ζωής τους². Η διάκριση της επιλόχειας κατάθλιψης από την επιλόχεια διπολική κατάθλιψη ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα δυσχερής. Χαρακτηριστικά, οι Sharma&Khan ανέφεραν ότι το 57% ενός δείγματος γυναικών με ανθεκτική στη θεραπεία, επιλόχεια κατάθλιψη έπασχε στην πραγματικότητα από διπολική διαταραχή³². Οι γυναίκες με ΔΔ έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν κατάθλιψη στην έναρξη της διαταραχής και μεγαλύτερης διάρκειας καταθλιπτικά επεισόδια, να παρουσιάζουν ως κυρίαρχη πολικότητα την καταθλιπτική, ενώ εμφανίζουν μικτή μανία και ταχεία εναλλαγή συχνότερα σε σύγκριση με τους άντρες ασθενείς².

1.3.3 Μικτά Επεισόδια/ Μικτή Μανία

Η μικτή μανία περιγράφει ένα επεισόδιο, στο οποίο τα συμπτώματα της μανίας και της κατάθλιψης εμφανίζονται καθημερινά για μια εβδομάδα. Χαρακτηρίζεται από διέγερση, επίμονο άγχος, αδικαιολόγητη αϋπνία, αυτοκτονικότητα, εμμονές και παρορμήσεις, υπερσεξουαλικότητα και υψηλότερη συχνότητα ψύχωσης και αυτοκτονίας σε σύγκριση με την αμιγή μανία²². Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς περισσότερες πιθανότητες από τους άνδρες να παρουσιάσουν μικτά επεισόδια, ενώ βιώνουν περισσότερο καταθλιπτικά και λιγότερο μανιακά συμπτώματα από τους άνδρες. Από την άλλη πλευρά, ο κίνδυνος αυτοκτονίας δεν σχετίζεται με το φύλο. Τα άτομα παρουσιάζουν συχνά μια σειρά από συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας, της ευερεθιστότητας και της παράνοιας (σε αντίθεση με το αίσθημα ευφορίας και τη μεγαλομανία)^{22,36} της κυκλοθυμίας (πολλά υπομανιακά και καταθλιπτικά συμπτώματα που δεν πληρούν τα πλήρη κριτήρια για μανία/ κατάθλιψη) και της κατάθλιψης με ψυχοκινητική ανησυχία (agitated depression) που μπορεί να προκληθεί από τη χρήση αντικαταθλιπτικών χωρίς σταθεροποιητές της διάθεσης²².

Οι πιο κοινές κλινικές εκφράσεις των μικτών καταστάσεων ειδικά στην περίοδο μετά τον τοκετό, περιλαμβάνουν τη δυσφορική μανία (dysphoricmania) που αποτελεί υπότυπο της μανίας και την κατάθλιψη με ψυχοκινητική ανησυχία. Η κατάθλιψη με ψυχοκινητική ανησυχία σχετίζεται με έντονη ανησυχία, κινητική διέγερση και έντονη εσωτερική ένταση, απόσπαση της προσοχής, ομιλητικότητα, ευερεθιστότητα και ακόμη και επικίνδυνη συμπεριφορά⁹.

Η διάγνωση της επιλόχειας υπομανίας, μανίας και των μικτών καταστάσεων είναι εξαιρετικά δυσχερής λόγω της δυσκολίας στο διαχωρισμό των μανιακών και υπομανιακών συμπτωμάτων. Η υπομανία είναι συχνά πιο δύσκολο να διαγνωσθεί από ότι η μανία, διότι τα συμπτώματα είναι λιγότερο ευδιάκριτα, ενώ συχνά προσιδιάζουν σε κοινές συναισθηματικές εμπειρίες που προκύπτουν μετά τον τοκετό. Ο μέγιστος επιπολασμός της υπομανίας εντοπίζεται αμέσως μετά τον τοκετό και ενώ μπορεί να μετριαστεί, ενδέχεται να συνεχίσει να υφίσταται σε βάθος εβδομάδων ή και μηνών. Ένα άλλο ζήτημα αποτελεί η αναγνώριση των υπομανιακών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια ενός καταθλιπτικού μικτού επεισοδίου. Ενώ τα υπομανιακά συμπτώματα είναι συνήθη στην καταθλιπτική φάση της ΔΔ τύπου I ή II, συχνά παραβλέπονται καθώς δεν αναγνωρίζονται ως καταθλιπτικά συμπτώματα. Περαιτέρω, ενώ τα υπομανιακά συμπτώματα καθεαυτά δεν προκαλούν σημαντικούς περιορισμούς στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργία της ασθενούς, συνδέονται με την ανάπτυξη της επιλόχειας κατάθλιψης που ακολουθεί μεταγενέστερα. Αυτό καθιστά ακόμα και την ήπια υπομανία σημαντική από κλινικής απόψεως, ειδικά όταν εξετάζονται οι θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις².

1.3.4 Ταχεία Εναλλαγή

Τα επεισόδια διαχωρίζονται από μια εναλλαγή στη διάθεση από τον ένα πόλο στον αντίθετο ή από μια ύφεση για 8 ή περισσότερες εβδομάδες^{1,22}. Η ταχεία εναλλαγή συμβαίνει σε μεταγενέστερη φάση στη ΔΔ και συνδέεται με αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης, αυτοκτονίας, κατάχρησης ουσιών, άγχους και υποθυρεοειδισμού⁹. Ορισμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αναλογία γυναικών - αντρών είναι 3:1⁸, ενώ άλλα καταδεικνύουν μικρότερες αλλά σημαντικές διαφορές μεταξύ γυναικών και ανδρών (30% και 17% αντίστοιχα). Οι αυξανόμενες αποδείξεις δείχνουν ότι τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν την επιτάχυνση του κύκλου και την ταχεία εναλλαγή, με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Ο κίνδυνος πρόκλησης μανίας ως αποτέλεσμα της διακοπής των αντικαταθλιπτικών παραμένει αυξημένος, αλλά πιθανότατα αποφεύγεται όταν χρησιμοποιούνται σταθεροποιητές της διάθεσης²².

1.4 Διάγνωση

Οι ψυχιατρικές διαταραχές μετά τον τοκετό έχουν σε μεγάλο βαθμό υποδιαγνωσθεί, υπογραμμίζοντας το γεγονός ότι η συστηματική εξέταση της μητέρας κατά τις κλινικές επισκέψεις μετά τον τοκετό πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αξιολόγησης³⁰. Δεν είναι ασυνήθιστο οι γυναίκες να μην αναφέρουν τα συμπτώματα ενός επεισοδίου, εκτός εάν τους ζητηθεί ρητά κάτι τέτοιο, ενώ τείνουν να αποδίδουν μεγαλύτερη έμφαση στα συμπτώματα κατάθλιψης κατά την επιλόχεια περίοδο. Για πολλές γυναίκες, ειδικά εκείνες που δεν έχουν αναπτύξει ποτέ κάποιο επεισόδιο διάθεσης, μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωρίσουν συμπτώματα κατάθλιψης ή/ και υπομανίας. Αντίθετα, οι νέες μητέρες μπορούν να αποδώσουν τα συμπτώματα (π.χ. δάκρυα, διαταραχή του ύπνου ή μεταβολές στο επίπεδο ενεργητικότητας) σε φυσιολογικές αλλαγές μετά τον τοκετό. Ως αποτέλεσμα μπορεί να υπάρξει καθυστέρηση στην αναγνώριση του φάσματος της διπολικής διαταραχής με επιλόχεια έναρξη, και κυρίως των υπομανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων³.

Συνεπώς, επειδή οι γυναίκες που πάσχουν από ΔΔ, ιδιαίτερα ΔΔ τύπου II, παρουσιάζουν συχνά κατάθλιψη, είναι σημαντικό να εξεταστούν ενδελεχώς για ένα ιστορικό υπομανιακών ή μανιακών συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να μην αναγνωρίζονται από την ασθενή. Σε όλες τις γυναίκες που διαγιγνώσκονται ως περιστατικά μείζονος κατάθλιψης, ιδιαίτερα εκείνες που έχουν μικρή ηλικία έναρξης και δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην αντικαταθλιπτική μονοθεραπεία, υπάρχει η πιθανότητα διάγνωσης με ΔΔ²⁷. Επιπλέον, στην επιλόχεια περίοδο, είναι πολύ δύσκολο για τους κλινικούς ιατρούς να εντοπίσουν με ακρίβεια την υπομανία και την κατάθλιψη. Πολλά άτομα με διαταραχή διπολικού φάσματος έχουν διαγνωστεί λανθασμένα ότι πάσχουν από κάποιο άλλο πρόβλημα ψυχικής υγείας, ενώ οι γυναίκες φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για λανθασμένη διάγνωση σε σχέση με τους άντρες. Ειδικά για τις γυναίκες, η λανθασμένη διάγνωση της διαταραχής του διπολικού φάσματος ως μονοπολική διαταραχή αποτελεί συνηθισμένο φαινόμενο³. Έτσι, η λανθασμένη διάγνωση της ΔΔ τύπου II ως μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής κατά την περίοδο της λοχείας αποτελεί σοβαρό κίνδυνο. Είναι σημαντικό να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, όπως το screening για τη ΔΔ, ιδιαίτερα για τη ΔΔ τύπου II, για όλες τις γυναίκες που λαμβάνουν προγεννητική περίθαλψη³³.

Η διάγνωση της διπολικής διαταραχής τύπου I ή II μπορεί να παραβλεφθεί ή να αποκλειστεί λόγω ελλιπούς γνώσης για το προηγούμενο ιστορικό κλινικά σημαντικών μανιακών ή υπομανιακών επεισοδίων. Σε σύγκριση με τους άνδρες, οι γυναίκες με ΔΔ τύπου I ή II παρουσιάζουν περισσότερο καταθλιπτικά επεισόδια^{3,21}. Επιπλέον, τα περισσότερα άτομα που έχουν διαγνωσθεί με ΔΔ τύπου I ή II βρίσκονται για μεγαλύτερα διαστήματα στην καταθλιπτική φάση σε σύγκριση με τη μανιακή φάση, ενώ οι γυναίκες ειδικότερα είναι πιο επιρρεπείς στο να βιώνουν τόσο μικτά χαρακτηριστικά, όσο και ταχεία εναλλαγή^{3,21}. Η δυσανάλογη ποσότητα καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσει στο να θεωρηθεί εσφαλμένα ότι η μονοπολική διαταραχή αποτελεί τη σωστή διάγνωση³.

Προκειμένου να διευκολυνθεί η ανίχνευση των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο διπολικής διαταραχής τύπου I ή II, ορισμένες έρευνες έχουν εξετάσει ποιοι παράγοντες διαφοροποιούν τη διπολική καταστολή τύπου I ή II από τη μονοπολική κατάθλιψη. Τα άτομα με διπολική κατάθλιψη έχουν βρεθεί ότι έχουν περισσότερα ψυχωτικά συμπτώματα, άτυπα χαρακτηριστικά και μικτή κατάθλιψη σε σύγκριση με τα άτομα με μονοπολική κατάθλιψη³. Τα άτομα με διπολική κατάθλιψη τύπου I εμφανίζονται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση για αστάθεια στη διάθεση, ψυχωτικά χαρακτηριστικά, ψυχοκινητική επιβράδυνση και κατάχρηση ουσιών. Αντιθέτως, τα άτομα με μονοπολική κατάθλιψη έχουν αναφερθεί ότι παρουσιάζουν περισσότερο διέγερση, άγχος, αϋπνία, ανορεξία και απώλεια βάρους^{3,37}. Οι μελέτες που έχουν εξετάσει τις διαφορές μεταξύ της επιλόχειας διπολικής κατάθλιψης και της μονοπολικής κατάθλιψης είναι περιορισμένες. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι οι γυναίκες που βιώνουν το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο στην επιλόχεια περίοδο έχουν υψηλότερα ποσοστά διπολικής διαταραχής σε σύγκριση με τις γυναίκες που εμφανίζουν το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο σε άλλα χρονικά σημεία της ζωής τους. Έτσι, οι γυναίκες που εμφανίζουν επεισόδια κατάθλιψης μετά τον τοκετό πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα μανίας και υπομανίας³.

Εκτός από τις διαφορές που διαπιστώθηκαν μεταξύ της διπολικής κατάθλιψης και της μονοπολικής κατάθλιψης, μερικές μελέτες εξέτασαν τη διαφορά μεταξύ διπολικών συμπτωμάτων που παρατηρήθηκαν στην επιλόχεια περίοδο σε σύγκριση με άλλα χρονικά σημεία. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα ή τα μικτά επεισόδια φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένα από την υπομανία ή τα μανιακά επεισόδια στην

περίοδο μετά τον τοκετό για τις γυναίκες με διαταραχή διπολικού φάσματος^{3,38}. Ωστόσο, σε σύγκριση με την εγκυμοσύνη, οι γυναίκες φαίνεται να εμφανίζουν περισσότερα υπομανιακά συμπτώματα στην αμέσως μετά τον τοκετό περίοδο. Όσον αφορά την παρουσίαση των συμπτωμάτων, μια μελέτη διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που παρουσιάζουν μανιακά συμπτώματα μετά τον τοκετό εμφανίζονται να διαφέρουν από τις γυναίκες που δεν εμφανίζουν μανιακά συμπτώματα. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια των μανιακών επεισοδίων, οι γυναίκες μετά τον τοκετό παρουσίαζαν περισσότερο μικτά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της εσωτερικής έντασης, της ανησυχίας για ασήμαντα ζητήματα, καθώς και συμπτώματα όπως η λύπη, ο λήθαργος, η αστάθεια των συναισθηματικών αποκρίσεων, η αμηχανία και η αποδιοργάνωση. Αυτές οι γυναίκες παρουσίασαν επίσης σε σημαντικό βαθμό περισσότερα καταθλιπτικά συμπτώματα και συμπτώματα άγχους από ό, τι οι γυναίκες με ένα μη επιλόχειο μανιακό επεισόδιο^{3,39}.

Δυστυχώς, επί του παρόντος, δεν έχουν σχεδιαστεί ειδικά όργανα αξιολόγησης για τη διπολικότητα πριν ή μετά τον τοκετό³⁴. Η χρήση ενός ειδικού εργαλείου screening του πληθυσμού, όπως η «Κλίμακα Λοχειακής Κατάθλιψης του Εδιμβούργου» (Edinburgh Postnatal Depression Scale/ EPDS) και η Κλίμακα Ανίχνευσης της Επιλόχειας Κατάθλιψης (Postpartum Depression Screening Scale/ PDSS) που αποτελούν και τα δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία, μπορεί να βελτιώσει την ευαισθητοποίηση των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση ψυχιατρικών διαταραχών μετά τον τοκετό^{30,34,40}.

Το Ερωτηματολόγιο Διαταραχών Διάθεσης (MoodDisorderQuestionnaire/ MDQ) έχει επίσης προταθεί ως ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για τη διάγνωση της διπολικής διαταραχής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας, επειδή τα δεδομένα που ανακτώνται χρησιμοποιώντας το MDQ στον περιγεννητικό πληθυσμό είναι ήδη διαθέσιμα. Το MDQ είναι διαθέσιμο για χρήση στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Καλύπτει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων της διπολικής διαταραχής, συμπεριλαμβανομένης της ευερεθιστότητας και της παρορμητικής συμπεριφοράς, ενώ είναι διαθέσιμο σε πολλές γλώσσες. Παράλληλα, ορισμένες προσαρμογές στη βαθμολόγηση μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία για τη διάγνωση της ΔΔ τύπου II και της ΔΔ που δεν ορίζεται διαφορετικά³⁰. Ένα άλλο εργαλείο, του οποίου η χρήση μπορεί να βελτιώσει την ταυτοποίηση της διπολικής διαταραχής, είναι οι δομημένες κλινικές συνεντεύξεις, όπως η δομημένη κλινική

συνέντευξη κατά το DSM-IV²⁷. Μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των προαναφερθέντων εργαλείων έχουν αναφέρει σημαντικές αυξήσεις στα ποσοστά ανίχνευσης ψυχιατρικών διαταραχών μετά τον τοκετό³⁰.

Η διάγνωση της ΔΔ τύπου II, της ταχείας εναλλαγής ή της μικτής μανίας, που είναι συχνότερη στις γυναίκες, έχουν αντίκτυπο στις επιλογές θεραπείας²⁷. Η ιατρική αξιολόγηση περιλαμβάνει εργαστηριακές δοκιμασίες και λεπτομερή φυσική εξέταση, που περιλαμβάνει τη μέτρηση του βάρους και την εξέταση των ζωτικών σημείων για να αποκλειστεί η οργανική αιτιολογία^{27,30}. Μερικές φορές σπάνιες ιατρικές καταστάσεις, όπως η μετωποκροταφική άνοια (frontotemporal dementia) και το σύνδρομο Sheehan μπορούν να μιμηθούν τα συμπτώματα των ψυχιατρικών διαταραχών μετά τον τοκετό²⁷.

Οι σημαντικότερες εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν ένα πλήρη αιματολογικό έλεγχο, ηλεκτρολύτες, μέτρηση αζώτου ουρίας αίματος, κρεατινίνη, γλυκόζη, βιταμίνη B12, φολικό οξύ, δοκιμές λειτουργίας του θυρεοειδούς, ασβέστιο, ανάλυση και καλλιέργεια ούρων στην εμπύρετη ασθενή, καθώς και τοξικολογικό έλεγχο. Επιπρόσθετα, είναι επιβεβλημένη η προσεκτική νευρολογική αξιολόγηση της ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου, ώστε να αποκλειστεί η περίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με ισχαιμία (αγγειακή απόφραξη) ή αιμορραγία (λόγω μη ελεγχόμενης υπέρτασης, ρήξης αρτηριοφλεβικής δυσμορφίας ή ανευρύσματος)³⁰. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει επίσης το γυναικολογικό ιστορικό της γυναίκας, ώστε να καταγραφούν συμπτώματα που συνδέονται με την έμμηνο ρύση, την εγκυμοσύνη, τον τοκετό, τη λοχεία ή και την εμμηνόπαυση ή ψυχωτικά συμπτώματα. Το ιστορικό πιθανών ορμονικών θεραπειών και οι επιπτώσεις των θεραπειών που αφορούν ψυχιατρικές διαταραχές αποτελούν επίσης σημαντικά στοιχεία για τη διάγνωση²⁷.

1.5 Επιδημιολογία

Όπως προαναφέρθηκε η ΔΔ αποτελεί μια σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή με δύο πολικότητες: την κατάθλιψη και τη μανία. Η συνολική επικράτηση για τη ΔΔ τύπου I υπολογίστηκε σε 0,6%, και η αντίστοιχη για τη ΔΔ τύπου II σε 0,4% σε άνδρες και γυναίκες εξίσου⁴¹. Η Εθνική Έρευνα Συνοσηρότητας στις Η.Π.Α. (National Comorbidity Survey) με βάση το DSM-IV, υπολόγισε ένα ποσοστό

επικράτησης κατά 3,9% για τη ΔΔ τύπου I και II^{1,42}. Μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στις Κάτω Χώρες διαπίστωσε ότι η κυκλοθυμία επηρεάζει το 4,2% του πληθυσμού^{1,43}. Συγκριτικά, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή εκτιμάται ότι έχει επικράτηση 16,6%¹. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη από τη Σουηδία αναφέρει ότι η συχνότητα εμφάνισης και η επικράτηση της ΔΔ έχει αυξηθεί κατά τα τελευταία 20 χρόνια^{6,44}.

Η μέση ηλικία εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου υπολογίστηκε στα 20,2 χρόνια μεταξύ των εξωτερικών ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες⁴¹. Σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ατόμων, η εμφάνιση της νόσου εντοπίζεται πριν από την ηλικία των 18 ετών³³. Στη National Comorbidity Survey^{1,42} η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν τα 25 έτη, ενώ περίπου το 25% των ασθενών είχε ηλικία έναρξης, μικρότερη των 17 ετών. Η μικρότερη ηλικία έναρξης σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση στην ενηλικίωση¹. Η εμφάνιση της διπολικής διαταραχής και της κατάθλιψης τείνει τα τελευταία χρόνια να αφορά όλο και μικρότερες ηλικίες¹. Χαρακτηριστικά, στη National Comorbidity Survey^{1,42}, ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΔ τύπου I ή II στην ηλικιακή ομάδα των ατόμων 18-29 ετών ήταν 22 φορές υψηλότερος, από ότι στην ηλικιακή ομάδα των 60 ετών και άνω¹.

Η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνή, φτάνοντας μέχρι το 69%, ενώ τα ποσοστά επανεμφάνισης παρά τη θεραπεία υψηλού κινδύνου είναι υψηλά. Ειδικότερα, το ποσοστό επανεμφάνισης μετά από 2 έτη αγγίζει το 50% και το ποσοστό επανεμφάνισης μετά από 5 έτη το 70-90%. Τουλάχιστον το 50% των ασθενών πάσχουν από σημαντικά επίμονα συμπτώματα που δημιουργούν τετραπλάσιο κίνδυνο για ένα μεγάλο επεισόδιο διάθεσης. Οι ασθενείς με ΔΔ παραμένουν το μεγαλύτερο διάστημα σε καταθλιπτική κατάσταση. Τα σημαντικά ποσοστά μη συμμόρφωσης με τη φαρμακοθεραπεία, συχνά για ψυχολογικούς λόγους, παίζουν σημαντικό ρόλο στη δυσμενή εξέλιξη της νόσου³³. Η διαταραχή συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο μακροχρόνιας νοσηρότητας, συννοσηρότητας και σοβαρών λειτουργικών βλαβών, καθώς επίσης και με οικογενειακά προβλήματα και απόπειρες αυτοκτονίας που φτάνουν σε 36,3 και 32,4% στη ΔΔ τύπου I και II, αντίστοιχα^{33,45}. Στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος αυτοκτονίας σε άτομα με αυτή τη διαταραχή είναι περίπου 20-30 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού⁶.

Η ΔΔ συνεπάγεται σημαντικό βάρος για όσους επηρεάζονται, καθώς και υψηλά κοινωνικά κόστη που συνδέονται με την υγειονομική περίθαλψη, τις αναρρωτικές

άδειες και την πρόωρη συνταξιοδότηση⁶. Η Σουηδική μελέτη⁴⁴ διαπίστωσε ότι σε άτομα με ΔΔ, παρά τα παρόμοια επίπεδα εκπαίδευσης, τα επίπεδα απασχόλησης είναι χαμηλότερα και το διαθέσιμο εισόδημα είναι μικρότερο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Επίσης, τα άτομα με ΔΔ λαμβάνουν μεγαλύτερες αναρρωτικές άδειες σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό^{6,44}. Επιπρόσθετα, οι δαπάνες που σχετίζονται με τη θεραπεία και την απώλεια της παραγωγικότητας από την ΔΔ είναι σημαντικές²². Μια μελέτη υπολόγισε το συνολικό κόστος ζωής της ΔΔ το 1998 σε 24 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ το ήμισυ του κόστους αυτού αποδόθηκε σε απώλεια της λειτουργικότητας/ ικανότητας για εργασία του ατόμου⁴⁶. Μελέτη⁴⁷ σε 253 ασθενής με ΔΔ τύπου I και II διαπίστωσε ότι μόνο το 33% των ασθενών εργάζονταν υπό καθεστώς πλήρους απασχόλησης, ενώ το 9% εργάζονταν υπό καθεστώς μερικής απασχόλησης. Επιπρόσθετα, το 57% των συμμετεχόντων ανέφερε ότι δεν ήταν σε θέση να εργαστεί ή ότι μπορούσε να εργαστεί μόνο σε προστατευμένο περιβάλλον⁴⁷.

Ο επιπολασμός είναι παρόμοιος στους άνδρες και τις γυναίκες, αν και οι γυναίκες ασθενείς είναι πιο πιθανόν να πάσχουν από τη μορφή της νόσου που παρουσιάζει ταχεία εναλλαγή, ενώ είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν καταθλιπτικά χαρακτηριστικά^{1,22,27,48}. Αν και δεν έχει παρατηρηθεί η διαφορά στην ηλικία εμφάνισης ως προς το φύλο, ο αριθμός των γυναικών που εμφανίζει τη νόσο μεταγενέστερα (μεταξύ 45-49 ετών) είναι σημαντικά μεγαλύτερος. Μεγάλη ανησυχία δημιουργεί η διαπίστωση ότι οι γυναίκες αντιμετωπίζουν σημαντικές καθυστερήσεις στη θεραπεία, έως και 11 χρόνια από την εμφάνιση της διαταραχής, εξαιτίας της μη διάγνωσης, σε σύγκριση με την επταετή καθυστέρηση στους άνδρες. Η πιθανότητα υποτροπής/ επανεμφάνισης της μανίας ή της κατάθλιψης είναι 37% εντός του πρώτου έτους από την εμφάνιση του επεισοδίου, ενώ αυξάνεται σε 87% μετά από πενταετή παρακολούθηση και επηρεάζει ισότιμα τις γυναίκες και τους άνδρες²². Επιπλέον, οι γυναίκες με ΔΔ βιώνουν ένα εποχικό πρότυπο διαταραχής της διάθεσης συχνότερα από τους άνδρες. Οι γυναίκες παρουσιάζουν καταθλιπτικά επεισόδια πιο συχνά το φθινόπωρο και το χειμώνα σε σχέση με την άνοιξη και το καλοκαίρι²⁷.

Η συχνότητα των διπολικών διαταραχών στις γυναίκες κορυφώνεται κατά το διάστημα μεταξύ 12-30 ετών, ήτοι κατά τα κατεξοχήν αναπαραγωγικά έτη της γυναίκας, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ύπαρξης σημαντικού βάρους από την ασθένεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της επιλόχειας περιόδου^{14,48}. Ο επιπολασμός των διπολικών διαταραχών δεν φαίνεται να διαφέρει σημαντικά μεταξύ

των εγκύων και των μη εγκύων γυναικών, αν και ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει χαμηλότερα ποσοστά επικράτησης διπολικής και άλλων διαταραχών της διάθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρόλα αυτά, πιστεύεται ότι επεισόδια μανίας ή κατάθλιψης συμβαίνουν σε ποσοστό 25% -30% των γυναικών με ΔΔ κατά τη διάρκεια της κύησης¹⁴. Το ζήτημα του κατά πόσον η ΔΔ βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της κύησης είναι αμφιλεγόμενο, αλλά, σε κάθε περίπτωση, η εγκυμοσύνη δεν δρα κατά τρόπο προστατευτικό για όλες τις γυναίκες με ΔΔ^{14,48}, ενώ η διαχείριση της νόσου στην κύηση είναι πιο δύσκολη όταν η εγκυμοσύνη είναι μη προγραμματισμένη⁴⁸.

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ΔΔ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης^{13,49}. Ο κίνδυνος υποτροπής κατά τη διάρκεια της κύησης έχει εκτιμηθεί σε 50%^{13,49} ή περισσότερο, με τον κίνδυνο επανεμφάνισης να είναι 2,3 φορές υψηλότερος μετά τη διακοπή του σταθεροποιητή της ψυχικής διάθεσης. Σε μια προοπτική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που διέκοψαν τον σταθεροποιητή διάθεσης εμφάνισαν επεισόδια κατά περίπου το 40% του διαστήματος της κύησης, σε σύγκριση με το 8,8% των εγκύων που συνέχισαν τη φαρμακοθεραπεία. Επίσης, ήταν προφανές ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης ήταν υψηλότερος και πιο πρώιμος μετά από την ταχεία διακοπή του σταθεροποιητή της διάθεσης. Οι συγγραφείς επίσης διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με νεότερη ηλικία εμφάνισης, μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας, περισσότερο αριθμό προηγούμενων επεισοδίων, ιστορικό ταχείας εναλλαγής, απόπειρες αυτοκτονίας, συναφείς διαταραχές και χρήση αντικαταθλιπτικών, είχαν περισσότερες πιθανότητες υποτροπής κατά τη διάρκεια της κύησης. Η διακοπή της θεραπείας και η χρήση αντικαταθλιπτικών παρέμειναν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ακόμη και μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου¹³.

Διάφορες κλινικές μελέτες συνάδουν με το συμπέρασμα ότι οι διπολικές γυναίκες βρίσκονται σε πολύ υψηλό κίνδυνο (τουλάχιστον 1 στις 5, 20%) να υποφέρουν από σοβαρή υποτροπή μετά τον τοκετό^{50,51}. Εάν συμπεριληφθούν επίσης επεισόδια μη-ψυχωσικής μείζονος κατάθλιψης, οι γυναίκες με διπολική κατάθλιψη βρίσκονται σε ακόμη υψηλότερο κίνδυνο (πλησιάζοντας τη 1 στις 2, 50%) να βιώσουν ένα επεισόδιο διαταραχής της διάθεσης στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο⁵¹. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι τα δεδομένα που δείχνουν ότι η επιλόχεια ψύχωση είναι πολύ υψηλή στις γυναίκες με ΔΔ, βασίζονται σε γυναίκες με τη σοβαρότερη

μορφή της διαταραχής, ήτοι με τον τύπο I. Υπάρχουν πολύ λιγότερα δεδομένα για τις γυναίκες με ΔΔ τύπου II (ή άλλες μορφές ασθένειας στο διπολικό φάσμα) και παρά τα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα περιγεννητικά επεισόδια είναι συνηθισμένα σε γυναίκες με ΔΔ τύπου II, ο κίνδυνος της επιλόχειας ψύχωσης είναι σημαντικά χαμηλότερος⁵¹. Ωστόσο, είναι σαφές ότι οι γυναίκες που έχουν παρουσιάσει προηγούμενο επεισόδιο επιλόχειας ψύχωσης διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο μετά από μεταγενέστερες κυήσεις, με περισσότερες από τις 1 στις 2 (50%) κυήσεις να επηρεάζονται⁵⁰. Μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι για τις γυναίκες με διπολική κατάθλιψη, ένα οικογενειακό ιστορικό επιλόχειας ψύχωσης σε συγγενείς πρώτου βαθμού συνεπάγεται με έναν αντίστοιχα υψηλό κίνδυνο στην περίοδο μετά τον τοκετό⁵⁰. Όσον αφορά τον κίνδυνο μετά τον τοκετό, μελέτες έχουν δείξει ότι το 40-70% των μη θεραπευμένων διπολικών γυναικών μπορεί να εμφανίσουν επεισόδιο⁵². Είναι επίσης γνωστό, ότι ο κίνδυνος υποτροπής μετά τον τοκετό είναι υψηλός στις γυναίκες που διακόπτουν την προφυλακτική θεραπεία⁵².

1.6 Αιτιολογία Διπολικής Διαταραχής

Εκτεταμένη έρευνα έχει δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της διπολικής διαταραχής. Ωστόσο, έρευνες υποδηλώνουν ότι οι περιβαλλοντικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες μπορεί επίσης να είναι σημαντικοί στην αιτιολογία της διαταραχής⁵³.

1.6.1 Γενετικοί Παράγοντες

Η ΔΔ συγκαταλέγεται στις πιο κληρονομικές διαταραχές με τις εκτιμήσεις για την κληρονομικότητα της να αγγίζει έως και το 85%¹. Οι μελέτες σε περιπτώσεις υιοθετημένων παιδιών, αν και περιορισμένες σε αριθμό, επιβεβαιώνουν τη σημασία της κληρονομικότητας στη ΔΔ και στη μονοπολική κατάθλιψη¹. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΔ στα παιδιά με γονείς που πάσχουν από ΔΔ είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που διατρέχουν τα παιδιά από υγιείς γονείς. Ωστόσο, ο κίνδυνος που διατρέχουν τα παιδιά των πάσχοντων από ΔΔ γονέων, να αναπτύξουν ψυχική διαταραχή εκτός της ΔΔ (επί παραδείγματι διαταραχή ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητα) είναι 2,7 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα παιδιά από υγιείς γονείς. Έτσι, ένα ποσοστό του οικογενειακού κινδύνου (είτε μέσω της

γενετικής, είτε μέσω του οικογενειακού περιβάλλοντος) δεν είναι συγκεκριμένο για τη διπολική διαταραχή¹.

Όσον αφορά τις γυναίκες, τα στοιχεία από οικογενειακές μελέτες υποδηλώνουν ότι τα επεισόδια επιλόχειας ψύχωσης αποτελούν ένα δείκτη για μια οικογενειακή μορφή διπολικής διαταραχής και ότι μια συγκεκριμένη ευαισθησία στην έναρξη της διπολικής διαταραχής κατά την επιλόχεια περίοδο μπορεί να είναι οικογενειακή. Ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει την πιθανή θέση ενός γονιδίου ευαισθησίας στο χρωμόσωμα 1653, ενώ έχουν επίσης διερευνηθεί συγκεκριμένα υποψήφια γονίδια, όπως εκείνα που εμπλέκονται σε σεροτονινεργικά, ορμονικά και φλεγμονώδη μονοπάτια, αν και μέχρι στιγμής δεν έχουν αναπαραγεί σταθερά συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές⁵⁴.

1.6.2 Ορμονικοί Παράγοντες

Η παθογένεση των επιλόχειων διαταραχών διάθεσης ενέχει ένα ισχυρό βιολογικό στοιχείο, καθώς η έναρξη τους είναι εκ φύσεως απότομη. Η πρώιμη περίοδος μετά τον τοκετό χαρακτηρίζεται από μια σημαντική μείωση στα γοναδικά στεροειδή. Παράλληλα, υπάρχει σημαντική μείωση των επιπέδων προγεστερόνης μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σταδίου του τοκετού και τα επίπεδα οιστρογόνων πέφτουν ξαφνικά μετά την αποβολή του πλακούντα που εκκρίνει οιστρογόνα³⁰. Τα οιστρογόνα επηρεάζουν κυρίως το μονοαμινεργικό σύστημα, ειδικά τη σεροτονίνη και την ντοπαμίνη επηρεάζοντας τα συναισθηματικά και τα ψυχωσικά συμπτώματα αντίστοιχα³⁰.

Ειδικότερα, το οιστρογόνο ρυθμίζει τον έμμηνο κύκλο και προετοιμάζει τη μήτρα για την κύηση, ενώ έχει επίσης ένα ευρύ φάσμα δράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για παράδειγμα, το οιστρογόνο φαίνεται να λειτουργεί ως αγωνιστής στο σεροτονινεργικό σύστημα, αφενός μειώνοντας τη δραστηριότητα της μονοαμινοξειδάσης (το ένζυμο που καταβολίζει τη σεροτονίνη και τη ντοπαμίνη) και αφετέρου επηρεάζοντας τη μεταφορά της σεροτονίνης εντός των νευρώνων, διαδικασίες που αμφότερες αυξάνουν το επίπεδο της σεροτονίνης στη σύναψη, οδηγώντας σε πιθανή βελτίωση της διάθεσης. Το οιστρογόνο παίζει επίσης ρόλο σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών, εφόσον αυξάνει τη δραστηριότητα της νοραδρεναλίνης, δρα ως χολινεργικός αγωνιστής και μπορεί να μειώσει την

ευαισθησία του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2⁵. Οι Wiecketal.⁵⁵ έδειξαν ότι η επιλόχεια ψύχωση σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων ντοπαμίνης στον υποθάλαμο. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να προκληθούν από την απότομη πτώση των συγκεντρώσεων των οιστρογόνων μετά τον τοκετό⁵.

Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι ο ρόλος αρκετών ορμονών έχει αξιολογηθεί συστηματικά (συμπεριλαμβανομένων του οιστρογόνου, της προγεστερόνης, της προλακτίνης, της ωοθυλακιοτρόπου και της ωχρινοτρόπου ορμόνης), τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι ορμόνες αποτελούν την αιτία των διαταραχών της διάθεσης μετά τον τοκετό είναι κατά κύριο λόγο περιστασιακά. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν επεισόδια μετά τον τοκετό ενδέχεται να μην παρουσιάζουν μεγάλες ανωμαλίες στην ενδοκρινολογική φυσιολογία, αλλά μάλλον η ευαισθησία στην ενεργοποίηση των επεισοδίων από τον τοκετό θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια μη φυσιολογική ανταπόκριση στις φυσιολογικές ορμονικές διακυμάνσεις στην περιγεννητική περίοδο⁵⁴.

1.6.3 Διαταραχές των Νευροδιαβιβαστών

Οι περισσότερες μελέτες διαταραχών της διάθεσης έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε τρεις νευροδιαβιβαστές: τη νορεπινεφρίνη, τη ντοπαμίνη και τη σεροτονίνη. Τα αρχικά μοντέλα αναφορικά με τους νευροδιαβιβαστές πρότειναν ότι η κατάθλιψη συνδέονταν με χαμηλά επίπεδα νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης, ενώ η μανία με υψηλά επίπεδα νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης. Η μανία και η κατάθλιψη θεωρήθηκαν ότι συνδέονταν από κοινού με χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης, έναν νευροδιαβιβαστή που βοηθά στη ρύθμιση της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης. Οι ερευνητές αρχικά πίστευαν ότι οι διαταραχές της διάθεσης θα εξηγούνταν από τα απόλυτα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή που ήταν είτε υπερβολικά υψηλά, είτε πολύ χαμηλά¹. Ωστόσο, τα υπάρχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν πλήρως αυτές τις υποθέσεις, εφόσον όπως καταδεικνύει η χρονική πορεία της απόκρισης των φαρμάκων, οι μεταβολές στην ευαισθησία του υποδοχέα είναι πιθανότερο να είναι υπεύθυνες για τη σταθεροποίηση των συμπτωμάτων παρά τη μετατόπιση των απολύτων επιπέδων των νευροδιαβιβαστών¹.

Οι ερευνητές επικεντρώνονται τώρα στη λειτουργία των συστημάτων των νευροδιαβιβαστών, όπως την αυξημένη ευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων σε φαρμακολογικές προκλήσεις, τη νευροαπεικόνιση και τις γενετικές μελέτες¹. Είναι

πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η δυσλειτουργία στα συστήματα ντοπαμίνης και σεροτονίνης αλληλεπιδρά με ελλείμματα σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών, όπως το GABA και την ουσία P, ώστε να παράξει συμπτώματα διαταραχών της διάθεσης⁵⁶. Όσον αφορά τη νορεπινεφρίνη, είναι λιγότερο σαφές εάν οι αλλαγές στα επίπεδα της είναι προϊόν ή αιτία συμπτωμάτων διάθεσης¹.

1.6.3.1 Ντοπαμίνη

Μεταξύ των ατόμων χωρίς ΔΔ, βρέθηκαν αρκετά διαφορετικά ντοπαμινεργικά φάρμακα που προκαλούν μανιακά συμπτώματα όπως αυξημένη διάθεση, ενέργητικότητα και ομιλητικότητα¹. Τα άτομα με ΔΔ εμφανίζουν έντονες συμπεριφορικές επιδράσεις στην αμφεταμίνη ακόμη και εν απουσία αυξημένης δέσμευσης της ντοπαμίνης στους υποδοχείς^{1,57}. Επιπλέον, σε περίπου 10% των ανθρώπων με ιστορικό μανίας, μια πλήρης νύχτα στέρησης ύπνου θα προκαλέσει μανιακά συμπτώματα το επόμενο πρωί. Η στέρηση του ύπνου μπορεί να επηρεάσει την ομαλοποίηση της ευαισθησίας των υποδοχέων ντοπαμίνης. Ορισμένες θεωρίες δίνουν έμφαση στις σχέσεις μεταξύ διαταραχών διάθεσης και των υποδοχέων ντοπαμίνης εντός συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στο κίνητρο της ανταμοιβής, συμπεριλαμβανομένου του επικλινούς πυρήνα (nucleus accumbens), της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής και του ραβδωτού σώματος (striatum)¹.

Οι μελέτες της συμπεριφορικής ευαισθητοποίησης παρέχουν ένα παράθυρο στη μελέτη τέτοιων μονοπατιών. Η συμπεριφορική ευαισθητοποίηση αναφέρεται στη διαπίστωση ότι οι οργανισμοί που εκτίθενται σε επαναλαμβανόμενες διαλείπουσες δόσεις ψυχοκινητικών διεγερτικών αποκτούν μεγαλύτερη ανταπόκριση στις επιδράσεις τους, λαμβάνοντας υπόψη ορισμένες συνθήκες όπως τα διαλείμματα μεταξύ της χορήγησης των ουσιών και τη δοσολογία τους¹. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ενισχυμένης παρατεταμένης απελευθέρωσης ντοπαμίνης⁵⁸, ιδιαίτερα μέσα στα συστήματα που εμπλέκονται στη διαμόρφωση του κινήτρου ανταμοιβής. Οι ασθενείς με ΔΔ που εμφανίζουν το πρώτο τους επεισόδιο, καθώς και οι σχιζοφρενείς επιδεικνύουν λιγότερη συμπεριφορική ευαισθησία από εκείνους που δεν έχουν διαγνωστεί με τις εν λόγω διαταραχές, υποδεικνύοντας ίσως ότι τα ντοπαμινεργικά συστήματα έχουν ήδη αναπτύξει αυξημένη ευαισθησία¹.

Σε πειραματόζωα, έχει εντοπιστεί ένα σύνολο υποψήφιων γονιδίων για τη ΔΔ που σχετίζονται με τη δραστικότητα της πρωτεΐνης DARPP-32, που εμπλέκεται στη ρύθμιση της σηματοδότησης της ντοπαμίνης στο μελανοραβδωτό (niagrostriatal) ντοπαμινεργικό σύστημα^{1,59}. Ένας εκτεταμένος αριθμός μελετών σε ανθρώπους έχει μελετήσει τους δυνητικούς πολυμορφισμούς στα γονίδια που ρυθμίζουν την ευαισθησία διαφορετικών υποδοχέων ντοπαμίνης. Επί της παρούσης, δεν έχουν προκύψει συμπεράσματα για τους πολυμορφισμούς στα γονίδια υποδοχέων D1, D2, D3 και D4 ή στα γονίδια μεταφορέα της ντοπαμίνης. Θετικές συσχετίσεις έχουν βρεθεί μόνο για μικρές υποομάδες ή έχουν αποτύχει να αναπαραχθούν. Η τεράστια πολυπλοκότητα των γονιδίων που ρυθμίζουν την παραγωγή ντοπαμίνης και την ευαισθησία του υποδοχέα καθιστά αναγκαία την περαιτέρω έρευνα¹.

1.6.3.2 Σεροτονίνη

Οι μελέτες νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι οι διαταραχές της διάθεσης σχετίζονται γενικά με τη μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων σεροτονίνης⁵⁶. Επιπλέον, τα συστήματα σεροτονίνης μπορούν να δοκιμαστούν με το χειρισμό των επιπέδων τρυπτοφάνης, του προδρόμου της σεροτονίνης. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΔΔ αναπτύσσουν περισσότερα νοητικά ελλείμματα μετά από μια διαδικασία εξάντλησης της σεροτονίνης σε σχέση με τα άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό, πράγμα που ενισχύει τον ισχυρισμό ότι η μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων σεροτονίνης εμπλέκεται στη ΔΔ¹. Σε μια μελέτη, ωστόσο, μια διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για την αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης, η φόρτωση με τρυπτοφάνη, παρήγαγε παρόμοια γνωστικά ελλείμματα στους συμμετέχοντες με οικογενειακό ιστορικό ΔΔ σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες χωρίς ιστορικό⁶⁰. Τέτοιες επιδράσεις είναι συνεπείς με την απορρύθμιση στα σεροτονεργικά συστήματα, αλλά η φύση αυτής της δυσλειτουργίας παραμένει απροσδιόριστη. Πολλές έρευνες επικεντρώθηκαν στα γονίδια που ρυθμίζουν το μεταφορέα σεροτονίνης, ο οποίος βρίσκεται στη προσυναπτική μεμβράνη και ρυθμίζει τα επίπεδα σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή¹.

1.6.4 Περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ΔΔ

Στην παθολογία της ΔΔ έχουν εμπλακεί πολλές από τις περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται, όταν οι υγιείς άνθρωποι βιώνουν έντονα συναισθήματα. Σε λειτουργικές μελέτες, η διαταραχή της ΔΔ τύπου I σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα στην αμυγδαλή, μια βασική δομή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στην αναγνώριση της σημασίας των ερεθισμάτων που σχετίζονται με τα συναισθήματα, αρνητικά και θετικά. Δοκιμασίες PET και λειτουργικές δοκιμασίες MRI της δραστηριότητας του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια γνωστικών ή συναισθηματικών εργασιών έχουν αμφότερες υποδείξει ένα πρότυπο υπερδραστηριότητας των αμυγδαλών σε άτομα με ΔΔ τύπου I. Τα άτομα με ΔΔ παρουσιάζουν επίσης μειωμένη δραστηριότητα του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού. Κατά τη διάρκεια της κατάθλιψης παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα στο μετωπιαίο φλοιό του προσαγωγίου¹.

Παράλληλα με τα ευρήματα των λειτουργικών δοκιμασιών, δομικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η ΔΔ σχετίζεται με μικρότερο από το μέσο όρο όγκο στον προμετωπιαίο φλοιό, τα βασικά γάγγλια, τον ιππόκαμπο και το μετωπιαίο φλοιό του προσαγωγίου¹. Μερικές μελέτες αναφέρουν επίσης ένα μεγαλύτερο από το μέσο όρο όγκο της αμυγδαλής. Συνολικά, αυτά τα δομικά και λειτουργικά ελλείμματα συνάδουν με τα μοντέλα της δυσλειτουργίας του μετωπιαίου φλοιού που προτείνεται για την μονοπολική κατάθλιψη. Δηλαδή, η αυξημένη δραστηριότητα στην αμυγδαλή μπορεί να συμβάλλει στη συναισθηματική ευαισθησία, ενώ η μειωμένη δραστηριότητα των φλοιωδών περιοχών μπορεί να επηρεάσει τον αποτελεσματικό σχεδιασμό και την επιδίωξη στόχων στο πλαίσιο συναισθημάτων, οδηγώντας σε χαμηλή ικανότητα ρύθμισης του συναισθήματος. Η νευρωνική δραστηριότητα στις περιοχές αυτές φαίνεται να μεταβάλλεται με την κατάσταση του επεισοδίου. Κατά τη διάρκεια της μανίας, τα άτομα με ΔΔ μπορεί να εμφανίζουν μειωμένη αντιδραστικότητα σε αρνητικά ερεθίσματα σε σύγκριση με υγιή ή ευθυμικά άτομα. Ως εκ τούτου, οι περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην αναγνώριση της σημασίας των αρνητικών ερεθισμάτων, καθώς και στη ρύθμιση των αποκρίσεων σε αυτά τα ερεθίσματα, φαίνεται να είναι λιγότερο δραστήριες κατά τα μανιακά επεισόδια. Άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι τόσο κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης, όσο και κατά τη διάρκεια των κινητικών εργασιών, το επίπεδο

δραστηριότητας στα βασικά γάγγλια συσχετίζεται θετικά με το συντρέχον επίπεδο μανιακών συμπτωμάτων¹.

Παρά τις μελέτες που δείχνουν σταθερά ότι, ακόμη και στο πρώτο επεισόδιο, τόσο οι συναισθηματικές όσο και οι μη συναισθηματικές ψυχώσεις συνδέονται με ανωμαλίες της δομής και της λειτουργίας του εγκεφάλου, οι μελέτες απεικόνισης που αξιολογούν την επιλόχεια ψύχωση είναι περιορισμένες⁵⁴. Μια μελέτη CT έδειξε ότι οι γυναίκες με επιλόχεια ψύχωση είχαν μεγαλύτερες περιοχές αριστερής κοιλίας, μεγαλύτερο λόγο κοιλίας- εγκεφάλου και ανώτερους όγκους της παρεγκεφαλιδικής δεξαμενής σε σύγκριση με γυναίκες με ψυχώσεις ή ΔΔ που δεν σχετίζονταν με τον τοκετό, καθώς και τις υγιείς συμμετέχουσες^{54,61}. Μια άλλη μελέτη περίπτωσης σε ένα ζευγάρι μονοζυγωτικών διδύμων με δυσανάλογη ανάπτυξη κατά την κύηση, που χρησιμοποίησε τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία σημείωσε ότι η δίδυμη με ιστορικό επιλόχεια ψύχωσης παρουσίαζε μικρότερη ενεργοποίηση στον κογχομετωπιαίο φλοιό σε σχέση με την υγιή δίδυμη αδελφή της κατά την έκθεση σε συναισθηματικά αποσπάσματα ταινίας^{54,62}. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει πιθανή διαταραχή στην αφομοίωση πληροφοριών σχετικών με συναισθήματα, κάτι που συμβαδίζει με τις μελέτες νευροαπεικόνισης της διπολικής διαταραχής και των ψυχώσεων που δεν σχετίζονται με τον τοκετό⁵⁴.

1.6.5 Επιπλοκές κατά τον τοκετό & Πρωτοτοκία

Ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι η έκθεση σε επιπλοκές κατά τον τοκετό αυξάνει την ευπάθεια στη ΔΔ και ότι αυτή η έκθεση μπορεί να οφείλεται σε μερικές από τις εγκεφαλικές ανωμαλίες που αναφέρθηκαν σε μελέτες νευρο-απεικόνισης αυτής της διαταραχής⁵³. Ορισμένοι παράγοντες που έχουν διερευνηθεί ως προς τη συσχέτιση τους με τη ΔΔ και την επιλόχεια ψύχωση περιλαμβάνουν τις επιπλοκές κατά την κύηση και τον τοκετό, την καισαρική τομή, την περίοδο της κυοφορίας⁵⁴, αλλά το μόνο σταθερό εύρημα είναι μια ισχυρή συσχέτιση με την πρωτοτοκία^{3,54}.

Η έρευνα καταδεικνύει ότι οι γυναίκες που παρουσιάζουν κάποιο επεισόδιο διάθεσης μετά από την πρώτη τους εγκυμοσύνη έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν επεισόδιο διάθεσης μετά από μεταγενέστερους τοκετούς³. Αντιστρόφως, έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επιλόχεια κατάθλιψη μετά τον πρώτο τους τοκετό σε σύγκριση με τις γυναίκες με

περισσότερους τοκετούς. Για παράδειγμα, μια μελέτη διαπίστωσε ότι μια πρωτοτόκος διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσει μια επιλόχεια ψυχική διαταραχή σε σύγκριση με μια δευτεροτόκο. Επιπλέον, αν και το ποσοστό είναι μειωμένο σε σύγκριση με τον πρώτο τοκετό, οι γυναίκες στο δεύτερο τοκετό τους εξακολουθούν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με τις γυναίκες στον τρίτο τοκετό τους, ενώ οι γυναίκες στον τρίτο τοκετό δεν είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κάποιου επιλόχειου επεισοδίου διάθεσης³.

Ο λόγος, για τον οποίο ο πρωτοτόκοι διατρέχουν υπερβολικό κίνδυνο ανάπτυξης κάποιας διαταραχής της διάθεσης δεν είναι σαφής. Μια άποψη υποστηρίζει ότι ενδεχομένως οι γυναίκες με σοβαρό επεισόδιο μετά τον τοκετό είναι λιγότερο πιθανό να συνεχίσουν να τεκνοποιούν, αλλά κάτι τέτοιο δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς^{3,54}. Οι πρώτες εγκυμοσύνες και η μετάβαση στη μητρότητα θα μπορούσαν δυνητικά να οδηγήσουν σε μεγαλύτερο ψυχολογικό στρες σε σχέση με τους μεταγενέστερους τοκετούς, αν και θα πρέπει επίσης να εξεταστούν οι ορμονικές, ανοσολογικές και άλλες διαφορές μεταξύ της πρώτης και της επόμενης εγκυμοσύνης⁵⁴.

Παράλληλα, ενδιαφέρον για μελλοντική έρευνα παρουσιάζουν οι βιολογικές, ψυχοκοινωνικές και περιβαλλοντικές μεταβολές μεταξύ της πρώτης και της επόμενης εγκυμοσύνης^{3,54}. Επί παραδείγματι, είναι πιθανό οι γυναίκες να θεωρήσουν τους επόμενους τοκετούς λιγότερο στρεσογόνους, ή ότι έμαθαν πως να εξισορροπήσουν τις προκλήσεις της διαταραχής τους με τη μητρότητα. Επιπλέον, καθώς η ηλικία των γυναικών αυξάνεται με κάθε μεταγενέστερο τοκετό, ενδέχεται εν μέρει αυτή και όχι η πρωτοτοκία, να ευθύνεται για τις παρατηρούμενες διαφορές στον κίνδυνο. Έτσι, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που πρέπει να διερευνηθούν, ώστε να αποσαφηνιστεί ο λόγος, για τον οποίο οι γυναίκες με περισσότερα παιδιά έχουν μειωμένο κίνδυνο επεισοδίων διάθεσης μετά τον τοκετό ή αν πρόκειται απλώς για θέμα προσωπικής επιλογής των γυναικών με ιστορικό επιλόχειων διαταραχών διάθεσης να μην αποκτήσουν περισσότερα παιδιά³.

1.6.6 Μεταβολές στη Φαρμακευτική Θεραπεία

Μια πιθανή εξήγηση για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΔ σε σχέση με τον τοκετό είναι ότι η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να διακοπεί λόγω ανησυχιών σχετικά με την τερατογένεση^{13,54}. Μια μελέτη που μελέτησε το ενδεχόμενο αυτό συνέκρινε τις γυναίκες με ΔΔ που διέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή με σταθεροποιητές της

διάθεσης λόγω εγκυμοσύνης με γυναίκες που σταμάτησαν για άλλους λόγους⁶³. Η μελέτη εντόπισε παρόμοια ποσοστά υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μιας ισοδύναμης περιόδου, αλλά οι υποτροπές μετά τον τοκετό ήταν 2,9 φορές συχνότερες από τις υποτροπές σε μη έγκυες γυναίκες κατά την αντίστοιχη περίοδο (70% έναντι 24%). Επομένως, ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπής μετά τον τοκετό σε γυναίκες με ΔΔ δεν φαίνεται να είναι απλώς αποτέλεσμα διακοπής ή μεταβολής της φαρμακευτικής αγωγής⁵⁴.

1.6.7 Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες

Από τα τέλη της δεκαετίας του 80' οι ερευνητές ξεκίνησαν να αναγνωρίζουν το γεγονός ότι τα βιολογικά και γενετικά μοντέλα της ΔΔ δεν εξηγούσαν κατά τρόπο ικανοποιητικό την τεράστια ετερογένεια κατά την πορεία της διαταραχής. Αυτή η αναγνώριση συνέβαλε σε μια εστίαση στους ψυχοκοινωνικούς προγνωστικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της διαταραχής¹. Η μετα-ανάλυση των Lexetal.⁴ κατέδειξε ότι τα άτομα με ΔΔ ήταν ευαίσθητα σε στρεσογόνα γεγονότα της ζωής, γεγονός που επιβεβαιώνει τα πρόσφατα θεωρητικά μοντέλα και τις προσεγγίσεις περί ψυχοκοινωνικής θεραπείας της ΔΔ. Τα άτομα που διαγνώστηκαν με ΔΔ ανέφεραν περισσότερα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής πριν από την υποτροπή σε σύγκριση με τις ευθυμικές φάσεις. Έχουν επίσης αντιμετωπίσει περισσότερα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής σε σχέση με υγιή άτομα και με ασθενείς με σωματικά νοσήματα. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό των στρεσογόνων γεγονότων της ζωής όταν συγκρίθηκε η ΔΔ με τη μονοπολική κατάθλιψη και τη σχιζοφρένεια. Ο τοκετός, ως συγκεκριμένο στρεσογόνο γεγονός στη ζωή του ατόμου, επηρέασε τα άτομα με ΔΔ περισσότερο από τα άτομα με μονοπολική κατάθλιψη⁴.

Σε αντίθεση με τα μη ψυχωσικά καταθλιπτικά επεισόδια μετά τον τοκετό, τα στοιχεία δεν υποδηλώνουν ότι ο τοκετός δρα ως γενικός, μη συγκεκριμένος ψυχοκοινωνικός παράγοντας κινδύνου στην ενεργοποίηση της ψύχωσης μετά τον τοκετό. Τέσσερις μελέτες εξέτασαν τις γυναίκες υψηλού κινδύνου, συγκλίνοντας στο γεγονός ότι δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ των στρεσογόνων γεγονότων της ζωής και της εμφάνισης ψυχωσικού επεισοδίου μετά τον τοκετό, αν και έχει αποδειχθεί το όφελος ενός υποστηρικτικού συντρόφου στη μείωση του σχετικού κινδύνου⁵⁴.

1.6.8 Ανοσολογικοί Παράγοντες

Η εγκυμοσύνη και η λοχεία αποτελούν περιόδους μεγάλης ανοσολογικής πρόκλησης και ως εκ τούτου η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος έχει διερευνηθεί για τη συμμετοχή της στις αιτίες της επιλόχειων διαταραχών της διάθεσης^{54,64}. Οι Berginketal.⁶⁴ ανέφεραν ενδείξεις δυσλειτουργίας του σημείου ρύθμισης του νευροενδοκρινούς στην επιλόχεια ψύχωση, με αξιοσημείωτη υπερδραστηριοποίηση του βραχίονα των μονοκυττάρων και των μακροφάγων του ανοσοποιητικού συστήματος. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διερευνηθούν και να αναπαραχθούν οι ανοσολογικές ανωμαλίες που εμπλέκονται στις διαταραχές της διάθεσης κατά τη λοχεία⁵⁴.

1.6.9 Στέρηση Ύπνου

Η διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, όπως η απώλεια ύπνου, μπορεί να προκαλέσει την έναρξη της μανίας σε ευπαθή άτομα. Παρόλο που η ανάμιξη της στέρησης του ύπνου στην έναρξη επεισοδίων μετά τον τοκετό συνιστά μια εύλογη υπόθεση, αυτή δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτενών μελετών, ενώ στις λίγες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί προκύπτουν αντικρουόμενα δεδομένα⁵⁴.

1.7 Πορεία

Παρόλο που υπάρχει εκτεταμένη συζήτηση σχετικά με την επίδραση της κύησης στο φυσικό ιστορικό της νόσου⁷, οι γυναίκες με ΔΔ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του άμεσου διαστήματος μετά τον τοκετό^{7,48}. Αυτό φαίνεται από τον σχεδόν επτά φορές υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας για ένα πρώτο επεισόδιο και το σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για ένα επεισόδιο υποτροπής σε λεχώνες, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν διανύουν την περίοδο της λοχείας και τις μη έγκυες^{3,48}. Επιπλέον, η ΔΔ συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ψυχιατρικής νοσηλείας στην περίοδο μετά τον τοκετό^{8,27} και ειδικότερα 23 φορές υψηλότερο κίνδυνο ψυχιατρικής νοσηλείας εντός των πρώτων 30 ημερών μετά τον τοκετό, σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΔΔ που δεν έχουν πρόσφατο τοκετό⁷. Οι γυναίκες με ΔΔ διατρέχουν επίσης κίνδυνο επιλοκών κατά τον τοκετό και δυσμενών αποτελεσμάτων όσον αφορά το νεογνό, συμπεριλαμβανομένης της πρόωρης

γέννησης, της καισαρικής τομής και του μεγάλου για την ηλικία κύησης βάρους γέννησης^{6,7}.

Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά υποτροπής, ιδιαίτερα καταθλιπτικών και μικτών επεισοδίων μετά τη διακοπή των σταθεροποιητών της διάθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης^{7,14}. Μεταξύ των εγκύων με ΔΔ που επιλέγουν να διακόψουν τη θεραπεία λιθίου κατά τη λοχεία, ο εκτιμώμενος κίνδυνος υποτροπής είναι τριπλάσιος από ό, τι για τις μη έγκυες και μη λεχώνες^{7,65}. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι συχνά ταχεία και μπορεί να αρχίσει μερικές εβδομάδες πριν ή μέσα στις πρώτες ημέρες έως εβδομάδες μετά τον τοκετό⁴⁸. Τα επεισόδια κατάθλιψης μπορούν επίσης να ξεκινήσουν για πρώτη φορά στο πλαίσιο της μανίας ή της υπομανίας. Η πρώτη εμφάνιση μανιακών συμπτωμάτων είναι ναι μεν σπάνια, αλλά πιθανή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁷.

Μελέτες βασισμένες στον πληθυσμό υποδηλώνουν ότι η εγκυμοσύνη είναι κάπως προστατευτική με χαμηλά ποσοστά τόσο νέας έναρξης, όσο και υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁵⁴. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μια συζήτηση σχετικά με την επίδραση της εγκυμοσύνης στην πορεία της ΔΔ, με τις μελέτες να αναφέρουν ουδέτερο ή θετικό αποτέλεσμα^{7,54}. Για τις γυναίκες με προϋπάρχουσα διάγνωση ΔΔ τύπου I ή II, οι DiFlorioetal.^{3,51} διαπίστωσαν ότι πάνω από τα δύο τρίτα θα παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά την περίοδο μετά τον τοκετό. Επιπλέον, σε αυτό το μεγάλο δείγμα γυναικών κατά την περιγεννητική περίοδο, η διάγνωση ΔΔ τύπου I συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για περιγεννητικά επεισόδια διάθεσης και για διάγνωση ΔΔ τύπου II ή μονοπολικής κατάθλιψης. Επιπλέον, τα περισσότερα περιγεννητικά επεισόδια διάθεσης είχαν έναρξη στην μετά τον τοκετό περίοδο. Είναι ενδιαφέρον ότι οι γυναίκες με ΔΔ τύπου II που εμφάνισαν επεισόδιο κατά τη διάρκεια της κύησης ήταν σχεδόν διπλάσιες από τις γυναίκες με ΔΔ τύπου I ή μονοπολική κατάθλιψη. Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη, περίπου το 80% των γυναικών με ΔΔ τύπου I και το 53% των γυναικών με ΔΔ τύπου II βίωσαν το πρώτο τους επεισόδιο εντός των πρώτων 4 εβδομάδων μετά τον τοκετό. Ακόμη, για τις γυναίκες με ΔΔ τύπου I το 20% των τοκετών βρέθηκε να σχετίζεται με μανία ή ψυχωσική κατάθλιψη και τα επεισόδια εμφανίστηκαν συνήθως νωρίτερα στην περίοδο μετά τον τοκετό, ενώ το 25% των γυναικών εμφάνισαν μη-ψυχωσική κατάθλιψη και αυτά τα επεισόδια εμφανίστηκαν αργότερα στην περίοδο μετά τον τοκετό. Για τις γυναίκες με ΔΔ τύπου II, το 40% των τοκετών ακολουθήθηκε από κάποιο μείζον επεισόδιο

διάθεσης και βρέθηκε ότι εμφάνιζαν μια μεταγενέστερη έναρξη επεισοδίου σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΔΔ τύπου I^{3,51}.

1.8 Συννοσηρότητες

Μια από τις προκλήσεις για την ακριβή διάγνωση αφορά στη διαπίστωση ότι οι διαγνωσμένες με ΔΔ γυναίκες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για συννοσηρότητες^{1,3,8,27}, εφόσον συχνά διαγιγνώσκονται με αγχώδη διαταραχή, συμπεριφορικές διαταραχές και διαταραχές κατάχρησης ουσιών^{1,3}. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό, οι γυναίκες με κάποια διαταραχή της διάθεσης παρουσιάζουν συννοσηρότητες που περιλαμβάνουν αγχώδεις διαταραχές και ιδιαίτερα ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Επιπλέον, οι γυναίκες μπορούν επίσης να παρουσιάσουν συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις, όπως διαταραχή του θυρεοειδούς, η οποία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε δυσλειτουργία διάθεσης^{3,8,27}, ημικρανίες και παχυσαρκία^{8,27}. Οι γυναίκες με ΔΔ είναι πιο επιρρεπείς σε ιατρικές και ψυχιατρικές συννοσηρότητες και ως εκ τούτου επηρεάζονται περισσότερο από τους άνδρες²⁷.

Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις οι συννοσηρότητες μπορούν να περιπλέξουν την αναγνώριση μιας διαταραχής διπολικού φάσματος και κατά συνέπεια τον θεραπευτικό σχεδιασμό, ειδικά σε περιπτώσεις, όπου η θεραπεία πρώτης γραμμής για τις συννοσηρότητες αντενδείκνυται για τα άτομα με διαταραχή διπολικού φάσματος (π.χ., αντικαταθλιπτική μονοθεραπεία). Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό οι κλινικοί ιατροί να εξετάζουν προσεκτικά τη ΔΔ σε γυναίκες που παρουσιάζουν άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, καθώς έχει σοβαρές επιπτώσεις στη διαχείριση τόσο της διαταραχής του διπολικού φάσματος, καθώς και των συννοσηροτήτων³. Όπως συμβαίνει με όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές, η συννοσηρότητα συνεπάγεται φτωχή πρόγνωση μακροπρόθεσμα¹.

1.8.1 Ψυχιατρικές Συννοσηρότητες

Η ΔΔ συσχετίζεται συνήθως με συννοσηρότητες του άξονα I όπως τη διαταραχή πανικού/ αγοραφοβία, την κοινωνική φοβία, το άγχος, την κατάχρηση ουσιών και σε μικρότερο βαθμό, τη νευρική βουλιμία^{8,27}. Στον άξονα II, η ΔΔ σχετίζεται κυρίως με

την οριακή (μεταιχμιακή) διαταραχή προσωπικότητας (ΜΔΔ⁴)²⁷. Οι γυναίκες ασθενείς με ΔΔ είναι πιθανότερο να αναφέρουν ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης (δύο φορές συχνότερα από τους άνδρες), το οποίο σχετίζεται με φτωχότερη έκβαση, συνοσηρότητα, υψηλότερο ποσοστό απόπειρων αυτοκτονίας και διαταραχή μετατραυματικού στρες^{8, 27, 66}.

1.8.1.1 Άξονας I

1.8.1.1.1 Κατάχρηση Ουσιών

Οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών ως συνοσηρότητα στη ΔΔ είναι υψηλότερες στους άνδρες από τις γυναίκες^{8,27,42}, οι οποίες είναι πιο πιθανό να παρουσιάζουν μανιακά, καταθλιπτικά και αγχώδη συμπτώματα⁸. Ωστόσο, σε σύγκριση με τους άντρες, ο κίνδυνος αλκοολισμού είναι υψηλότερος στις γυναίκες με διπολικότητα^{8,27,42}. Οι διαταραχές της χρήσης οινόπνευματος συνδέονται επίσης με τη χρήση πολλών ουσιών, το οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, το ιστορικό λεκτικής κακοποίησης και την κοινωνική φοβία. Βιολογικά, η δραστηριότητα της αλκοολικής αφυδρογονάσης και ο ηπατικός μεταβολισμός κυμαίνονται σε χαμηλότερα επίπεδα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, με αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα αλκοολαιμίας στο αίμα και αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από το αλκοόλ⁸. Οι γυναίκες με ΔΔ παρουσιάζουν 4 φορές υψηλότερο ποσοστό χρήσης αλκοόλ και 7 φορές υψηλότερο ποσοστό κατάχρησης κάποιας άλλης ουσίας εν συγκρίσει με άλλες γυναίκες από ένα δείγμα της κοινότητας. Οι επιπλοκές της κατάχρησης ουσιών περιλαμβάνουν αυξημένο ποσοστό μικτών επεισοδίων ή ταχείας εναλλαγής, παρατεταμένη αποκατάσταση, υψηλότερο επιπολασμό ιατρικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής νόσου και περισσότερες απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονίες²⁷.

1.8.1.1.2 Νευρική Βουλμία

Υψηλά ποσοστά ΔΔ εντοπίζονται και στους ασθενείς με νευρική βουλμία. Ο επιπολασμός της βουλμίας ως συνοσηρότητας στους διπολικούς ασθενείς ανέρχεται σε 2–15%. Οι ασθενείς με μικτή μανία είναι πιθανότερο να εμφανίσουν ως

⁴Borderline Personality Disorder/ BDD

συννοσηρότητα τη βουλιμία, ενώ οι ασθενείς με ΔΔ τύπου II φάνηκαν να παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά βουλιμίας²⁷.

1.8.1.2 Άξονας II

1.8.1.2.1 Οριακή (μεταιχμιακή) διαταραχή προσωπικότητας (ΜΔΔ)

Η ΜΔΔ ως συννοσηρότητα της ΔΔ έχει σημαντικές επιπτώσεις, δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν μια πρώιμη εμφάνιση της νόσου, λιγότερο ευνοϊκά αποτελέσματα, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι επίσης σχετικά φτωγή²⁷. Σχεδόν το 15-29% των ασθενών με ΔΔ έχουν διάγνωση ΜΔΔ^{27,67}. Υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ των συμπτωμάτων της ΜΔΔ και της ΔΔ που περιλαμβάνουν τη συναισθηματική αστάθεια, την αδυναμία ελέγχου της παρόρμησης και τη γνωστική δυσλειτουργία²⁷. Η χρήση των αντικαταθλιπτικών για τη θεραπεία της ΜΔΔ ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της ΔΔ⁶⁷.

1.8.2 Γενικές Συνοσηρότητες

1.8.2.1 Θυρεοειδής

Ο υποθυρεοειδισμός είναι δύο φορές πιο συνηθισμένος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με ΔΔ (23%, 12% αντίστοιχα)⁸. Η παρουσία υποκλινικής ή εμφανούς διαταραχής του θυρεοειδούς συμβάλλει σε υψηλότερα ποσοστά ταχείας εναλλαγής και μικτών επεισοδίων στις γυναίκες. Η υποβαθμισμένη λειτουργία του θυρεοειδούς σχετίζεται με καθυστέρηση στην απόκριση στη θεραπεία²⁷, ενώ η θεραπεία με λίθιο και η παρουσία θυρεοειδικών αντισωμάτων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θυρεοειδικής ανεπάρκειας⁸.

1.8.2.2 Παχυσαρκία

Οι γυναίκες με ΔΔ είναι πιθανότερο να είναι παχύσαρκες σε σύγκριση με τους άνδρες^{3,27}. Στις διπολικές γυναίκες η αυξημένη ευπάθεια στην παχυσαρκία και το προκαλούμενο από φάρμακα μεταβολικό σύνδρομο μπορούν να συνδεθούν με το βαλπροϊκό οξύ⁸. Ειδικότερα, οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται φαίνεται να αναπτύσσουν συχνότερα υπερανδρογονισμό και αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σε σχέση

με εκείνες στις οποίες χορηγείται λίθιο^{8,68}. Οι διπολικοί εσωτερικοί ασθενείς έχουν αυξημένο επιπολασμό διαβήτη, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) ίσο ή μεγαλύτερο από 25 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁸.

1.8.2.3 Ημικρανίες

Ο συνολικός επιπολασμός των ημικρανιών στη ΔΔ κυμαίνεται μεταξύ 13% και 25.9%. Ωστόσο, οι ημικρανίες είναι συχνότερες στη ΔΔ τύπου II (64.7–77%) και επηρεάζουν περισσότερο τις γυναίκες από ότι τους άνδρες (44% και 31%, αντίστοιχα)⁸.

1.8.2.4 Διαταραχές της έμμηνου ρύσεως

Αν και το βαλπροϊκό οξύ φαίνεται να προκαλεί διαταραχές της εμμήνου ρύσεως συχνότερα από ότι η θεραπεία με λίθιο, η συσχέτιση μεταξύ του βαλπροϊκού οξέως και του Συνδρόμου των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) στη ΔΔ παραμένει αβέβαιη^{8,69}. Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως μπορεί επίσης να προκύψουν από μη παθολογικές αιτίες όπως ο υποθυρεοειδισμός, η υπερπρολακτιναιμία (προκαλούμενη από ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά όπως η ρισπεριδόνη) και διατροφικές διαταραχές⁶⁹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

Κεφάλαιο 2. Θεραπεία Διπολικής Διαταραχής

2.1 Φαρμακοθεραπεία ΔΔ

Η φαρμακοθεραπεία της ΔΔ θέτει ως στόχους τρεις κατηγορίες συμπτωμάτων: τα μανιακά συμπτώματα, τα μικτά επεισόδια ή την κατάθλιψη, ενώ συνήθως χορηγείται σε στάδια. Στην οξεία θεραπεία, ο στόχος είναι να επιλυθεί ένα επεισόδιο που έχει ήδη αναπτυχθεί. Στη θεραπεία συντήρησης, ο στόχος είναι να καθυστερήσει η εμφάνιση μελλοντικών επεισοδίων, να ελαχιστοποιηθεί η σοβαρότητα των επεισοδίων που αναπτύσσει ο ασθενής, καθώς και να μειωθεί η σοβαρότητα των συμπτωμάτων μεταξύ των επεισοδίων. Η έρευνα που έχει εκπονηθεί σχετικά με την οξεία θεραπεία είναι σημαντικά εκτενέστερη, σε σχέση με τη θεραπεία συντήρησης¹.

Οι κλινικοί ιατροί καλούνται να αναπτύξουν μια θεραπευτική συμμαχία με τον ασθενή, ώστε να παρακολουθήσουν τις πρώιμες αλλαγές στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς και τους φροντιστές τους σχετικά με τις διπολικές ασθένειες και να επιτύχουν καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων, λιγότερες υποτροπές, αυξημένη συμμόρφωση με τη θεραπεία και την έγκαιρη θεραπεία²².

Όσον αφορά τα φάρμακα εκλογής, το λίθιο είναι ο μόνος σταθεροποιητής της διάθεσης που μειώνει τον κίνδυνο αυτοκτονίας σε διπολικούς ασθενείς. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της μακροπρόθεσμης προφύλαξης από το λίθιο περιορίζεται από τα υψηλά ποσοστά εγκατάλειψης της θεραπείας λόγω της δυσανεξίας στα φάρμακα και της μη ανταπόκρισης. Επιπλέον, η ταχεία διακοπή του λιθίου (<2 εβδομάδες) σε σύγκριση με τη σταδιακή διακοπή (2-4 εβδομάδες) μετά από παρατεταμένη προφύλαξη 3,6 ετών οδηγεί συνήθως σε επανεμφάνιση κατά τους πρώτους 6 έως 12 μήνες μετά τη διακοπή του λιθίου. Άλλοι παράγοντες που έχουν παρουσιάσει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των υποτροπών είναι το βαλπροϊκό οξύ, η ολανζαπίνη και πιθανώς η καρβαμαζεπίνη (περισσότερο για διαταραχές του διπολικού φάσματος). Το βαλπροϊκό οξύ και η καρβαμαζεπίνη ενδέχεται να είναι αποτελεσματικότερα όταν συνδυάζονται με άλλα αντισπασμωδικά ή με λίθιο, αλλά η αυξημένη απολεσματικότητα αντισταθμίζεται από τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες²².

Η απορρόφηση των φαρμάκων και η βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων διαφέρουν μεταξύ των γυναικών και των ανδρών. Τα λιποδιαλυτά φάρμακα έχουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής και μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής στις γυναίκες, πράγμα που οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό και παρατεταμένες και ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, οι γυναίκες μπορούν να ωφεληθούν από μια χαμηλότερη αρχική δόση, σύμφωνα με την ανοχή των παρενεργειών και τη θεραπευτική δράση, με εξαίρεση την οξεία μανία, στην οποία η δοσολογία πρέπει να βελτιστοποιηθεί το συντομότερο δυνατόν²².

2.2 Φαρμακοθεραπεία ΔΔ σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Οι γυναίκες με ΔΔ βρίσκονται συνήθως στην εφηβεία τους ή στις αρχές της δεύτερης δεκαετίας της ζωής τους κατά την έναρξη της ασθένειας, γεγονός που τις θέτει σε κίνδυνο για ανάπτυξη επεισοδίων καθ' όλη τη διάρκεια της αναπαραγωγική τους ηλικίας²⁷. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία με σοβαρές ψυχικές διαταραχές εκτίθενται εκτεταμένα σε ψυχοτρόπα φάρμακα³³. Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη^{30,70}, το 74,8% όλων των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία με σχιζοφρένεια και το 80,1% όλων των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία με ΔΔ αποδείχτηκε ότι είχαν εκτεθεί σε αντιψυχωσικά φάρμακα ή σταθεροποιητές της ψυχικής διάθεσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 μηνών. Λόγω του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ της σύλληψης και της αναγνώρισης της εγκυμοσύνης, οι απόγονοι των γυναικών με τέτοιες ψυχιατρικές διαταραχές όπως η ΔΔ, εκτίθενται σε φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της κύησης, οπότε και εμφανίζονται κυρίως οι δυσπλασίες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Ως εκ τούτου, είναι κλινικά σημαντικό να γίνουν κατανοητές οι συνέπειες μιας τέτοιας φαρμακευτικής έκθεσης³³. Συνολικά ορώμενη, η γενική προσέγγιση της θεραπείας των γυναικών με ΔΔ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει η εξισορρόπηση μεταξύ του κινδύνου και των οφελών της θεραπείας για την ασθενή²⁷.

Το ενδεχόμενο της εγκυμοσύνης πρέπει να εξετάζεται πάντοτε κατά τη διαχείριση των γυναικών με ΔΔ που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και όχι μόνον στις περιπτώσεις που αυτές όντως συλλαμβάνουν ή εκδηλώνουν ανάλογη επιθυμία. Ως εκ τούτου, οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ότι ορισμένα φάρμακα όπως το βαλπροϊκό οξύ θα πρέπει να αποφεύγονται, όπου είναι δυνατόν, σε

όλες τις γυναίκες με ΔΔ κατά την αναπαραγωγική τους ηλικία και ότι τα ζητήματα γύρω από τον οικογενειακό προγραμματισμό και την αντισύλληψη αποτελούν σημαντικό τομέα διαχείρισης των ασθενών. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες ασθενείς που εξετάζουν το ενδεχόμενο έναρξης ή επέκτασης των οικογενειών τους είναι σημαντικό να λαμβάνουν από τον ιατρό τους συγκεκριμένες συμβουλές που αφορούν το διάστημα πριν τη σύλληψη, εφόσον ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός σοβαρού επιλόχειου επεισοδίου μετά τον τοκετό είναι υψηλός^{27,50}.

Εάν μια γυναίκα με ΔΔ, η οποία λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, εκφράζει την επιθυμία της να συλλάβει, ο κλινικός ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη το ιστορικό της νόσου, την δεκτικότητα της ασθενούς και την εκτιμώμενη ασφάλεια συγκεκριμένων κλινικών παρεμβάσεων, οι οποίες μπορεί να είναι φαρμακολογικές ή μη φαρμακολογικές. Ειδικές εκτιμήσεις περιλαμβάνουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα προηγούμενων επεισοδίων, παρελθόντα και τρέχοντα επίπεδα λειτουργικότητας ή εξασθένησης αυτών, προηγούμενη και πρόσφατη διάρκεια κλινικής σταθερότητας με και χωρίς φαρμακευτική αγωγή, τη φύση των πρόδρομων συμπτωμάτων που υποδηλώνουν επικείμενη υποτροπή και το μέσο χρόνο της ανάρρωσης μετά από την επανέναρξη της θεραπείας. Στη διαδικασία αξιολόγησης, είναι επίσης σημαντικό να αξιολογηθεί η χρησιμότητα προηγούμενων δοκιμών φαρμάκων όσον αφορά το ποσοστό ανταπόκρισης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και το αποτέλεσμα της διακοπής της θεραπείας. Εκτός από την αξιολόγηση της ασθένειας και της αποτελεσματικότητας των τρεχουσών και παρελθουσών θεραπειών, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει επίσης να λάβουν υπόψη και άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. κακή διατροφή, κάπνισμα, χρήση οινόπνευματος κλπ.), οι οποίοι ενδέχεται να συμβάλουν στην κακή περιγεννητική έκβαση. Έμφαση θα πρέπει επίσης να δοθεί στην προώθηση υγιεινών συμπεριφορών, όπως η υγιεινή διατροφή και οι τακτικές προγεννητικές εξετάσεις⁵².

Ωστόσο, περίπου το 50% των εγκυμοσύνων σε γυναίκες με διπολικές διαταραχές είναι απρογραμματίστες^{7,27,50,52}. Σε πολλές περιπτώσεις, η εγκυμοσύνη ανιχνεύεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήξη της περιόδου του υψηλότερου κινδύνου για ορισμένους φαρμακευτικούς παράγοντες. Η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής μετά τη λήξη του χρονικού διαστήματος κινδύνου μπορεί να θέσει τη γυναίκα σε κίνδυνο χωρίς να αποφέρει κάποιο αξιολογικό όφελος. Οι μεταβλητές που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την οριστικοποίηση του σχεδίου θεραπείας περιλαμβάνουν

την κλινική σταθερότητα της ασθενούς, τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τον ψυχοτρόπο παράγοντα που λαμβάνει η ασθενής και τις προτιμήσεις της αναφορικά με τη θεραπεία. Εάν η ασθενής λαμβάνει αντισπασμωδικά, τότε πρέπει να της συνταγογραφηθεί υψηλή δόση φολικού οξέος. Εάν δεν είναι δυνατό να διακοπεί η φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να επιχειρηθεί η μείωση της δόσης στο ελάχιστο^{50,52}.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών, σημειώθηκαν σημαντικά βήματα όσον αφορά την έρευνα σχετικά με τη χρήση των ψυχιατρικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πλέον, είναι διαθέσιμος ικανός αριθμός αποδεικτικών στοιχείων, ώστε η μέλλουσα μητέρα να πραγματοποιήσει μια ενημερωμένη επιλογή φαρμάκων που θα εξισορροπεί τους κινδύνους και τα οφέλη, τόσο για την ίδια όσο και για το βρέφος κατά την αντιμετώπιση της ΔΔ. Το 2009, η Αμερικανική Συνέλευση Μαιευτήρων και Γυναικολόγων και η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία κυκλοφόρησαν μια κοινή έκθεση για τη διαχείριση της κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή κάλυψε ένα σημαντικό κενό στην ιατρική βιβλιογραφία αναφορικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των αντικαταθλιπτικών. Μολαταύτα, αν και αυτές οι οδηγίες χρησιμεύουν ως κατεύθυνση για τη χρήση των αντικαταθλιπτικών στην περιγεννητική φάση, δεν υπάρχει κάποια επίσημη στάση σχετικά με τη χρήση αντιψυχωσικών ή σταθεροποιητών της διάθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁷¹.

Η θεραπεία των διπολικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζει πολυάριθμες κλινικές προκλήσεις, δεδομένου ότι πολλοί κύριοι σταθεροποιητές της διάθεσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Ωστόσο, η διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής ενός διπολικού επεισοδίου διάθεσης¹⁴. Ο κίνδυνος δυσπλασιών του εμβρύου που σχετίζεται με τη μητρική χρήση φαρμάκων, εξαρτάται από τις ιδιότητες του φαρμάκου και την χρονική περίοδο της έκθεσης του εμβρύου. Η έκθεση έως και 32 ημέρες μετά τη σύλληψη μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και το κλείσιμο του νευρικού σωλήνα, η έκθεση 21-56 ημέρες μετά τη σύλληψη μπορεί να επηρεάσει τον σχηματισμό της καρδιάς, ενώ η έκθεση κατά τις ημέρες 42-63 μετά τη σύλληψη μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του χείλους και του ουρανίσκου. Οι κρανιακές ανωμαλίες μπορούν επίσης να εμφανιστούν μετά το πρώτο τρίμηνο. Επιπλέον, μπορεί να προκύψει τερατογένεση από την έκθεση μετά το πρώτο τρίμηνο⁴⁸.

Τα τελευταία 15 χρόνια, παρατηρήθηκε αυξανόμενη χρήση κατά την προγεννητική περίοδο άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων, πολλά από τα οποία, θα μπορούσαν να είναι βιώσιμες εναλλακτικές λύσεις έναντι των σταθεροποιητών της διάθεσης. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αναπαραγωγική ασφάλεια αυτών των παραγόντων. Προκειμένου να είναι σε θέση κάνουν ενημερωμένες επιλογές, σχετικά με τη διαχείριση της ΔΔ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι κλινικοί ιατροί, οι ασθενείς και τα συστήματα υποστήριξης τους θα πρέπει να σταθμίζουν τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπειών και τους δυνητικούς κινδύνους υποτροπών, καθώς και την ανοχή της κάθε ασθενούς στον κίνδυνο που σχετίζεται τόσο με την υποκείμενη ασθένεια, όσο και με τις διαθέσιμες παρεμβάσεις^{14,71}.

Όσον αφορά την επίδραση της διακοπής της θεραπείας σε γυναίκες με ΔΔ, οι ασθενείς με σοβαρά ψυχικά νοσήματα που βρίσκονται σταθερά σε προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή, είναι πιθανό να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν διακόψουν τη φαρμακευτική αγωγή^{41,54}. Μάλιστα, αναφέρεται ότι ο κίνδυνος υποτροπής διπλασιάζεται, ενώ η υποτροπή εμφανίστηκε σε συντομότερο χρονικό διάστημα στις εγκύους με ΔΔ, οποίες διέκοψαν προληπτικά τους σταθεροποιητές της διάθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης²¹.

Επιπρόσθετα, η θεραπεία με φαρμακευτικούς παράγοντες παρουσιάζει μοναδικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της περιόδου της λοχείας και ιδιαίτερα όσον αφορά το θηλασμό. Ο ΠΟΥ συστήνει αποκλειστικό θηλασμό τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες μετά τον τοκετό. Μετά από 6 μήνες από τον τοκετό, συνιστάται να συνεχιστεί ο θηλασμός σε συνδυασμό με συμπληρωματικά τρόφιμα για 2 χρόνια μετά τον τοκετό ή περισσότερο. Τα οφέλη που συνεπάγεται ο θηλασμός για το βρέφος περιλαμβάνουν βελτιωμένη γνωσιακή ανάπτυξη, προστασία έναντι κάποιων λοιμώξεων και μειωμένο κίνδυνο για το σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου. Τα μακροχρόνια οφέλη του θηλασμού για τη μητέρα περιλαμβάνουν προστασία κατά του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Έτσι, τα εγγενή οφέλη του θηλασμού, καθώς και ο κίνδυνος μεταφοράς ψυχοφαρμακολογικών παραγόντων στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος, πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη κατά την επιλογή της ψυχοφαρμακολογικής θεραπείας της ΔΔ τύπου I ή II κατά την περίοδο της λοχείας^{2,3,52}.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, λόγω ανησυχιών σχετικά με την έκθεση του βρέφους στη φαρμακολογική θεραπεία ή ως αποτέλεσμα στρες ή στέρησης ύπνου που σχετίζεται με το θηλασμό, ορισμένες γυναίκες ενδέχεται να επιλέξουν να αποφύγουν το θηλασμό και να επιλέξουν φόρμουλα γάλακτος. Σε τέτοιες περιπτώσεις, αυτές οι γυναίκες μπορούν να ακολουθήσουν τις συνήθεις οδηγίες θεραπείας για τη φαρμακολογική θεραπεία της ΔΔ τύπου I ή II. Ωστόσο, αν η γυναίκα θηλάζει, ακόμη και εν μέρει, πρέπει να σταθμιστούν τα οφέλη της θεραπείας με τους κινδύνους για το βρέφος, καθώς όλοι οι ψυχοφαρμακολογικοί παράγοντες μεταφέρονται στο μητρικό γάλα^{3,52}. Είναι σημαντικό να επιλεγεί το ενδεδειγμένο φάρμακο στη σωστή δοσολογία για μια βέλτιστη χρονική περίοδο, ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Περαιτέρω, ενώ η πολυφαρμακία μπορεί να είναι αναπόφευκτη, χρειάζεται προσοχή όταν εξετάζεται η συμπληρωματική χρήση των αντικαταθλιπτικών σε γυναίκες με υποκείμενη ΔΔ^{2,52}.

2.2.1 Σταθεροποιητές της διάθεσης

2.2.1.1 Λίθιο

Το λίθιο αποτελεί τον σταθεροποιητή διάθεσης με τα περισσότερα καταγεγραμμένα ευρήματα ως προς την αποτελεσματικότητα του για τον έλεγχο των επεισοδίων μανίας και την πρόληψη των υποτροπών. Περίπου το 60% -70% των ατόμων με ΔΔ παρουσιάζουν μια υποχώρηση των μανιακών συμπτωμάτων κατά τη λήψη θεραπείας με λίθιο¹. Το λίθιο έχει βρεθεί αποτελεσματικό στη μείωση των ποσοστών υποτροπής μετά από εγκυμοσύνες, αν και δεν είναι σαφές εάν η χορήγηση λιθίου θα πρέπει να ξαναρχίσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά τον τοκετό. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η προφύλαξη με το λίθιο μπορεί να είναι πιο χρήσιμη σε γυναίκες που έχουν ιστορικό μόνο επιλόχειας ψύχωσης, σε σχέση με τις γυναίκες με ΔΔ που παρουσίασαν επεισόδια διάθεσης εκτός της επιλόχειας περιόδου³⁰. Ωστόσο, τα οφέλη του λιθίου δεν στερούνται κόστους: αύξηση του σωματικού βάρους, καταστολή, ερεθισμός του στομάχου, δίψα, κινητικές διαταραχές είναι μερικές από τις κύριες παρενέργειες¹. Παρ' όλο που το λίθιο είναι αποτελεσματικό μόνο για μια υποομάδα ασθενών με ΔΔ, παραμένει ένας από τους βασικούς άξονες της οξείας και συντηρητικής θεραπείας⁴⁸.

Η παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου, του θυρεοειδούς και της νεφρικής λειτουργίας και η επαρκής ενυδάτωση είναι υποχρεωτική κατά τη χρήση του λιθίου³⁰. Η χρήση του λιθίου στην εγκυμοσύνη είχε προκαλέσει εξαρχής ανησυχία, λόγω του κινδύνου που συνιστά για σημαντικές συγγενείς ανωμαλίες σε περίπτωση προγεννητικής έκθεσης, ιδιαίτερα καρδιαγγειακές δυσπλασίες, όπως η ανωμαλία του Ebstein. Σύμφωνα με τις αρχικές εκτιμήσεις, ο κίνδυνος για την ανωμαλία του Ebstein σε βρέφη με έκθεση στο λίθιο κατά το πρώτο τρίμηνο ήταν 400 φορές μεγαλύτερος από τις τιμές αναφοράς. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι ο απόλυτος κίνδυνος είναι μικρός (0,05-0,1%) και το λίθιο θεωρείται ως ο ασφαλέστερος σταθεροποιητής της διάθεσης για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^{27,52}.

Το λίθιο μπορεί να θεωρηθεί ότι αντενδείκνυται στο θηλασμό, λόγω ανησυχιών περί έκκρισης του σε υψηλά επίπεδα στο μητρικό γάλα, ενώ εικάζεται ότι τα βρέφη μπορεί να μην είναι σε θέση να το αποβάλουν αποτελεσματικά^{3,30}. Τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα του βρέφους, μπορεί να υπερβούν το 10% των επιπέδων πλάσματος της μητέρας, προκαλώντας τοξικότητα στο βρέφος, ειδικά σε περιπτώσεις αφυδάτωσης³⁰. Ωστόσο, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις λιθίου σε βρέφη έχουν συσχετιστεί με συγγενείς επιπλοκές, μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες κλινικές ή συμπεριφορικές επιδράσεις που αναφέρθηκαν σε βρέφη μητέρων που ελάμβαναν λίθιο κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ως αποτέλεσμα, το λίθιο μπορεί να χορηγηθεί σε προσεκτικά επιλεγμένες γυναίκες για τη θεραπεία της ΔΔ μετά τον τοκετό³.

2.2.1.2 Αντισπασμωδικοί σταθεροποιητές διάθεσης

Η πρόσφατη φαρμακολογική έρευνα έχει εστιάσει στη συγκριτική αποτελεσματικότητα των αντισπασμωδικών φαρμάκων¹. Μαζί με το λίθιο, αρκετά αντισπασμωδικά θεωρούνται ως «σταθεροποιητές της διάθεσης» και αποτελούν ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα για τη θεραπεία της ΔΔ στις διάφορες φάσεις της και ως προφύλαξη⁷². Πιο συγκεκριμένα το βαλπροϊκό νάτριο και η καρβαμαζεπίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί στην οξεία θεραπεία της ΔΔ⁴⁸. Μερικοί από αυτούς τους αντισπασμωδικούς παράγοντες ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο τερατογένεσης από το λίθιο. Η έκθεση στα αντισπασμωδικά συσχετίζεται με διπλασιασμό του ρυθμού των δυσπλασιών, που περιλαμβάνουν ελαττώματα νευρικού

σωλήνα (δισχιδής ράχη, ανεγκεφαλία), κρανιακές ανωμαλίες, επιβράδυνση της ανάπτυξης, μικροκεφαλία και ανωμαλίες στην καρδιά⁴⁸.

Αρχικά, η καρβαμαζεπίνη θεωρήθηκε πολλά υποσχόμενη, ως φέρουσα την ίδια αποτελεσματικότητα με το λίθο για τον έλεγχο της μανίας, ενώ παράλληλα αποδείχτηκε αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία στο λίθιο για τους ασθενείς με ταχεία εναλλαγή. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της επισκιάζεται από τις σημαντικές παρενέργειες της που μπορεί να περιλαμβάνουν τη νευροτοξικότητα, την αύξηση των ηπατικών ενζύμων, τη μείωση στα επίπεδα νατρίου και μια σημαντική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων¹. Επιπλέον, η καρβαμαζεπίνη είναι γνωστή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο. Το ποσοστό των ελαττωμάτων του νευρικού σωλήνα κυμαίνεται μεταξύ 0,5% και 1%. Το τερατογόνο δυναμικό της καρβαμαζεπίνης ενισχύεται όταν χορηγείται με άλλους παράγοντες, και ειδικότερα το βαλπροϊκό, ίσως επειδή αυξάνονται οι μεταβολίτες του τοξικού εποξειδίου. Θεωρητικά, η οξκαρβαζεπίνη, η οποία δεν παράγει τον μεταβολίτη εποξειδίου, μπορεί να είναι λιγότερο τερατογόνος²⁷.

Το βαλπροϊκό οξύ (VPA) είναι το πιο ευρέως συνταγογραφούμενο φάρμακο ως εναλλακτικό του λιθίου ή ακόμη και ως θεραπεία πρώτης επιλογής για την ΔΔ, καθώς είναι αποδεδειγμένη η αποτελεσματικότητά του σε οξεία μανιακά επεισόδια και στην πρόληψη των υποτροπών^{52, 72}. Επιπλέον, το βαλπροϊκό οξύ από κοινού με την καρβαμαζεπίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαχείριση της επιλόχειας ψύχωσης³⁰. Η περιορισμένη έκκριση του VPA στο μητρικό γάλα το καθιστά θεωρητικά ασφαλές κατά τη διάρκεια της γαλουχίας^{30,72}, με συγκεντρώσεις μικρότερες από 1% και χωρίς καμία ένδειξη κάποιας γνωστικής δυσλειτουργίας ή σημεία δηλητηρίασης στα βρέφη⁷².

Έχει προταθεί ότι η λαμοτριγίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σταθεροποιητής διάθεσης πρώτης γραμμής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης²⁷, ενώ αποτελεί πιθανή επιλογή θεραπείας συντήρησης για τις έγκυες γυναίκες με ΔΔ^{30,52}. Η ευρεία χρήση της εδράζεται στις προστατευτικές της επιδράσεις κατά της κατάθλιψης της ΔΔ, της καλής γενικής της ανεκτικότητας, καθώς και τις αυξανόμενες πληροφορίες για την αναπαραγωγική ασφάλεια σε σχέση με εναλλακτικούς σταθεροποιητές διάθεσης⁵². Παράλληλα, διαθέτει τη μεγαλύτερη βάση δεδομένων ως προς την ασφάλεια της. Η

λαμοτριγίνη ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή, επειδή υψηλά επίπεδα του φαρμάκου έχουν βρεθεί στο πλάσμα θηλαζόντων βρεφών³⁰.

2.2.2 Μη Τυπικά Αντιψυχωσικά

Τα ατυπικά αντιψυχωσικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως από τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για σχεδόν δύο δεκαετίες. Ωστόσο, τα αξιόπιστα δεδομένα αναφορικά με την ασφάλεια της χρήσης τους, εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Παρά τον μικρό αριθμό μελετών, δεν αποδεικνύεται κάποιος αυξημένος κίνδυνος για μείζονες δυσπλασίες στα βρέφη που έχουν εκτεθεί σε άτυπα αντιψυχωσικά (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και κλοζαπίνη)³³.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι συχνά επιλογές πρώτης γραμμής για ψύχωση και μανία λόγω της ανεκτικότητάς τους. Με βάση μια πρόσφατη ανασκόπηση των δεδομένων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη, η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη θεωρήθηκαν ως οι πλέον αποδεκτές^{30,73}. Η χλωροπρομαζίνη, η αλοπεριδόλη και η ρισπεριδόνη ταξινομήθηκαν ως πιθανές θεραπείες επιλογής κατά το θηλασμό, με ιατρική παρακολούθηση. Τα βρέφη που θηλάζουν πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την κατάσταση της ενυδάτωσης τους, μια ενδεχόμενη υπερβολική καταστολή, δυσκολία στην αύξηση του σωματικού βάρους, που είναι πιθανές ενδείξεις τοξικότητας στα φάρμακα και θα πρέπει να θορυβήσουν τις μητέρες που πρέπει να επικοινωνήσουν με τους ιατρούς τους, όταν παρατηρούν τέτοια συμπτώματα. Οι γιατροί που συνταγογραφούν φάρμακα σε θηλάζουσες μητέρες θα μπορούσαν να περιορίσουν τη βρεφική έκθεση σε φαρμακευτικές ουσίες επιλέγοντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, αποφεύγοντας την πολυφαρμακία και διαιρώντας τις ημερήσιες δόσεις, ώστε να μειωθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις^{30,73}.

Αν και τα πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν δυσμενείς μακροπρόθεσμες νευροσυμπεριφορικές επιδράσεις που συνδέονται με την άτυπη χρήση αντιψυχωσικών κατά την εγκυμοσύνη, εξακολουθούν να μην υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τα αποτελέσματα σε όρους νευροαναπτυξιακής εξέλιξης. Συνολικά, η περιγεννητική έκθεση σε άτυπα αντιψυχωσικά είναι γνωστό ότι μεταβάλλει το βάρος γέννησης των νεογέννητων και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για διαβήτη κύησης, καθώς και για τοκετό με καισαρική τομή. Με βάση τα περιορισμένα

δεδομένα, οι έγκυοι που χρησιμοποιούν άτυπα αντιψυχωσικά πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αύξηση βάρους και διαβήτη κύησης. Επιπλέον, ο ρυθμός ανάπτυξης του εμβρύου πρέπει να παρακολουθείται στενά. Αν και η αντικατάσταση της συνεχιζόμενης άτυπης αντιψυχωσικής αγωγής με ένα τυπικό αντιψυχωσικό μπορεί να αποτελεί μια επιλογή για λόγους ασφάλειας, συνιστάται η στάθμιση ωφέλειας - κινδύνου σε ασθενείς που έχουν επωφεληθεί από τις προληπτικές επιδράσεις των άτυπων αντιψυχωσικών³³.

2.2.3 Βενζοδιαπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες όπως η διαζεπάμη, κλοναζεπάμη, λοραζεπάμη κτλ. μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην οξεία θεραπεία της επιλόχειας ψύχωσης. Η χορήγηση ενδομυϊκής λοραζεπάμης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη ταχείας ηρεμίας της ασθενούς. Μόλις η ασθενής σταθεροποιηθεί, μπορούν να χορηγηθούν και αντίστοιχοι παράγοντες δια του στόματος. Ωστόσο, οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία για την επιλόχεια ψύχωση⁵². Σε μια μελέτη 51 γυναικών με ψυχώσεις με πρώτη έναρξη μετά τον τοκετό, το 67% πέτυχε ύφεση με συνδυασμό λιθίου, αντιψυχωσικών και βενζοδιαζεπινών, το 18% με συνδυασμό αντιψυχωσικών και βενζοδιαζεπινών και 6% μόνο με τις βενζοδιαζεπίνες⁶⁴.

Οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται συχνά σε άτομα με διπολικές διαταραχές ως συμπληρωματική θεραπεία για τη σταθεροποίηση της διάθεσης, την ανησυχία και τα προβλήματα ύπνου. Όλες οι ενώσεις βενζοδιαζεπίνης διαχέονται εύκολα στον πλακούντα προς το έμβρυο και εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η ποσότητα που απεκκρίνεται εξαρτάται από τη βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα, τη δέσμευση των πρωτεϊνών στο πλάσμα, τις συγκεντρώσεις στο μητρικό αίμα, τον ιονισμό, το μοριακό βάρος, την ημιζωή, το βαθμό λιποφιλοποίησης και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες κάθε βενζοδιαζεπίνης^{52,74}. Ο κίνδυνος δυσπλασίας είναι υψηλότερος, εάν η έκθεση στο έμβρυο λάβει χώρα μεταξύ 2^{ης} και 8^{ης} εβδομάδας της κύησης. Περαιτέρω, εάν οι βενζοδιαζεπίνες χορηγούνται κατά ή κοντά στο χρόνο του τοκετού, μπορεί να προκαλέσουν εξάρτηση του εμβρύου και ενδεχόμενα συμπτώματα στέρησης⁵².

2.2.4 Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά, και ειδικότερα οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI⁵), χρησιμοποιούνται ευρέως σε διαταραχές της διάθεσης. Ωστόσο, συνιστάται πάντοτε να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σταθεροποιητές διάθεσης στην περίπτωση της ΔΔ. Παρόλο που είναι γνωστό ότι η πολυφαρμακία έχει πιο περίπλοκο αποτέλεσμα στους απογόνους σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, οι πιθανές επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών στο έμβρυο δεν πρέπει να παραβλέπονται³³.

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν μια σύνδεση μεταξύ SSRIs και συγκεκριμένων παραμορφωτικών δυσπλασιών. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες δυσπλασίες που αναφέρθηκαν ήταν σπάνιες, ενώ οι αναφερόμενοι απόλυτοι κίνδυνοι ήταν περιορισμένοι. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης σημαντικών συγγενών παραμορφώσεων σε παιδιά που εκτέθηκαν σε φάρμακα SSRI in utero. Η αύξηση του κινδύνου προκλήθηκε κυρίως από τις ουσίες παροξετίνη και φλουοξετίνη. Η σχέση μεταξύ της φλουοξετίνης και των καρδιακών δυσμορφιών εξακολουθεί να είναι αβέβαιη. Η σιταλοπράμη και η σετραλίνη είχαν ασήμαντη επίδραση³³. Οι SSRIs, ως κατηγορία φαρμακευτικής αγωγής, δεν ήταν σημαντικά συνδεδεμένοι με αυξημένο κίνδυνο είτε μικρών διαταραχών, είτε καρδιακών δυσμορφιών σε βρέφη που εκτέθηκαν. Ωστόσο, η ανάλυση μεμονωμένων παραγόντων έδειξε ότι η παροξετίνη συσχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες καρδιακής δυσπλασίας^{33, 75}.

2.3 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Παρά το γεγονός ότι εξακολουθεί να αποτελεί μια αμφιλεγόμενη επιλογή θεραπείας⁵⁴, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT⁶) είναι μια καθιερωμένη βραχυχρόνια θεραπεία για σοβαρή, ανθεκτική στη θεραπεία μονοπολική ή διπολική μείζονα κατάθλιψη και μερικές φορές χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική θεραπεία οξείας μανιακής κατάστασης. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ECT στη θεραπεία οξείων επεισοδίων της διάθεσης σε έγκυες γυναίκες με ΔΔ είναι

⁵ Specific Serotonin Reuptake Inhibitors

⁶ Electroconvulsive therapy

περιορισμένα, ενώ μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας σε αυτόν τον συγκεκριμένο τομέα περιορίζεται σε αναφορές μερικών περιπτώσεων. Παρ' όλα αυτά, η ECT έχει προταθεί από ορισμένους ως μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία των διπολικών καταθλιπτικών και μανιακών επεισοδίων σε έγκυες γυναίκες¹⁴.

Η ECT είναι μια σχετικά ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν ληφθούν μέτρα για τη μείωση των πιθανών κινδύνων. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την ECT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν τις καλοήθειες εμβρυϊκές αρρυθμίες, ήπια κοιλιακή αιμορραγία, άλγος, αυτοπεριοριζόμενες συστολές της μήτρας, αυξημένη πιθανότητα αναρρόφησης, χωρίς κατάλληλη προετοιμασία, αναπνευστική αλκάλωση²⁷. Οι μοναδικοί κίνδυνοι της ECT σε βρέφη που θηλάζουν προέρχονται από τα αναισθητικά και μυοχαλαρωτικά φάρμακα, αλλά επειδή αυτά τα φάρμακα είναι βραχείας δράσης, αναμένεται ότι υπάρχει ελάχιστη μεταφορά στο βρέφος^{11,76}.

Η ECT θα μπορούσε να αποτελέσει την κατάλληλη επιλογή για εγκύους με ψύχωση οι οποίες παρουσιάζουν οξεία αυτοκτονικότητα, βρίσκονται σε κατάσταση λήθαργου ή κατατονία^{27,54} και αντιμετωπίζουν μια απειλητική για τη ζωή τους φυσική κατάσταση, ως αποτέλεσμα της φτωχής λήψης υγρών²⁷. Οι γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό κακής ανταπόκρισης στα φάρμακα ή καλή ανταπόκριση στην ECT θα μπορούσαν επίσης να παραπεμφθούν για ECT, ώστε να εξασφαλίσουν την ταχεία εξάλειψη των συμπτωμάτων⁵⁴.

2.4 Προφύλαξη

Ενώ η προοπτική λήψης ψυχοτρόπων φαρμάκων κατά το θηλασμό μπορεί να μην είναι επιθυμητή επιλογή θεραπείας στα μάτια πολλών μητέρων ή κλινικών ιατρών, τα οφέλη της ψυχοφαρμακευτικής θεραπείας μπορεί να αντισταθμίσουν τους κινδύνους της έκθεσης των βρεφών. Μετά τον τοκετό, οι γυναίκες με ΔΔ τύπου I ή II διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης επεισοδίων και ως εκ τούτου πολλοί ειδικοί συστήνουν την προφυλακτική θεραπεία με σταθεροποιητές διάθεσης κατά την επιλόχεια περίοδο³.

Δυστυχώς, λίγες μελέτες διερευνούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής αγωγής για την πρόληψη συμπτωμάτων διάθεσης μετά τον τοκετό σε γυναίκες με ιστορικό ΔΔ τύπου I ή II. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η προφυλακτική θεραπεία με σταθεροποιητές διάθεσης κατά τον τοκετό και στην

πρώιμη επιλόχεια περίοδο, μείωσε σημαντικά τα ποσοστά επανεμφάνισης κάποιου επεισοδίου διάθεσης, ενώ η διακοπή του λιθίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων διάθεσης μετά τον τοκετό σε σύγκριση με γυναίκες που παρέμειναν στη θεραπεία λιθίου μέσω της εγκυμοσύνης. Η προληπτική αγωγή με ολανζαπίνη έχει επίσης κάποιες ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη συμπτωμάτων διάθεσης κατά τη λοχεία σε γυναίκες με ΔΔ τύπου I ή II. Από την άλλη πλευρά, το βαλπροϊκό οξύως προφυλακτική θεραπεία που χορηγήθηκε στην αμέσως μετά τον τοκετό περίοδο, δεν βρέθηκε να είναι πιο επωφελές από την κλινική παρακολούθηση χωρίς φαρμακοθεραπεία³.

Στην αναδρομική μελέτη των Vigueraetal.⁶³, σημαντικά περισσότερες έγκυες γυναίκες που παρέμειναν ευθυμικές για 40 εβδομάδες, υποτροπίασαν μετά τη διακοπή του λιθίου κατά τη λοχεία, σε σχέση με τις μη εγκύους συμμετέχουσες κατά την ίδια χρονική περίοδο (70,0% έναντι 24,0%). Τρεις από τις εννέα γυναίκες που συνέχισαν τη θεραπεία με λίθιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσίασαν υποτροπή εντός 2 εβδομάδων από τον τοκετό. Οι γυναίκες που έλαβαν προφυλακτική φαρμακοθεραπεία παρέμειναν σε καλή κατάσταση για πολύ μεγαλύτερη χρονική περίοδο από εκείνες που δεν έλαβαν τέτοια θεραπεία¹⁴. Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι μελέτες τεκμηριώσει τόσο μεγάλες διαφορές στην επιλόχεια υποτροπή ή στα ποσοστά υποτροπής σε σχέση με τη λήψη προφυλακτικής φαρμακοθεραπείας¹⁴. Παραδείγματος χάριν, υψηλότερα ποσοστά σταθερότητας στην περίοδο μετά τον τοκετό αναφέρθηκαν στη φυσιολογική μελέτη των Berginketal.⁷⁷. Κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τον τοκετό, 24 από τις 26 (92,3%) γυναίκες που συνέχισαν τη φαρμακευτική αγωγή δεν υποτροπίασαν σε σύγκριση με τέσσερις από τις πέντε (80,0%) που αρνήθηκαν να συνεχίσουν τη φαρμακοθεραπεία¹⁴.

2.5 Ψυχοκοινωνικές Παρεμβάσεις

Τα τελευταία χρόνια, ο ρόλος της ψυχοθεραπείας έχει προκαλέσει το έντονο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, ενώ ορισμένες μορφές ψυχοθεραπείας θεωρούνται πλέον όχι μόνο ως αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία της φαρμακοθεραπείας, αλλά και ως απαραίτητο συστατικό για τη διαχείριση της ΔΔ τύπου I ή II³. Παρά την ύπαρξη κλινικά επικυρωμένων προσεγγίσεων και συστάσεων για την ενσωμάτωση της στοχευμένης ψυχοθεραπείας στη φαρμακοθεραπεία για τη θεραπεία των ασθενών με ΔΔ γενικότερα¹⁴, οι έρευνες που διερευνούν την

αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας για την αντιμετώπιση της ΔΔ σε γυναίκες ασθενείς κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης και της λοχείας είναι περιορισμένες^{3,14}. Επιπλέον, υπάρχουν διαφορετικές απόψεις για τους υποτιθέμενους μηχανισμούς δράσης των διαθέσιμων ψυχοκοινωνικών θεραπειών, για το αν θα πρέπει να ξεκινήσουν κατά την περίοδο μετά από ένα επεισόδιο, είτε μετά από μια περίοδο ύφεσης, καθώς και για το εάν θα πρέπει να παρέχονται σε ατομικό ή ομαδικό επίπεδο¹.

Οι υφιστάμενες ψυχοθεραπείες για τη διαχείριση της ΔΔ ή για την πρόληψη υποτροπών σε σταθερούς ασθενείς περιλαμβάνουν την γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία (CBT)⁷, την εστιασμένη στην οικογένεια θεραπεία, τη θεραπεία διαπροσωπικού και κοινωνικού ρυθμού (IPSRT)⁸ και τη ψυχοεκπαίδευση¹⁴. Οι ψυχοθεραπείες αυτές, αποδεδειγμένα μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμες προσθήκες στη φαρμακοθεραπεία σε έγκυες γυναίκες με διαταραχές του διπολικού φάσματος, οι οποίες καλούνται να αντιμετωπίσουν μια σειρά από ψυχοκοινωνικούς στρεσογόνους παράγοντες, οι οποίοι ως γνωστόν έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην πορεία των ασθενών και αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής¹⁴.

Σε περιπτώσεις ασθενών με ΔΔ, οι οποίες αντιμετωπίζουν πολύ ήπια συμπτώματα κατάθλιψης, μπορεί να επιλεγεί μόνο η ψυχοθεραπεία, η οποία ωστόσο, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Κάτι τέτοιο μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιθυμητό για γυναίκες που σκοπεύουν να θηλάσουν κατά τη λοχεία, λόγω των ανησυχιών για τις επιπτώσεις της φαρμακοθεραπείας στο βρέφος, δεδομένου ότι οι φαρμακευτικές ουσίες περνούν από το μητρικό γάλα στο βρέφος. Η ψυχοθεραπεία στοχεύει στη βελτίωση της τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και στην ευαισθητοποίηση και κατανόηση από πλευράς των ασθενών σχετικά με τη διαταραχή και την ικανότητα εντοπισμού των πρόδρομων συμπτωμάτων κατά την πρόιμη εκδήλωσή τους. Η ψυχοθεραπεία μπορεί επίσης να βοηθήσει τις ασθενείς να αναπτύξουν και να ενισχύσουν τις ικανότητές τους, ώστε να αντιμετωπίσουν και να διαχειριστούν κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο τη διαταραχή³.

Οι ψυχοθεραπείες για τον μανιακό πόλο της ΔΔ επικεντρώνονται κυρίως στην ενίσχυση της τήρησης της θεραπείας με τη φαρμακευτική αγωγή, τη βελτίωση της λειτουργίας στους κοινωνικούς και επαγγελματικούς τομείς, την ελαχιστοποίηση της στέρησης ύπνου (δεδομένου ότι η στέρηση του ύπνου μπορεί να προκαλέσει μανία),

⁷ Cognitive Behavioral Therapy

⁸ Interpersonal and Social-Rhythm Therapy

καθώς και την πρόληψη της υποτροπής. Θεωρητικά, η βελτιωμένη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή και οι στρατηγικές για την αναγνώριση και την αποφυγή μανιακών επεισοδίων μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του αριθμού των μανιακών επεισοδίων και αύξηση της διάρκειας των διαστημάτων μεταξύ των επεισοδίων. Ωστόσο, τα δεδομένα για την άμεση ή έμμεση επίδραση των μη φαρμακολογικών λογικών παρεμβάσεων στη μανία είναι περιορισμένη, ενώ δεν έχει εκπονηθεί μια κλινική δοκιμή που να αξιολογεί αυτές τις στρατηγικές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι δομημένες καθημερινές δραστηριότητες, οι οποίες συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση της στέρησης του ύπνου και στη μείωση της αστάθειας της διάθεσης, είναι ιδιαίτερα σημαντικές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁴⁸.

Όταν χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά στη φαρμακοθεραπεία, οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις έχουν παρουσιάσει αρκετά σημαντικά οφέλη, όπως μειωμένα ποσοστά υποτροπής, μειωμένες διακυμάνσεις της διάθεσης, μείωση της ανάγκης για φαρμακευτική αγωγή και νοσηλεία, καθώς και αυξημένη λειτουργία και στην τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής από τους ασθενείς^{3,48}. Από την άποψη της εμπειρικής υποστήριξης, η ψυχοεκπαίδευση, ειδικά στοχευμένη στις οικογένειες, και οι γνωστικές συμπεριφορικές θεραπείες (CBT) είναι οι πιο μελετημένες ψυχοθεραπείες για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής I ή II και έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα³.

2.5.1 Ψυχοεκπαίδευση

Η ψυχοεκπαίδευση, η οποία αποτελεί συνιστώσα όλων των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων για τη ΔΔ, περιλαμβάνει την ενημέρωση των ασθενών για τις στρατηγικές εντοπισμού των συμπτωμάτων και την εφαρμογή διαδικασιών πρόληψης υποτροπών (π.χ. φάρμακα έκτακτης ανάγκης), την προώθηση της τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής και την ελαχιστοποίηση των παραγόντων κινδύνου¹. Ο στόχος της ψυχοεκπαίδευσης είναι να διδάξει τα άτομα με ΔΔ τύπου I ή II (και την οικογένειά τους) πώς να προσαρμόζονται και να αποκτήσουν μια καλύτερη κατανόηση της διαταραχής⁴⁸.

Η εφαρμογή της ψυχοεκπαίδευσης ενδείκνυται και σε ομάδες. Η ομαδική ψυχοεκπαίδευση επιτρέπει στους ασθενείς να αποκτήσουν αυξημένη αυτοπεποίθηση και να μειώσουν το στίγμα της ασθένειας μέσω της συνάντησης με άλλα άτομα που

πάσχουν από την ασθένεια¹. Επίσης, η ψυχοεκπαίδευση είναι χρήσιμη για τον σύντροφο, την οικογένεια και άλλες πηγές υποστήριξης της ασθενούς. Συγκεκριμένα, είναι ιδανικό να ενημερώνεται το δίκτυο υποστήριξης της ασθενούς για την κατάσταση, το σχέδιο θεραπείας, το αναμενόμενο αποτέλεσμα και τα συμπτώματα, τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά της διαταραχής της διάθεσης^{2,30}. Η ασθενής και τα μέλη της οικογένειας θα πρέπει να συμμετέχουν από κοινού στη διαμόρφωση του σχεδίου θεραπείας³⁰.

Παρόλο που η ατομική ψυχοεκπαίδευση αναφέρεται συχνά στις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας ως το πιο σημαντικό στοιχείο της ψυχοθεραπείας για ασθενείς με ΔΔ, οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που έχουν πράγματι, εξετάσει την αποτελεσματικότητά της είναι λίγες. Παρ' όλα αυτά, η ατομική ψυχοεκπαίδευση σε συνδυασμό με τη φαρμακοθεραπεία μπορεί να είναι ένας οικονομικά αποδοτικός τρόπος για τη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων¹. Η ατομική ψυχοθεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας, ειδικά για τις γυναίκες που δυσκολεύονται να προσαρμοστούν στη μητρότητα ή/ και τις ανησυχίες για τις νέες ευθύνες που συνεπάγεται η γέννηση ενός παιδιού. Η συναισθηματική υποστήριξη προς τη μητέρα μπορεί να ενισχύσει την αυτοεκτίμηση και την αυτοπεποίθηση της μητέρας³⁰.

Επιπλέον, έχουν προταθεί και επιλογές ψυχοεκπαίδευσης μέσω του Διαδικτύου, οι οποίες είναι δυνητικά, πολλά υποσχόμενες για την έγκαιρη παρέμβαση².

2.5.2 Γνωστική Συμπεριφορική Θεραπεία (CBT)

Το ενδιαφέρον για την εφαρμογή της CBT στη ΔΔ ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Τα πιο πρόσφατα μοντέλα CBT επικεντρώνονται στην ψυχοεκπαίδευση καθώς και στις γνωστικές, συναισθηματικές και συμπεριφορικές συνιστώσες της ασθένειας^{1,48}.

2.5.3 Θεραπεία Διαπροσωπικού και Κοινωνικού Ρυθμού (IPSRT)

Η θεραπεία του κοινωνικού ρυθμού, η οποία δίνει έμφαση στη διατήρηση ενός τακτικού χρονοδιαγράμματος καθημερινών δραστηριοτήτων και διαπροσωπικών σχέσεων, μπορεί να είναι αποτελεσματική, εφόσον συμβάλει στην επίτευξη και ενίσχυση της σταθερότητας της διάθεσης². Πιο πρόσφατα, στη θεραπεία της ΔΔ έχει

μελετηθεί η Θεραπεία Διαπροσωπικού και Κοινωνικού Ρυθμού (IPSRT). Εκτός από την εστίαση στην επίλυση διαπροσωπικών προβλημάτων, η IPSRT στοχεύει στη σταθεροποίηση των ημερήσιων και νυχτερινών ρουτινών, που περιλαμβάνουν τα ωράρια ύπνου και τον προγραμματισμό των κοινωνικών δραστηριοτήτων^{1,48}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία Έρευνας

3.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνήσει τη φαρμακευτική προσέγγιση των γυναικών που πάσχουν από Διπολική Διαταραχή κατά το διάστημα της λοχείας και της γαλουχίας.

3.2 Υλικό και μέθοδος

3.2.1 Κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις που αφορούσαν τη φαρμακευτική διαχείριση των ασθενών με ΔΔ κατά το διάστημα της λοχείας και της γαλουχίας.

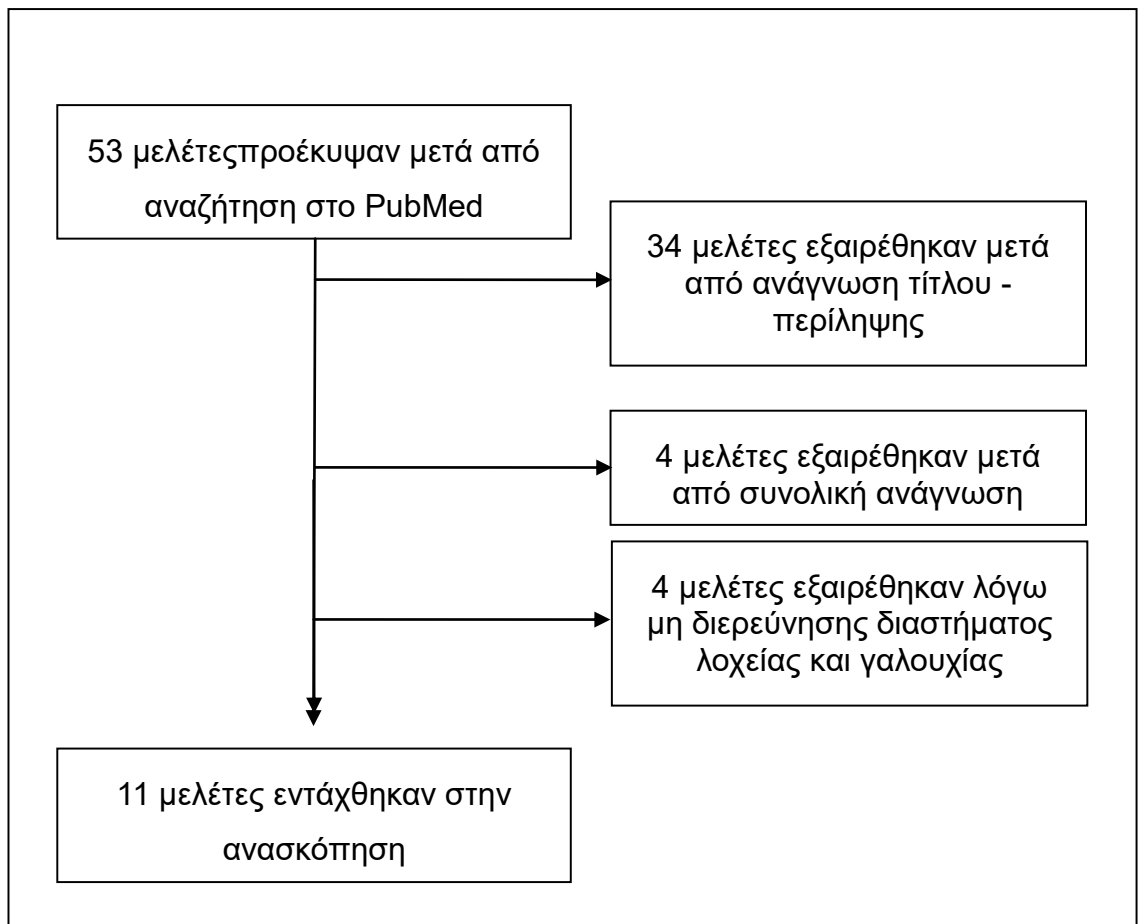
3.2.2. Ερευνητική μεθοδολογία για την επιλογή των μελετών

Έγινε αναζήτηση ερευνητικών μελετών στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pub Med, ResearchGate, Scopus, GoogleScholar με τα ακόλουθα λέξεις κλειδιά: “Bipolar Disorder” OR “BD” AND “Pharmaceutical management” AND “Postpartum” AND “Lactation”.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις στην αγγλική γλώσσα.

Επιπρόσθετα, λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών που εντοπίστηκαν αναφορικά με το υπό μελέτη ζήτημα, δεν τέθηκε κάποιος χρονικός περιορισμός.

Από την αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 53 μελέτες, 34 από τις οποίες εξαιρέθηκαν κατόπιν της ανάγνωσης τίτλου και περίληψης, 4 εξαιρέθηκαν κατόπιν συνολικής ανάγνωσης της μελέτης. Επιπρόσθετα, 4 μελέτες εξαιρέθηκαν διότι δεν εξέταζαν τα επιλεχθέντα διαστήματα της λοχείας και της γαλουχίας. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αναζήτηση παρουσιάζονται αναλυτικά στο ακόλουθο διάγραμμα ροής (βλ. Σχ. 1).



Σχήμα 1. Διάγραμμα Ροής αναζήτησης μελετών

Πίνακας 1. Πίνακας με Μελέτες που αποκλείστηκαν & Αίτια Αποκλεισμού

Μελέτη	Περιοδικό	Αίτια Αποκλεισμού
Sit (2004)	J Am Med Womens Assoc.	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Yonkers et al. (2004)	Am J Psychiatry	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Miklowitz & Johnson (2006)	Annu Rev Clin Psychol.	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Felicity et al. (2007)	Neuropsychiatr Dis Treat	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Scott et al. (2009)	British Journal of Psychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Chatillon & Even (2010)	L'Encéphale	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Kelly & Sharma (2010)	Expert Rev Neurother	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Vigueira et al. (2011)	American Journal of Psychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Miller et al. (2013)	Cochrane Database of Systematic Reviews	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Jones et al. (2014)	Lancet	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Kim et al. (2014)	Expert Opin Pharmacother	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Meinhardt et al. (2014)	Nord J Psychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Özerdem & Akdeniz (2014)	Neuropsychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Pope et al. (2014)	Expert Rev. Neurother	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Pope et al. (2014)	Women's Health	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Teatero et al. (2014)	Bipolar Disord	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Di Florio et al. (2015)	Bipolar Disorders	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το υπό μελέτη ερευνητικό ερώτημα
Epstein et al. (2015)	Drug, Healthcare and Patient Safety	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Meltzer-Brody & Jones (2015)	Dialogues Clin Neurosci	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Parial (2015)	Indian J Psychiatry	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Poo & Agius (2015)	Psychiatria Danubina	Ανασκόπηση κατευθυντήριων οδηγιών
Raj et al. (2015)	Indian J Psychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα

Eysenbach (2016)	Med Internet Res	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Goodwin et al. (2016)	J Psychopharmacol.	Κατευθυντήριες οδηγίες
Larsen et al. (2016)	Acta Neuropsychiatrica	Δεν εξετάζει το διάστημα της λοχείας και γαλουχίας
Lexetal. (2016)	Journal of Affective Disorders	Μετα-ανάλυση - Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
McGraw & Parker (2016)	Journal of Psychopharmacology	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Rusneretal. (2016)	Pregnancy and Childbirth	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Schnellen et al. (2016)	Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Sharma & Sharma (2016)	Expert Review of Neurotherapeutics	Ανασκόπηση κατευθυντήριων οδηγιών
Vladimirova et al. (2016)	Biotechnology & Biotechnological Equipment	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το υπό μελέτη ερευνητικό ερώτημα
Wesseloo et al. (2016)	Am J Psychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Driscoll et al. (2017)	Bipolar Disord.	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Kennedy (2017)	Ment Health Clin.	Δεν εξετάζει το διάστημα της λοχείας και γαλουχίας
Lancan et al. (2017)	American Family Physician	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Muneer (2017)	Korean J Fam Med.	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Santucci et al. (2017)	J Clin Psychiatry	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Wesseloo et al. (2017)	J Affect Disord.	Δεν εξετάζει το διάστημα της λοχείας και γαλουχίας
Clark & Wisner (2018)	Obstet Gynecol Clin N Am	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Meltzer-Brodyetal. (2018)	Lancet	Δεν περιείχε αποτελέσματα σχετικά με το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα
Stevens et al. (2019)	Journal of Affective Disorders	Δεν εξετάζει το διάστημα της λοχείας και γαλουχίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Αποτελέσματα Έρευνας

4.1 Αποτελέσματα Έρευνας

Κατά την αναζήτηση στη βιβλιογραφία, εντοπίστηκαν 11 μελέτες που να ανταποκρίνονται στα κριτήρια που τέθηκαν. Μια μελέτη⁷⁷ εξέτασε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης λιθίου ως προφυλακτικής αγωγής σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιλόχειας ψύχωσης ή μανίας, με συμμετοχή 70 ασθενών, οι οποίες εισήχθησαν στην κλινική των ερευνητών σε βάθος μιας επταετίας. Δύο αναδρομικές μελέτες^{63,78} καθώς και μια προοπτική μελέτη⁷⁹ αξιολόγησαν την επίδραση της προφυλακτικής θεραπείας με σταθεροποιητές της διάθεσης, ωστόσο οι δύο εξ' αυτών^{78,79} συμπεριελάμβαναν μικρό αριθμό περιστατικών. Μια προοπτική μελέτη κοόρτης⁸⁰ εξέτασε την αποτελεσματικότητα της ολανζαπίνης ως προφυλακτικής θεραπείας μετά τον τοκετό. Ωστόσο, και στην περίπτωση αυτής της μελέτης ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν ήταν μικρός. Σε μια μελέτη⁸¹ μελετήθηκαν η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά σε ασθενείς μεασθενείς με ΔΔ μετά τον τοκετό, όπου συμμετείχαν μόνο τρεις ασθενείς. Σε μια ανοικτή κλινική δοκιμή⁸² διερευνήθηκε κατά πόσο η χορήγηση οιστρογόνων μετά τον τοκετό, ήταν σε θέση να αποτρέψει μια πιθανή επιλόχεια υποτροπή με συμμετοχή 29 ασθενών. Επιπρόσθετα, συμπεριλήφθηκε μια συστηματική ανασκόπηση⁸³ που εξέτασε την ασφάλεια της χορήγησης της αριπιπραζόλης κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, της λοχείας και της γαλουχίας, η οποία δεν κατέληξε στην εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Όσον αφορά την επίπτωση της χορήγησης του λιθίου κατά το διάστημα της γαλουχίας, συμπεριλήφθηκε μια μελέτη⁸⁶, όπου συμμετείχαν 10 ζεύγη μητέρας – νεογνού. Δεδομένου του μικρού αριθμού συμμετεχόντων η εν λόγω μελέτη δεν θεωρείται ότι επαρκεί για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά. Τέλος, συμπεριλήφθηκαν δύο συστηματικές ανασκοπήσεις^{72,84} που εξέτασαν τη χορήγηση αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών κατά την περίοδο της γαλουχίας και οι οποίες περιελάμβαναν ένα ικανοποιητικό αριθμό μελετών για το εξεταζόμενο ζήτημα.

Όσον αφορά την πρόληψη της ΔΔ, μια μελέτη⁷⁷ συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης λιθίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με εκείνη της χορήγησης του κατά την περίοδο της λοχείας, στην πρόληψη μιας πιθανής υποτροπής σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιλόχειας ψύχωσης ή μανίας.

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 2003 και 2010, συμμετείχαν 70 γυναίκες υψηλού κινδύνου για επιλόχεια ψύχωση. Στις συμμετέχουσες που δεν είχαν λάβει φαρμακευτική θεραπεία προηγουμένως έγινε σύσταση για την άμεση προφυλακτική χορήγηση λιθίου μετά τον τοκετό, ενώ σε εκείνες που ήδη ελάμβαναν θεραπεία συντήρησης έγινε σύσταση για τη συνέχιση της θεραπείας. Όλες οι γυναίκες με ιστορικό ψύχωσης που περιορίστηκε στην περίοδο μετά τον τοκετό (N = 29) παρέμειναν σταθερές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά το γεγονός ότι δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Από τις γυναίκες με ΔΔ (N = 41), το 24,4% υπέστη υποτροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία λάμβανε προφυλακτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το ποσοστό της υποτροπής ήταν υψηλότερο στις γυναίκες με ΔΔ που εμφάνισαν επεισόδια διάθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (60,0%). Αντίθετα, καμία από τις 20 γυναίκες με ιστορικό επιλόχειας ψύχωσης μόνο, που έλαβε προφυλακτική αγωγή δεν υποτροπίασε, σε σύγκριση με το 44,4% των γυναικών με επιλόχεια ψύχωση, οι οποίες δεν δέχτηκαν να λάβουν προφυλακτική αγωγή. Από τα ευρήματα της μελέτης προκύπτει ότι η έναρξη της προφυλακτικής αγωγής συνίσταται αμέσως μετά τον τοκετό σε γυναίκες με ιστορικό ψύχωσης που περιορίζεται στην μετά τον τοκετό περίοδο. Οι ασθενείς με ΔΔ απαιτούν συνεχή προφύλαξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο μετά τον τοκετό για τη μείωση του κινδύνου μιας επιλόχειας υποτροπής.

Δύο αναδρομικές μελέτες (N= 101)⁶³ και (N=27)⁷⁸, καθώς και μια προοπτική μελέτη (N= 26)⁷⁹ αξιολόγησαν την επίδραση της προφυλακτικής θεραπείας με σταθεροποιητές της διάθεσης στην εμφάνιση επεισοδίων διάθεσης μετά τον τοκετό σε γυναίκες με ΔΔ τύπου I ή II. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποστήριξαν τη χρήση του λιθίου και της καρβαμαζεπίνης, αλλά όχι και του βαλπροϊκού οξέος στη μείωση των υποτροπών κατόπιν του τοκετού. Μια προοπτική μελέτη κοόρτης⁸⁰ με τη συμμετοχή 25 γυναικών με ΔΔ τύπου I ή II διαπίστωσε ότι η ολανζαπίνη κατά μόνας ή σε συνδυασμό με ένα αντικαταθλιπτικό ή ένα σταθεροποιητή της διάθεσης σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο επεισοδίων διάθεσης μετά τον τοκετό εν συγκρίσει με τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, σταθεροποιητές της διάθεσης ή καμία φαρμακευτική αγωγή (18% έναντι 57%) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τα άτυπα αντιψυχωσικά στη διαχείριση της κατάθλιψης μετά τον τοκετό σε γυναίκες με ΔΔ.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά την έλλειψη στοιχείων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους, τα αντικαταθλιπτικά συχνά χρησιμοποιούνται ως φαρμακοθεραπεία πρώτης γραμμής στη διαχείριση της διπολικής κατάθλιψης μετά τον τοκετό. Σε μια μελέτη⁸¹ μελετήθηκαν τρία περιστατικά πρώιμης κατάθλιψης μετά τον τοκετό, όπου η ΔΔ εκδηλώθηκε μετά τη χορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής. Παρά το γεγονός ότι οι τρεις συμμετέχουσες δεν είχαν παρελθόν ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής, το οικογενειακό ιστορικό τους ήταν θετικό για ΔΔ. Η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά οδήγησε σε μια εξαιρετικά ασταθή πορεία της ασθένειας, ενώ η διακοπή των αντικαταθλιπτικών και η έναρξη των σταθεροποιητών της διάθεσης και των άτυπων αντιψυχωσικών οδήγησε σε μια διαρκή βελτίωση των ασθενών.

Σε μια μελέτη⁸² που πραγματοποιήθηκε στη βάση της υπόθεσης ότι τα υψηλά ποσοστά επιλόχειων υποτροπών σε γυναίκες με ιστορικό διπολικής ή σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής πυροδοτούνται από την πτώση του επιπέδου των οιστρογόνων μέσω της μεταβολής των κεντρικών συστημάτων των νευροδιαβιβαστών (και δη του ντοπαμινεργικού). Ως εκ τούτου, διερευνήθηκε κατά πόσο η χορήγηση οιστρογόνων μετά τον τοκετό, ήταν σε θέση να αποτρέψει μια πιθανή επιλόχεια υποτροπή και να αλλοιώσει την ευαισθησία του υποδοχέα της ντοπαμίνης. Στην ανοικτή κλινική δοκιμή συμμετείχαν 29 έγκυοι γυναίκες με διαγνωσμένη υπομανία (ΔΔ τύπου II), μανία (ΔΔ τύπου I), ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, στις οποίες χορηγήθηκαν διαδερμικά τρεις διαφορετικές δοσολογίες οιστρογόνων (17 βήτα-οιστραδιόλη). Βάσει των ευρημάτων, η οιστραδιόλη σε όλα τα δοσολογικά σχήματα δεν μείωσε τα ποσοστά υποτροπής. Ωστόσο, από τις 12 γυναίκες που υποτροπίασαν, οι ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη δόση οιστραδιόλης (800 mg/ ημέρα) χρειάστηκαν στη συνέχεια λιγότερη θεραπευτική αγωγή σε ψυχότροπες ουσίες (λιγότερα ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης) και πήραν εξιτήριο νωρίτερα από εκείνες που είχαν λάβει κάποια από τις δύο χαμηλότερες δόσεις. Δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στις νευροενδοκρινικές αντιδράσεις στην απομορφίνη μεταξύ των γυναικών που έλαβαν τα σχήματα υψηλής δόσης και χαμηλότερης δόσης. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα δεν υποστήριξαν την υπόθεση ότι η πτώση των συγκεντρώσεων των οιστρογόνων ευθύνεται για την υποτροπή σε υποκείμενα που διατρέχουν κίνδυνο επιλόχειας συναισθηματικής

ψύχωσης και ως εκ τούτου, η χορήγηση οιστρογόνου ως προφυλακτική αγωγή, υπό τέτοιες συνθήκες είναι εξαιρετικά αμφισβητήσιμη.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση⁸³, διερευνήθηκαν τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη, ένα αντιψυχωσικό δεύτερης γενιάς, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της λοχείας και τη γαλουχίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι παρόλο που δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της αριπιπραζόλης, όσον αφορά την ασφάλειά της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και της περιόδου της λοχείας ή του θηλασμού, τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι σχετικά καθησυχαστικά. Πράγματι, οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν αντενδείκνουν τη μητρική χρήση της αριπιπραζόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της γαλουχίας. Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφορα θέματα κατά την εξέταση θεραπειών αριπιπραζόλης για τις εγκύους, με στόχο την εξατομίκευση της θεραπείας επιλογής μέσω εμπειριστατωμένης ανάλυσης κινδύνου-οφέλους, με βάση το κλινικό ιστορικό, τη συνεχιζόμενη θεραπεία και τα τρέχοντα συμπτώματα. Σε πολλές περιπτώσεις, τα πιθανά οφέλη της αριπιπραζόλης για τις ασθενείς με ΔΔ ή σχιζοφρένεια αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Σε συστηματική ανασκόπηση⁸⁴ αναφορικά με το ρόλο της χορήγησης σταθεροποιητών της διάθεσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της γαλουχίας, συμπεριλήφθηκαν 26 μελέτες αναφορικά με το υπό μελέτη ζήτημα. Αυτές οι μελέτες εξέταζαν τη χρήση της λαμοτριγίνης (122 περιπτώσεις σε 12 μελέτες), του λιθίου (26 περιπτώσεις σε 5 αναφορές), της καρβαμαζεπίνης (64 περιπτώσεις σε 5 μελέτες), του βαλπροϊκού οξέος (9 περιπτώσεις σε 3 μελέτες) και της οξκαρβαζεπίνης (2 περιπτώσεις σε δύο μελέτες). Από τις 26 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, μια εξέταζε από κοινού την καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ. Τα ευρήματα των ερευνητών υποδεικνύουν ότι σημαντική ποσότητα λιθίου και λαμοτριγίνης απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Όσον αφορά το βαλπροϊκό και την οξκαρβαζεπίνη, τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Ωστόσο, ο λόγος βρεφικής/μητρικής συγκέντρωσης φαρμάκου στον ορό φαίνεται να είναι χαμηλότερος στην έκθεση σε βαλπροϊκό σε σύγκριση με άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης. Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι σταθεροποιητές της διάθεσης μπορούν να συνταγογραφηθούν χωρίς οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες στα περισσότερα βρέφη σε θηλάζουσες γυναίκες. Οι διαθέσιμες αναφορές υποδηλώνουν επίσης

χαμηλό ποσοστό επιπολασμού μη φυσιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών, νεφρικών και θυρεοειδικών λειτουργιών στα βρέφη.

Όσον αφορά τη χορήγηση του λιθίου κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, συνήθως αποθαρρύνεται λόγω ανησυχιών ότι μπορεί να εκκρίνεται σε υψηλά επίπεδα στο γάλα και ότι τα βρέφη μπορεί να μην το αποβάλουν αποτελεσματικά⁸⁵. Ωστόσο, υπό το πρίσμα πρόσφατων δεδομένων ο θηλασμός κατά τη λήψη λιθίου μπορεί να θεωρείται πιθανή επιλογή σε προσεκτικά επιλεγμένες γυναίκες. Ειδικότερα, σύμφωνα με μελέτη⁸⁶ σε 10 ζεύγη μητέρας – νεογνού, τα επίπεδα λιθίου στον ορό σε θηλάζοντα βρέφη ήταν χαμηλά και καλά ανεκτά. Δεν σημειώθηκαν σημαντικές αρνητικές κλινικές ή συμπεριφορικές επιδράσεις στα βρέφη. Αυτά τα ευρήματα ενθαρρύνουν την επανεξέταση των συστάσεων κατά του λιθίου κατά τη διάρκεια του θηλασμού και υπογραμμίζουν τη σημασία της στενής κλινικής παρακολούθησης των βρέφη που θηλάζουν.

Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση⁷² εξέτασε την έκθεση και τις επιδράσεις της χορήγησης αντιψυχωσικών και σταθεροποιητών της διάθεσης για τη θεραπεία της ΔΔ στα θηλάζοντα νεογνά. Η μελέτη περιελάμβανε περιελάμβανε 56 μελέτες. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστήριξαν τη χρήση του λιθίου ως πιθανής θεραπευτικής επιλογής κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ θεωρήθηκαν επίσης σχετικά ασφαλείς. Η λαμοτριγίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλά στις χαμηλότερες δόσεις, ενώ η χρήση της θα πρέπει να εξεταστεί για μεμονωμένες περιπτώσεις. Μεταξύ των αντιψυχωσικών, η κουετιαπίνη και η ολανζαπίνη θα πρέπει να θεωρούνται ως θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής. Η ρισπεριδόνη μπορεί να είναι συμβατή με το θηλασμό υπό ιατρική παρακολούθηση. Η κλοζαπίνη και η αμισουλπιρίδη αντενδείκνυνται κατά του θηλασμού επί του παρόντος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι η ΔΔ δυνητικά μπορεί να συνεπάγεται με μια φτωχή πρόγνωση και συχνά επεισόδια υποτροπής για τις γυναίκες κατά τη λοχεία και τη γαλουχία, αρκετά σημεία σχετικά με τη βασική ψυχοπαθολογία και τη θεραπεία αυτής της διαταραχής παραμένουν αδιευκρίνιστα, καθώς η αιτιολογία της ασθένειας παραμένει ασαφής. Ειδικότερα, πρόκειται για μια διαταραχή που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ πολύπλοκων περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Η θεραπεία γυναικών που πάσχουν από ΔΔ κατά την περίοδο της λοχείας και της γαλουχίας αποτελούν πρόκληση εξαιτίας της έλλειψης διαγνωστικών οργάνων που ενδείκνυνται για τις μεταβολές της διάθεσης μετά τον τοκετό και μιας έλλειψης ψυχοφαρμακολογικών δεδομένων για την καθοδήγηση της λήψης κλινικών αποφάσεων. Δεδομένου του επιπολασμού της διπολικής διαταραχής και των δυνητικά σοβαρών συνεπειών της λανθασμένης διάγνωσης, οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε screening για ΔΔ, μέσω της διερεύνησης του προσωπικού και οικογενειακού ιστορικού για ΔΔ. Κάτι τέτοιο, θα επιτρέψει την έγκαιρη αναγνώριση, την εκτίμηση του κινδύνου και τον σχεδιασμό διαχείρισης, συμπεριλαμβανομένης της στενής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου. Έτσι παρέχεται η ευκαιρία αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να αποφευχθούν κατά την πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό.

Η θεραπεία των διπολικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζει πολλές κλινικές προκλήσεις. Πολλοί από τους κύριους σταθεροποιητές διάθεσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών στο έμβρυο. Ωστόσο, η διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτροπής. Επειδή δεν έχει διεξαχθεί επαρκής έρευνα σχετικά με τη θεραπεία της διαταραχής ΔΔ μετά τον τοκετό, δεν μπορούν να γίνουν οριστικές συστάσεις. Μέχρι να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες και να προκύψουν ισχυρότερες αποδείξεις, η θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης μετά τον τοκετό θα πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες κατευθυντήριες γραμμές με τη θεραπεία της ΔΔ που δεν σχετίζεται με τον τοκετό, με την προϋπόθεση ότι τα επιλεγμένα φάρμακα είναι συμβατά με τη γαλουχία. Για οξεία αντιμετώπιση, οι επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν την κουετιαπίνη, τη λαμοτριγίνη, το λίθιο, το βαλπροϊκό οξύ, την

κουετιαπίνη συν λαμοτριγίνη και το λίθιο συν λαμοτριγίνη. Για προφυλακτική θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το λίθιο, η λαμοτριγίνη ή ένα ατυπικό αντιψυχωσικό, όπως η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη. Η μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικό θα πρέπει να αποφεύγεται για προφυλακτική και οξεία θεραπεία. Για τις γυναίκες με ΔΔ που λαμβάνουν ήδη ένα αντικαταθλιπτικό, θα πρέπει να αξιολογηθεί η ανάγκη για συνέχιση της χρήσης του στη θεραπεία συντήρησης της κατάθλιψης, επειδή τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να συμβάλουν στην αστάθεια της πορείας της νόσου.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΔ κατά τη γαλουχία, τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι σταθεροποιητές της διάθεσης μπορούν να συνταγογραφηθούν χωρίς οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες στα περισσότερα βρέφη σε θηλάζουσες γυναίκες. Οι διαθέσιμες αναφορές υποδηλώνουν επίσης χαμηλό ποσοστό επιπολασμού μη φυσιολογικών λειτουργιών του βρέφους, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών, νεφρικών και θυρεοειδικών λειτουργιών. Όσον αφορά τα αντιψυχωσικά, η κουετιαπίνη και η ολανζαπίνη θα πρέπει να θεωρούνται ως θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής, ενώ η χορήγηση κατά τη γαλουχία άλλων αντιψυχωσικών φαρμάκων όπως η ρισπεριδόνη θα πρέπει να τελεί υπό ιατρική παρακολούθηση.

Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης αφορά στο γεγονός ότι για λόγους ηθικής, δεν είναι δυνατή η εκπόνηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη διερεύνηση της φαρμακευτικής προσέγγισης των γυναικών με ΔΔ κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης, της λοχείας και της γαλουχίας.

Δεδομένων των επαχθών συνεπειών της διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής για τη μητέρα και των δυνητικά επικίνδυνων συνεπειών της λήψης φαρμακευτικής αγωγής για το βρέφος κατά τη γαλουχία, κρίνεται επιβεβλημένη η πραγματοποίηση επιπρόσθετων κλινικών δοκιμών που να εξετάζουν τις βραχυπρόθεσμες και ιδιαίτερα τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις των υφιστάμενων θεραπευτικών σχημάτων τόσο σε γυναίκες με ΔΔ κατά το διάστημα της λοχείας και της γαλουχίας, όσο και στα βρέφη. Επιπλέον, είναι αναγκαία και η διεξαγωγή μελετών παρακολούθησης των ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miklowitz, D. & Johnson S. (2006). The Psychopathology and Treatment of Bipolar Disorder. *Annu Rev Clin Psychol*; 2:199.
2. Pope, C.J., Sharma, V. & Mazmanian, D. (2014). Recognition Diagnosis and treatment of postpartum bipolar depression. *Expert Rev. Neurother*; 14(1):19-28.
3. Pope, C. J., Sharma, V. & Mazmanian, D. (2014). Bipolar Disorder in the Postpartum Period: Management Strategies and Future Directions. *Women's Health*; 359–371.
4. Lex, C., Bätzner, E. & Meyer, T.D. (2017). Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*; 208:298-308.
5. Meinhard, N., Kessing, LV. & Vinberg, M. (2014). The role of estrogen in bipolar disorder, a review. *Nord J Psychiatry*; 68:81–87.
6. Rusner, M., Berg, M. & Bergley, C. (2016). Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth series*; 16:331.
7. Sharma, V. & Sharma, S. (2016): Peripartum management of bipolar disorder: what do the latest guidelines recommend? *Expert Review of Neurotherapeutics*; 1-11.
8. Sit, D. (2004). Women and bipolar disorder across the life span. *J Am Med Womens Assoc*; 59(2):91–100.
9. Vladimirova, R., Stoyanova, V. & Milanova, V. (2016). Bipolar affective disorder, pregnancy and childbirth: clinical characteristics and heredity. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*; 30:5, 976-983.
10. Patel, V., Kirkwood, BR., Pednekar, S., Pereira, B., Barros. P., Fernandes, J., Datta, J., Pai, R., Weiss, H. & Mabey, D. (2006). Gender disadvantage and reproductive health risk factors for common mental disorders in women: a community survey in India. *Arch Gen Psychiatry*; 63(4):404-13.
11. Dolman, C., Jones, I.R. & Howard L. (2016). Women with bipolar disorder and pregnancy: factors influencing their decision-making. *BJPsych Open*; 2: 294–300.

12. Wesseloo, R., Kamperman, AM., Munk-Olsen, T., Pop, VJ., Kushner, SA. & Bergink V. (2016). Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*; 173: 117–27.
13. Viguera, AC., Whitfield, T., Baldessarini, RJ., Newport, DJ., Stowe, Z., Reminick, A., Zurick, A. & Cohen, LS. (2007). Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatr*; 164(12):1817-1824.
14. Epstein, R. A., Moore, K. M., & Bobo, W.V. (2014). Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug, healthcare and patient safety*;7:7-29.
15. Scott, J. and Pope, M. (2002). Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry*; 159(11):1927-9.
16. Epstein, RA., Bobo, W.V., Shelton, R.C., Arbogast, PG., Morrow, JA., Wang, W., Chandrasekhar, R. & Cooper, WO. (2013). Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 22:794–801.
17. Brockington, I., Margison, F., Schofield, E. & Knight, R. (1998). The clinical picture of the depressed form of puerperal psychosis. *J Affect Disord*; 15:29–37.
18. Trede K, Baldessarini RJ, Viguera AC. (2009). Treatise on in sanity in pregnant postpartum and lactating women (1858) by Louis-Victor Marcé: a commentary. *Harv Rev Psychiatry*; 17:157–165
19. Phillips, M. & Kupfer, D. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*; 381(9878): 1663–1671.
20. Akiskal, H.S. and Benazzi, F. (2006). The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J Affect Disord*; 92(1):45-54.
21. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition. Που είναι διαθέσιμο στο: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
22. Sit, D. (2004). Women and bipolar disorder across the life span. *Journal of the American Medical Women's Association*; 59(2), 91-100.

23. Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., Keller, MB., Leon, AC. & Akiskal, HS. (1995). Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*; 152:385-90.
24. de Dios, C., Goikolea, JM., Colom, F., Moreno, C. & Vieta, E. (2014). Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*; 7:179-185.
25. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV.
26. The World Health Organization. (2011). *International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information*. Που είναι διαθέσιμο στο: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
27. Parial S. (2015). Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry*; 57:252-263.
28. Blehar, M.C., DePaulo, JR Jr., Gershon, ES., Reich, T., Simpson, SG. & Nurnberger, JI Jr. (1998). Women with bipolar disorder: Findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull*; 34:239-43.
29. O' Hara, M.W., Schlechte, JA., Lewis, DA. & Wright, EJ. (1991). Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry*; 48(9):801-6.
30. Rai, S., Pathak, A., & Sharma, I. (2015). Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management. *Indian journal of psychiatry*; 57(Suppl 2), S216-21.
31. Horowitz, JA. And Goodman, J. (2004). A longitudinal study of maternal postpartum depression syndroms. *Res. Theory Nurs. Pract*; 18(2-3):149-163.
32. Sharma, V. and Khan, I. (2010). Identification of bipolar disorder in women with postpartum depression. *Bipolar Disord*; 12(3):335-340.
33. Özerdem, A. and Akdeniz, F. (2014). Pregnancy and postpartum in bipolar disorder. *Neuropsychiatry*; 4(1): 95–107.
34. Robb, JC., Young, LT., Cooke, RG. & Joffe, RT. (1998). Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord*; 49:189-93.
35. Arnold, LM. (2003). Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*; 26:595-620.

36. Dilsaver, SC., Chen, YR., Sooaib RM. & Swann, AC. (1999) Phenomenology of mania: Evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *Am J Psychiatry*; 156:426–30.
37. Ghaemi, SN., Ko, JY. & Goodwin, FK. (2002). ‘Cade’s disease’ and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can. J. Psychiatry*; 47(2):125–134.
38. Yonkers, K.A., Vigod, S. & Ross, L.E. (2011). Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet. Gynecol.* 117(4): 961–97.
39. Ganjekar, S., Desai, G. & Chandra, P.S. (2013). A comparative study of psychopathology, symptom severity, and short-term outcome of postpartum and nonpostpartum mania. *BipolarDisord*;15(6):713–718.
40. Lanska, D.J. and Kryscio, R.J. (2000). Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*; 31(6):1274-82.
41. Larsen, ER. and Saric, K. (2016). Pregnancy and bipolar disorder: the risk of recurrence when discontinuing treatment with mood stabilisers: a systematic review. *ActaNeuropsychiatrica*; 1-8. Που είναι διαθέσιμο στο: <http://dx.doi.org/10.1017/neu.2016.60>
42. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R. & Walters, E.E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*; 62:593–602.
43. Regeer, E.J., ten Have, M., Rosso, M.L., Hakkaartvan Roijen, L., Vollebergh, W. & Nolen, WA. (2004). Prevalence of bipolar disorder in the general population: a reappraisal study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand*; 110:374–82.
44. Carlborg, A., Ferntoft, L., Thuresson, M. & Bodegard, J. (2015). Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord*; 17(1):76–85.
45. Novick, DM., Swartz, HA. & Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*; 12(1):1-9.

46. Begley, C.E., Annegers, JF., Swann, AC., Lewis, C., Coan, S., Schnapp, WB., Bryant-Comstock, L. (2001). The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*;19(50Pt1):483-95.
47. Suppes, T., Baldessarini, R.J., Faedda, GL., Tondo, L., Tohen, M. (1993). Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry*; 1:131–44.
48. Yonkers, K.A., Wisner, KL., Stowe, Z., Leibenluft, E., Cohen, L., Miller, L., Manber, R., Viguera, A., Suppes, T. & Altshuler, L. (2004). Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*; 161(4):608-20.
49. Freeman, M.P., Smith, KW., Freeman, SA., McElroy, SL., Kmetz, GE., Wright, R. & Keck, PE. Jr. (2002). The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*; 63:284-7.
50. Meltzer-Brody, S. & Jones, I. (2015). Optimizing the treatment of mood disorders in the perinatal period. *Dialogues in Clinical Neuroscience*; 17(2):207-218.
51. Di Florio, A., Forty, L., Gordon-Smith, K., Heron, J., Jones, L., Craddock, N. & Jones, I. (2013). Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*; 70(2):168-175
52. Grover, S. and Avasthi, A. (2015). Mood stabilizers in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry*; 57(Suppl 2): 308-23.
53. Scott, J., Mcneill, Y., Cavanagh, J., Cannon, M. & Murray, R. (2006). Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*;189:3-11.
54. Jones, I., Chandra, P., Dazzan, P. & Howard, L. (2014). Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*; 384: 1789–99.
55. Wieck A., Kumar R., Hirst, AD., Marks, M.N., Campbell, IC., Checkley, SA. (1991). Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ*; 303:613 – 6.
56. Stockmeier, CA. (2003). Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psychiatr Res*; 37:357–73.

57. Robinson, T.E. and Becker, J.B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res Rev*; 11:157–98.
58. Anand, A., Verhoeff, P., Seneca, N., Zoghbi, S.S., Seibyl JP, Charney, D.S. & Innis, R.B. (2000). Brain SPECT imaging of amphetamine induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am J Psychiatry*; 157:1109–14.
59. Ogden, C.A., Rich, M.E., Schork, N.J., Paulus, M.P., Geyer, M.A., Lohr, J.B., Kuczenski, R. & Niculescu, A.B. (2004). Candidate genes, pathways, and mechanisms for bipolar (manic-depressive) and related disorders: an expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry*; 9:1007–29.
60. Sobczak, S., Honig, A., Schmitt, J.A.J. & Riedel, W.J. (2003). Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-Tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls. *Neuropsychopharmacology*; 28:711–19.
61. Lanczik, M., Fritze, J., Hofmann, E., Schiulz, C., Knoche, M. & Becker, T. (1998). Ventricular abnormality in patients with postpartum psychoses. *Arch Women Ment Health*; 1: 45–47.
62. Fahim, C., Stip, E., Mancini-Marie, A., Potvin, S. & Malaspina, D. (2007). Orbitofrontal dysfunction in a monozygotic twin discordant for postpartum affective psychosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord*; 9: 541–45.
63. Viguera, A.C., Nonacs, R., Cohen, L.S., Tondo, L., Murray, A. & Baldessarini, R.J. (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*; 157: 179–84.
64. Bergink, V., Lambregtse-van den Berg, M.P., Koorengevel, K.M., Kupka, R. & Kushner, S.A. (2011). First-onset psychosis occurring in the postpartum period: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*; 72: 1531–37.
65. Grof, P., Robbins, W., Alda, M., Berghofer, A., Vojtechovsky, M., Nilsson, A. & Robertson, C. (2000). Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord*; 61(1–2):31–39.

66. Leverich, G.S., McElroy, S.L., Suppes, T. (2002). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*; 51:288–97.
67. Sasson, Y., Chopra, M., Harrari, E., Amitai, K. & Zohar, J. (2003). Bipolar comorbidity: From diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*; 6:139-144.
68. McIntyre, R.S., Mancini, D.A., McCann, S., Srinivasan, J. & Kennedy, S.H. (2003). Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord*; 5:28-35.
69. Joffe, H., Hall, J.E., Cohen, L.S., Taylor, A.E. & Baldessarini, R.J. (2003). A putative relationship between valproic acid and polycystic ovarian syndrome: implications for treatment of women with seizure and bipolar disorders. *Harv Rev Psychiatry*; 11:99–108.
70. Barbui, C., Con, V., Purgat, M. et al. (2013). Use of antipsychotic drugs and mood stabilizers in women of childbearing age with schizophrenia and bipolar disorder: epidemiological survey. *Epidemiol. Psychiatric Sci*; 22(4), 355–361.
71. Hedgepeth- Kennedy, M.L. (2017). Medication management of bipolar disorder during the reproductive years. *Ment Health Clin [Internet]*;7(6):255-61. DOI: 10.9740/ mhc.2017.11.255.
72. Pacchiarotti, I., et al. (2016). Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*. Που είναι διαθέσιμο στο: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.08.008>
73. Klingler, G., Stah, B., Fusar-Poli, P. & Merlob, P. (2013) Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev*;10:308–17.
74. Iqbal, M.M., Sobhan T. & Ryals T. (2002). Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*;53:39–49.
75. Myles, N., Newall, H., Ward, H., Large, M. (2013). Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust. NZ J. Psychiatry*;47(11), 1002–1012.
76. Focht, A. & Kellner, C.H. (2012). Electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of postpartum psychosis. *J ECT*; 28:31–3.

77. Bergink, V., Bouvy, PF., Vervoort. JS., Koorengel, KM., Steegers, EA., & Kushner SA. (2012), Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry*; 169:609–615.
78. Cohen, L.S., Sichel, D.A., Robertson, L.M., Heckscher, E. & Rosenbaum, JF. (1995). Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*; 152:1641–1645.
79. Wisner K., Hanusa, B., Peindl, K.& Perel. J. (2004). Prevention of postpartum episodes in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*; 56:592–596.
80. Sharma, V., Smith, A. & Mazmanian, D. (2006). Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 8:400–404.
81. Sharma, V. (2006). A cautionary note on the use of antidepressants in postpartum depression. *Bipolar Disord*; 8:411–414.
82. Kumar, C., McIvor, R.J., Davies, T., Brown, N., Papadopoulos, A., Wieck, A., Checkley, S., Campbell, I. & Marks, M. (2003). Estrogen Administration does not reduce the Rate of Recurrence of Affective Psychosis after Childbirth. *J Clin Psychiatry*; 64(2):112-118
83. Cuomo, A., Goracci, A. & Fagiolini, A. (2017). Aripiprazole Use during Pregnancy, Peripartum and Lactation. A Systematic Literature Search and Review to Inform Clinical Practice. *Journal of Affective Disorders*; <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.021>
84. Uguz, F. & Sharma, V. (2016). Mood stabilizers during breastfeeding: a systematic review of the recent literature. *Bipolar Disord.*;18(4):325-33. doi: 10.1111/bdi.12398.
85. Chaudron, L.H. & Jefferson, J.W. (2000). Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry*; 61:79–90.
86. Viguera, A.C., Newport, D.J., Ritchie, J., Stowe, Z., Whitfield, T., Mogielnicki, J., Baldessarini, R.J., Zurick, A. & Cohen L.S. (2007). Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry*; 164:342–345