

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä

## Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Päivitetty 19.6.2013

Käypä hoito -suositus perustuu systemaattisesti koottuun tutkimustietoon, jonka näytön aste ja luotettavuus arvioidaan alla olevan taulukon mukaan. Suositus on tarkoitettu tukemaan päätöksiä sekä kliinisisä tilanteissa että potilasryhmien hoitoa suunniteltaessa. Paikalliset versiot saattavat tarkentaa esim. sairaanhoitopiirin käytäntöä yksityiskohdissa.

Suositus ja näytönastekatsaukset päivitetään kolmen vuoden välein sähköisinä, päivitystiivistelmät julkaistaan Duodecim-lehdessä.

Suosituksen kirjoittajien sidonnaisuudet näkyvät sähköisessä versiossa.

Kommentit ja kehittämis ehdotukset voidaan lähettää Internetissä [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi) > Anna palautetta tai lähettämällä ne osoitteeseen Käypä hoito, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, PL 713, 00101 Helsinki.

### NÄYTÖN VARMUUSASTEEN ILMOITTAMINEN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSISSA

Koodi	Näytön aste	Selitys
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita <sup>1</sup> tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntaiset
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia <sup>2</sup> tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia

1 Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus), tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

2 Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuosituksen kannanottoihin.

*Koko suositus näytönastekatsauksineen ja sähköisine tausta-aineistoineen on saatavissa osoitteessa [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi). PDF-versio sisältää suositustekstin, keskeiset taulukot ja kuvat sekä kirjallisuusviitteet typistetyssä muodossa.*

### VASTUUN RAJAUS

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omaa arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta, hoidosta ja kuntoutuksesta hoitopäätöksiä tehtäessä.

## Kaksisuuntainen mielialahäiriö

### Keskeinen sanoma

- Kaksisuuntainen mielialahäiriö on pitkäaikainen mielenterveyden häiriö, jossa esiintyy vaihtelevasti masennus-, hypomania-, mania- tai sekamuotoisia sairausjaksoja ja vähäoireisia tai oireettomia välivaiheita.
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön tunnistaminen ja huolellinen erotusdiagnostiikka ovat tärkeitä, jotta potilas saa asianmukaista hoitoa.
- Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy runsasta oheissairastavuutta ja suurentunut itsemurhariski.
- Kaksisuuntainen mielialahäiriö on useimmiten krooninen, uusiutuva sairaus. Seurantatutkimusten perusteella potilailla esiintyviä oireita noin puolet ajasta ja jaksojen välinen oireilu on yleistä. Pääosa oireilusta on masennusvoittoista.
- Hoidossa keskeisintä on ehkäistä jaksojen uusiutumista.
- Hoidon suunnittelussa on tärkeää selvittää, mikä sairauden vaihe kulloinkin on kyseessä, ja huomioida sairauden elinaikainen kulku.
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidon perusta ovat mielialaa tasaavat lääkkeet ja uudemmat psykoosilääkkeet sairauden ajankohtaisen vaiheen mukaan.
- Tiedon jakaminen sairaudesta ja sen hoidosta sekä varhaisoireiden tunnistamisen opetus potilaalle ja hänen perheenjäsenilleen lisäävät hoidon vaikuttavuutta.
- Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien diagnosointi ja akuuttivaiheiden hoito toteutetaan pääsääntöisesti psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa. Vakiintuneessa vaiheessa hoito toteutetaan yksilöllisen harkinnan perusteella erikoissairaanhoidossa, työterveyshuollossa tai perusterveydenhuollossa. Eri hoitotahojen välinen yhteistyö on tärkeää.



## Kohderyhmät

- Suositus on tarkoitettu ensisijaisesti nuorten (13–18-vuotiaiden) ja aikuisten kaksisuuntaista mielialahäiriötä (F30–F31) hoitavalle psykiatrisen erikoissairaanhoidon, perusterveydenhuollon ja työterveyshuollon henkilöstölle.
- Lapsuusiän kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito ei kuulu tämän suosituksen piiriin.

## Tavoite

- Suosituksen tavoitteina ovat kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnostiikan ja hoidon yhtenäistäminen ja laadun parantaminen.

## Määritelmät

- Suosituksessa viitataan diagnoosien osalta WHO:n kansainvälisen diagnostisen luokittelujärjestelmän uusimpaan versioon, ICD-10:een [1], ja tyyppin 2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta Yhdysvaltojen psykiatriyhdistyksen (APA) laatimaan psykiatristen häiriöiden luokitteluun, DSM-IV:ään [2].
- Mielialantasaajilla tarkoitetaan tässä suosituksessa litiumin lisäksi epilepsialääkkeitä, joilla on mielialaa tasaava vaikutus (valproaatti, lamotrigiini, karbamatsepiini).
- Psykoosilääkkeillä voi myös olla mielialaa tasaavaa vaikutusta, mutta niitä nimitetään tässä suosituksessa kuitenkin psykoosilääkkeiksi.

## Epidemiologia

### Esiintyvyys

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyttä Suomessa ei tunneta tarkasti.
- Terveys 2000 -tutkimuksessa tyyppin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön elinaikaiseksi esiintyvyydeksi todettiin 0,24 %, joka on muihin maihin verrattuna pienehkö [3].
- Terveys 2000 -tutkimuksen jatkoksi toteutetussa tutkimuksessa, joka kohdistui 19–34-vuotiaisiin, kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyyksluvut (tyypin 1 häiriö 0,53 %, tyyppin 2 häiriö 0,72 % ja tarkemmin

määrittämätön häiriö 0,61 %) [4] ovat lähempänä muualla todettuja [5, 6].

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintyvyydessä ei ole merkitsevää sukupuoliero.

### Monihäiriöisyys

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön vuoksi hoitoa hakevista enemmistö kärsii samanaikaisesti myös jostakin muusta psykiatrisesta oireyhtymästä.
- Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista 45 %:lla on jokin samanaikainen ahdistuneisuushäiriö, 24 %:lla paniikkihäiriö, 14 %:lla alkoholiriippuvuus, 8 %:lla syömishäiriö ja 41 %:lla jokin persoonallisuushäiriö [7].
- Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla esiintyy useita somaattisia sairauksia, kuten sydän- ja verisuonisairauksia, verenpainetauti, metabolista oireyhtymää ja migreeniä, enemmän kuin väestöllä keskimäärin [8–10].
- Merkittävimpiä oheissairauksia ovat tyyppin 2 diabetes ja verenkiertoelinten sairaudet. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kuolleisuus verenkiertoelinten sairauksiin on lähes kaksinkertainen muuhun väestöön verrattuna [11].

### Kulku ja ennuste

- Sairastuminen on yleisintä nuorilla aikuisilla, mutta sairastumisikä vaihtelee lapsuudesta vanhuuteen. Keskimäärin oireet alkavat 22 vuoden iässä [12]. Varhaisen alkamisiän on todettu olevan yhteydessä tavallista vaikeampaan oirekuvaan.
- Maaninen vaihe alkaa usein äkillisesti (muutamasta päivästä viikkoihin) ja kestää 2 viikosta 5 kuukauteen. Noin puolet potilaista tunnistaa esioireita ennen uuden jakson alkua [13].
- Masennusvaiheet kestävät keskimäärin noin 6 kuukautta mutta vanhuksia lukuun ottamatta harvoin yli vuoden.
- Sairausjaksot voivat esiintyä joko yksivaiheisina (monofaasisina) tai monivaiheisina (polyfaasisina).

- Harvat kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat hakeutuvat hoitoon sairauden alkuvaiheessa, hypomanian vuoksi ei juuri kukaan. Omaehtoisesti hoitoa haakevat erityisesti vakavammista ja pidempikestoista masennustiloista kärsivät. Manian aikana potilaat tulevat yleensä hoitoon toisten aloitteesta ja usein myös omasta tahdostaan riippumatta.
- Viive oireiden alkamisesta oikeaan diagnoosiin on keskimäärin 8 vuotta [14].
- Kaksisuuntainen mielialahäiriö on krooninen sairaus, johon yleensä liittyy uusiutuvia sairausjaksoja. Seurantatutkimusten perusteella jaksojen välinen oireilu on yleistä, potilailla esiintyy oireita noin puolet ajasta ja suurin osa oireista on masennusta [15].
- Ikääntymisen myötä depressiivisen oireilun osuus kasvaa ja masennus on yleisempää ja pitkäkestoisempaa tyyppissä 2 kuin tyyppissä 1 [12].
- Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön voi liittyä toiminnanohjauksen ja kielellisen muistin häiriötä.
- Hypomanian ja erityisesti manijaksojen aikana potilas voi aiheuttaa itselleen vakavia ongelmia hakeutumalla harkitsemattomiin ihmissuhteisiin, käyttäytymällä liikenteessä muista piittaamatta, käyttämällä päihkeitä holtittomasti tai olemalla harkitsematon talousasioissa.
- Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy huomattava itsetuhokäyttötymisen riski.
  - Itsetuhokäyttötymisen riskitekijöitä ovat aikaisemmat itsemurhayritykset, toivottomuus, jaksojen vakavuus, sairauden varhainen alkaminen, sairaalahoidot depression vuoksi, suvussa esiintyneet itsemurhat, sekamuotoiset jaksot, tiheäjaksoisuus, samanaikainen ahdistuneisuushäiriö ja päihdehäiriö sekä yksin asuminen [16].
  - Suurin osa itsetuhokäyttötymisestä tapahtuu masennus- tai sekamuotoisten vaiheiden aikana [17].
- Alle puolet kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista sitoutuu säännölliseen pitkäaikaiseen lääkehoitoon [18].
- Oireiden huono tunnistaminen, suuruuskuvitelmiin ja psykoottisten oireiden esiintyminen, samanaikainen päihdeongelma sekä potilaan ja lähiomaisten kielteiset asenteet lääkehoitoa kohtaan ovat yhteydessä huonoon sitoutumiseen hoitoon [19–21].
- Hyvin toimiva yhteistyösuhde hoitavan lääkärin kanssa ennustaa parempaa toipumista maniasta [22, 23].
- Hyvä sitoutuminen lääkehoitoon on yhteydessä parempaan pitkäaikaisennusteeseen [24].
- Huono sitoutuminen mielialantasaajahoitoon lisää sairaalahoidon tarvetta [25].
- Stressaavat elämäntapahtumat saattavat suurentaa uuden jakson riskiä [26].
- Kokeellisesti on osoitettu, että ainakin osalla potilaista unen puute altistaa manialle [27].

### *Monihäiriöisyyden vaikutus ennusteeseen*

- Ahdistuneisuushäiriö lisää pitkäaikaisen oireilun todennäköisyyttä ja liittyy vaikeampaan depressio-oireistoon. Sillä saattaa olla myös yhteys siihen, että vaste mielialantasaajalääkitykseen on huonompi [28–30].
- Samanaikainen päihdeongelma pitkittää ja vaikeuttaa oireilua [31] ja lisää sairaalahoidon tarvetta [32], mikä huonontaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön ennustetta.
- Kannabiksen käyttö lisää maanisten jaksojen pituutta [33], suurentaa tiheäjaksoisuuden riskiä [34] ja lisää maanisten oireiden esiintymisen todennäköisyyttä [35].
- Persoonallisuushäiriö hidastaa toipumista akuutista maniasta [36], ja erityisesti DSM-IV-luokituksen A-ryhmän persoonallisuuspiirteet (epäluuloinen, eristäytyvä tai psykoosipiirteinen persoonallisuus) liittyvät huonoon ennusteeseen [37].
- Ulkomaisten tutkimusten mukaan tarkkaavuushäiriö (ADHD) edeltää kaksisuuntaista mielialahäiriötä noin 10 %:lla aikuispotilaista ja liittyy varhaisempaan alkamisikään ja suurempaan samanaikaisten ahdistuneisuus- ja päihdehäiriöiden ilmaantumisen riskiin [38].

## Diagnostiikka

- Kaksisuuntainen mielialahäiriö on pitkäaikainen mielenterveyden häiriö, jossa esiintyy vaihtelevasti masennus-, hypomania-, mania- tai sekamuotoisia sairausjaksoja ja vähäoireisia tai oireettomia välivaiheita.
- ICD-10:n mukaiset jaksojen diagnostiset kriteerit esitetään **TAULUKOSSA 1**, [1].
- Jos kyseessä on ensimmäinen hypomaaninen tai maaninen jakso eikä aiempaa masennusjaksoa ole todettu, käytetään yksittäisen hypomania- tai maniajakson (F30) diagnooseja.
- Uusiutunut mania tai hypomania tai ilmaantunut masennustila muuttaa mania-diagnoosit (F30) kaksisuuntaiseksi mielialahäiriöksi (F31).
- Jos potilaalla on aiemmin ollut masennustila, yksikin hypomaaninen, maaninen tai sekamuotoinen jakso muuttaa masennustilojen diagnoosit (F32 ja F33) kaksisuuntaiseksi mielialahäiriöksi (F31).
- Ensimmäinen elämänaikainen jakso on yli puolessa tapauksista masennus. ICD-10-tautiluokitus ei määrittele tarkasti erikseen tyyppien 1 ja 2 kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä, mutta DSM-IV:n [2] määrittelyjen mukaisina ne ovat vakiintuneet suomalaisen kliiniseen käytäntöön.
  - Tyyppin 1 kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä tarkoitetaan tilaa, jossa on esiintynyt masennustiloja ja manioita tai sekamuotoisia jaksoja. Lisäksi tähän tyyppiin luokitellaan ne harvinaiset tilanteet, joissa potilaalla on todettavissa vain toistuvia manioita.
  - Tyyppin 2 kaksisuuntaisella mielialahäiriöllä tarkoitetaan tilaa, jossa potilaalla on todettu masennustiloja ja hypomanioita. Yhdenkin maniajakson jälkeen tila diagnosoidaan tyyppin 1 häiriöksi.
- Maniaan ja vaikeisiin masennusjaksoihin voi liittyä aistiharhoja tai harhaluuloja.
- Psykoottiset oireet voivat olla mielialan mukaisia (maniassa suuruusharhaluuloja tai yli-ihmiseksi kohottavia kuulohallusinaatioita ja masennustilassa nihilistisiä harhaluuloja tai syyttäviä kuulohallusinaatioita) tai mielialasta riippumattomia (vainoamisajatukset, neutraali puhe kuulohallusinaationa).
- DSM-IV:ssä psykoottista mielialahäiriötä sairastaviksi luetaan myös potilaita, joiden häiriö ICD-10-luokituksen mukaan luokiteltaisiin skitsoaffektiviseksi häiriöksi.
- Tiheäjaksoisuudella tarkoitetaan tilannetta, jossa potilaalla on esiintynyt vähintään neljä sairausjaksoa vuoden kuluessa.
- Kyseessä on kaksisuuntaisen mielialahäiriön elpymävaihe (F31.7), jos tila ei täytä enää minkään mielialahäiriön (F30–F39) kriteerejä ja se on kestänyt usean kuukauden ajan (mahdollisesti ehkäisevän hoidon ansiosta).
- Joillakuilla masennuspotilailla esiintyy kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä piirteitä, ilman että tyyppin 1 tai 2 diagnostiset kriteerit täyttyvät. Nämä potilaat ovat diagnostisesti epäselvä potilasryhmä [39]. Määrittämättömän kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosia (F31.9) voidaan pitää oikeutettuna tilanteissa, joissa potilaalla kiistattomasti ilmenee toistuvia (vähintään kaksi) lyhyitä (2–3 vuorokautta) hypomanioita tai toistuva hypomaaninen tai maaninen sairausjakso masennuslääkehoidon aloittamisen seurauksena.
- DSM-5-tautiluokituksen päivittyvät kriteerit eivät olleet käytettävissä hoitosuosituksia päivitettäessä.

### *Tunnistaminen ja erotusdiagnostiikka*

- Kaksisuuntaiset mielialahäiriöt ja tavalliset masennustilat tulee erottaa toisistaan.
- Jos kaksisuuntainen mielialahäiriö alkaa masennusjaksolla, erotusdiagnostiikka on vaikeaa. Tieto kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintymisestä lähisukulaisella saattaa auttaa oikeaan päätelmään. Vaikka kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien ja muiden masennustilojen kliinisessä kuvassa on ryhmätasolla eroja, yksilötasolla ei luotettava erotusdiagnostiikka niiden perusteella ole mahdollista, eikä luotettavia biomarkkereita tunneta. Diagnostinen viive on siis osin väistämätön.



# KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

**TAULUKKO 1.** ICD-10:n mukaiset hypomanian, manian, masennusjakson ja sekamuotoisen jakson diagnostiset kriteerit hieman lyhennettynä ja muokattuna selkeyden vuoksi.

Häiriö	Diagnostiset kriteerit
<b>Hypomania</b>	<b>A.</b> Mieliala on koholla tai ärtyisä asianomaiselle poikkeuksellisella tavalla vähintään neljän päivän ajan.
	<b>B.</b> Esiintyy vähintään kolme seuraavista oireista siten, että ne aiheuttavat ainakin jonkinasteista toimintakyvyn häiriintymistä:  <ol style="list-style-type: none"><li>1. toimeliaisuuden lisääntyminen tai fyysinen rauhattomuus</li><li>2. puheliaisuuden lisääntyminen</li><li>3. hajanaisuus tai keskittymisvaikeudet</li><li>4. unen tarpeen väheneminen</li><li>5. seksuaalinen halukkuuden lisääntyminen</li><li>6. lievä rahojen tuhailu tai muu vastuuton käytös</li><li>7. seurallisuuden tai tuttavallisuuden lisääntyminen</li></ol>
	<b>C.</b> Häiriö ei täytä manian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, masennusjakson, mielialaan aaltoiluhäiriön tai anorexia nervosan kriteereitä.
	<b>D.</b> Häiriö ei liity psykoaktiivisten aineiden käyttöön tai elimelliseen aivo-oireyhtymään.
<b>Mania</b>	<b>A.</b> Mieliala on enimmäkseen koholla, poikkeuksellisen avoin (ekspansiivinen) tai ärtynyt ja selvästi tavanomaisesta poikkeava asianomaiselle. Mielialan muutos on huomattava ja se on kestänyt vähintään viikon ajan. (Tätä lyhyempi aika riittää, mikäli muutos on niin huomattava, että tarvitaan hoitoa sairaalassa.)
	<b>B.</b> Vähintään kolme (tai neljä, mikäli mieliala on ainoastaan ärtynyt) seuraavista oireista siten, että ne aiheuttavat vakavan päivittäisen toimintakyvyn häiriintymisen:  <ol style="list-style-type: none"><li>1. toimeliaisuuden lisääntyminen tai fyysinen rauhattomuus</li><li>2. puheliaisuuden lisääntyminen (puhetulva)</li><li>3. ajatuksenriento tai tunne siitä, että ajatustoiminta on kiihtynyt</li><li>4. tavanomaisten sosiaalisten käytöstopojen häviäminen siten, että esiintyy olosuhteisiin nähden epäasiallista käyttäytymistä</li><li>5. unen tarpeen väheneminen</li><li>6. itsetunnon kohoaminen tai kuvitelmat omista kyvyistä tai suuruudesta (grandiositeetti)</li><li>7. keskittymiskyvyttömyys tai jatkuvat muutokset toiminnassa tai suunnitelmissa</li><li>8. uhkarohkea tai vastuuton käyttäytyminen, jonka riskejä henkilö ei tunnista (esimerkiksi tuhlaileva ilonpito, hurjat seikkailut tai vastuuton ajotapa)</li><li>9. lisääntynyt seksuaalinen halukkuus tai seksuaalinen holtittomuus</li></ol>
	<b>C.</b> Ei esiinny aistiharjoja tai harhaluuloja (havaintohäiriöitä, kuten kuulon terävöytymistä tai värien näkemistä kirkaampina saattaa esiintyä).
	<b>D.</b> Häiriö ei liity psykoaktiivisten aineiden käyttöön tai elimelliseen aivo-oireyhtymään.
<b>Masennusjakso</b>	<b>A.</b> Masennusjakso on kestänyt vähintään kahden viikon ajan.
	<b>B.</b> Todetaan vähintään kaksi seuraavista oireista:  <ol style="list-style-type: none"><li>1. masentunut mieliala suurimman osan aikaa</li><li>2. kiinnostuksen tai mielihyvän menettäminen asioihin, jotka ovat tavallisesti kiinnostaneet tai tuottaneet mielihyvää</li><li>3. vähentyneet voimavarat tai poikkeuksellinen väsymys</li></ol>
	<b>C.</b> Todetaan jokin tai jotkin seuraavista oireista niin, että oireita on yhteensä (B ja C yhteenlaskettuina) vähintään neljä:  <ol style="list-style-type: none"><li>4. itseluottamuksen tai omanarvontunnon väheneminen</li><li>5. perusteettomat tai kohtuuttomat itesyytökset</li><li>6. toistuvat kuolemaan tai itsemurhaan liittyvät ajatukset tai itsetuhoinen käyttäytyminen</li><li>7. subjektiivinen tai havaittu keskittymisvaikeus, joka voi ilmetä myös päättämättömyytenä tai jahkailuna</li><li>8. psykomotorinen muutos (kiihtymys tai hidastuneisuus), joka voi olla subjektiivinen tai havaittu</li><li>9. unhäiriöt</li><li>10. ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, johon liittyy painon muutos</li></ol>
	Lievässä masennustilassa oireita on 4–5, keskivaikeassa 6–7 ja vaikeassa 8–10 ja kaikki kohdasta B.
<b>Sekamuotoinen jakso</b>	Hypomaaniset, maaniset ja masennusoireet esiintyvät samanaikaisesti tai hyvin tiheästi vaihdellen. Aiemmin on ollut ainakin yksi mielialahäiriön jakso, ja ajankohtaisen jakson aikana sekä maanisia että masennusoireita on esiintynyt suurimman osan aikaa vähintään kahden viikon ajan.

- Masennuspotilasta arvioitaessa on aina ky-syttävä, onko hänellä aiemmin esiintynyt lisääntyneen aktiivisuuden kausia.
- Tarkempaan seulontaan sopii Mood Disorder Questionnaire (MDQ), jonka herkkyys ja tarkkuus ovat kohtalaiset [40, 41].
- Perusterveydenhuollossa ja työterveys-huollossa MDQ:n käyttö on suositeltavaa, jos potilaalla on esiintynyt lisääntyneen aktiivisuuden kausia, masennuksen vaste hoi-toon on huono tai syntyy epäily kaksisuun-taisesta mielialahäiriöstä. Jos MDQ-seulan tulos on positiivinen, selvitetään anamneesi huolellisesti perusterveydenhuollossa.
  - Selvitetään, onko potilaalla ollut vauh-dikkaita tai ärtyneen mielialan jaksoja ja toisaalta masennusjaksoja (huolellinen kuvaus oireista ja niiden ajoituksesta).
  - Selvitetään, onko oireilu sekundaarista eli voiko sen syynä olla alkoholiriippu-vuus tai muu päihdeongelma, somaatti-sen sairauden ajankohtainen oireilu tai elämäntilanne.
- Erikoissairaanhoidossa MDQ kuuluu jokai-sen masennuspotilaan arviointiin.
- Positiivinen MDQ-löydös merkitsee vas-ta kaksisuuntaisen mielialahäiriön epäilyä eikä vielä diagnoosia, koska diagnoosi edel-lyttää perusteellista diagnostista arviota. Alle 40 % MDQ-seulussa positiivisen tu-loksen saaneista varmistui tutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavik-si [42].
- Sairaushistorian graafinen kuvaus on pä-teväksi osoitettu menetelmä, jota voidaan käyttää apuna retrospektiivisesti kaksisuun-taisen mielialahäiriön sairauden kulun sel-vittämisessä.
- Muita erotusdiagnostiikassa huomioon otettavia häiriöitä ovat esimerkiksi skitso-frenia, skitsoaffektiivinen häiriö ja persoo-nallisuushäiriöt, joissa tunnetilat vaihtelevat nopeasti (epävakaa persoonallisuus), anoreksia, jossa motorinen aktiivisuus saat-taa olla korostunutta, vaikeat ahdistustilat ja riippuvuus päihhteistä tai niiden väärinkäyt-tö (TAULUKKO 2).
- Nuorilla on huomioitava oirekuvan epätyy-pillisuus ja toimintakyvyn heikkeneminen.

Oirekuvassa on aikuisia useammin psy-koottisuutta. Erotusdiagnostiikassa nuorilla on huomioitava ADHD, käytöshäiriöt ja päihdehäiriöt.

- Ikääntyneillä on erotusdiagnostisesti huo-mioitava dementian käytösoireet. Mieli-alahäiriö voi johtua myös suoraan jostakin somaattisesta sairaudesta tai lääkähoidosta (TAULUKKO 3). Yli 50-vuotiaina sairastu-neiden osalta on erityisesti huomioitava somaattiset syyt ja niiden tutkiminen. Ku-vantamistutkimukset ovat suositeltavia ai-nakin silloin, kun epäillään sekundaarista mielialahäiriötä, ensimmäinen mielialan kohoamisjakso puhkeaa keski-ässä tai sen jälkeen tai potilaalla on epätyypillinen oire-kuva.
- Mielialahäiriöitä aiheuttavien sairauksien esiintyminen tai potentiaalisesti niille altistavien lääkkeiden tai päihhteiden käyttö ei kuitenkaan suoraan merkitse sitä, että kyseiset seikat olisivat mielialahäiriön syy. Syysuhdetta on arvioitava yleisen lääketie-teellisen todennäköisyyden perusteella.

## Etiologia

### Perintötekijöiden osuus

- Perintötekijöiden merkittävä osuus on osoi-tettu vakuuttavasti tyyppin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön osalta [44]: ne selittävät 79–93 % tyyppin 1 häiriön esiintyvyyden vaihtelusta väestössä [45].
- Myös tyyppin 2 kaksisuuntaiseen mieliala-häiriöön liittyy perinnöllistä alttiutta [46].
- Yksilötasolla perintötekijöiden todennä-köistä osuutta voidaan arvioida mielialahäi-riöiden sukuhistorian valossa.
- Henkilöillä, joiden ensiasteen sukulaisella on tyyppin 1 kaksisuuntainen mielialahäiriö, sairastumisriski on muuhun väestöön näh-den 5–10-kertainen [47].

### Ympäristötekijöiden osuus

- Lapsuusiän traumaattiset kokemukset saat-tavat altistaa sairauden kehittymiselle [48].
- Synnytys suurentaa sairastumisriskiä seu-raavan vuoden aikana [49]. Synnytyksen jälkeisessä psykiatrisessa oireilussa pitää

**TAULUKKO 2.** Kaksisuuntaisen mielialahäiriön erotusdiagnostiikka (ICD-10).

	Kaksisuun- tainen mie- lialahäiriö	Toistuva masennus	Skitsoaf- fektii- vinen häiriö	Epävaka- a persoonalli- suus	Aktiivi- suuden ja tarkkaavuu- den häiriö (ADHD)	Päihdehäi- riö
Sairauden tyypillisimmät piirteet	Toistuvia ma- sennuksen, mania- tai hypomania- sekä seka- muotoisia sai- rausjaksoja	Toistuvia masennus- jaksoja	Skitsofre- nialle luon- teenomaisia psykoottisia oireita ma- sennus-, mania- tai sekamuotoi- sen jakson yhteydessä	Minäkäsityk- sen ja ihmis- suhteiden ja mielialan epävakaas- sua sekä impulsi- viisuus	Pitkäaikainen, lapsuusikästä alkanut tark- kaavuuden säättelyn, yllykkeiden hillitsemisen ja toiminnan- ohjauksen vaikeus	Päihteen käyttö tiedos- sa olevista haitoista huolimatta
Tyypillinen erotusdiag- nostinen ongelma suhteessa kaksisuun- taiseen mieliala- häiriöön		Onko kos- kaan esiinty- nyt kiistatonta hypomaanista tai maanista tai sekamuotoi- sta jaksoa?	Onko kysees- sä psykooti- ninen mania tai depressio vai skitso- affektii- vinen psykoosi?	Onko inten- siivisessä mielialojen vaihtelussa ja kiihkeässä toiminnassa kyse hypo- manista?	Johtuvatko nuoren aikuis- en ylivilkka- us ja impulsi- viinen käytös kohonneesta mielialasta?	Johtuuko poikkeava, (hypo)maani- selta vaikut- tava käytös päihteen vai- kutuksesta?
Mikä erottaa kaksisuun- taisesti mieli- alahäiriöstä?		Potilaalla ei koskaan ole maniaa tai hypomaniaa.	Potilaalla on skitsofreni- alle luon- teenomaisia psykoottisia oireita, kuten hallusinaati- oita, vaikut- uselämyksiä tai bisarreja harhaluuloja	Persoonal- lisuushäiriö on pysyvä ominaisuus. Hypomania esiintyy erilli- sinä jaksoina. Pitkäaikaises- ti kohonnutta mielialaa ei esiinny puh- taissa per- soonallisuus- häiriöissä	ADHD on pitkäaikainen, jo lapsuudes- sa alkanut häiriö. (Hypo) maniat esiin- tyvät erillisinä sairausjak- soina.	Päihteen käyttö alkaa ennen muu- tosta mieli- alassa ja käy- töksessä. Ei päinvastoin kuten kaksisuun- taisesti mieli- alahäiriö- ssä.

huomioida kaksisuuntaisen mielialahäiriön mahdollisuus [50].

- Stressaavilla elämäntapahtumilla on merkitystä jakson laukaisijoina, mutta osa kuorittavista elämänmuutoksista on seurausta sairaudesta itsestään [51, 52].

## Hoito ja kuntoutus

### Hoidon yleiset periaatteet

- Hoidossa on tärkeä yhdistää lääkkeelliset ja lääkkeettömät hoidot yksilöllisten tarpeiden mukaan hoitoa tukevaksi kokonaisuudeksi.
- Mielialaa tasaava lääkehoito on kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskeisin hoitomuoto (litium ja mielialaa tasaavat epilepsia- ja

psykoosilääkkeet).

- Hoidon suunnittelussa on keskeistä selvittää, mikä sairauden vaihe on kyseessä, ja huomioida taudin kulku.
- Sairauden aiempi kulku ennustaa tulevaa kulkua.
- Hoito tulee järjestää siten, että potilaan yksilölliset ja eri sairausvaiheiden mukaisesti muuttuvat hoitotarpeet huomioidaan ja hoidon jatkuvuus turvataan.
- Hoidon koordinoimiseksi on suositeltavaa nimetä kaikille kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville vastuuhenkilö (case manager) hoitavassa yksikössä.
- Vakava itsetuhoisuus, psykoottisuus, kyvyttömyys huolehtia itsestä ja toimintakyvyn merkittävä heikkeneminen ovat usein



**TAULUKKO 3.** Sairauksia, lääkkeitä ja päihteitä, jotka voivat aiheuttaa elimellisen mielialahäiriön [43].



Sairaudet	Tavallisimmat lääkkeet	Päihteet <sup>1)</sup>
Aivoinfarkti	Anaboliset steroidit	Alkoholi
Aivokasvaimet	Anksiolyytit	Amfetamiini
B <sub>1</sub> -, B <sub>2</sub> -, B <sub>6</sub> - ja B <sub>12</sub> -vitamiinien puutokset	Antidepressantit	Ekstaasi (MDMA)
Foolihapon puutos	Ehkäisytabletit	Kokaiini
Dementiat	Interferoni	
Hypertyreoosi	Klonidiini	
Hyperadrenalismi (Cushingin oireyhtymä)	Glukokortikoidit	
MS-tauti	Psykoosilääkkeet	
Porfyria	Psykostimulantit	
Syövät ja etäpesäkkeet	Simetidiini	
Ohimolohkoepilepsia	Tyroksiini	

<sup>1)</sup> Päihteisiin liittyvät oireet voivat ilmaantua myös vierotusvaiheessa.

sairaalahoidon aiheita. Tarvittaessa sairaalahoido toteutetaan mielenterveyslain mukaisesti potilaan tahdosta riippumatta. Alle 18-vuotiaiden osalta voidaan tahdosta riippumattomaan hoitoon määräämiseen käyttää vakavan mielenterveyshäiriön kriteereitä, vaikkei todellisuudentajun häiriintymistä olisi todettavissa, jos nuori on vaarallinen itselleen ja muut mielenterveyspalvelut ovat riittämättömiä hänen hoitoonsa.

- Mielenterveyslain [53] mukaisesti mania itsessään (F30.1 mania ilman psykoottisia oireita, F30.2 mania ja psykoottisia oireita, F31.1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen jakso ilman psykoottisia oireita sekä F31.2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön psykoottinen maaninen jakso) tarvittaessa mahdollistaa tahdosta riippumattoman hoidon, jos muut mielenterveyslain edellytykset täyttyvät.
- Jos avohoito arvioidaan akuuttivaiheessa riittäväksi, potilaan tilaa tulee seurata säännöllisin tapaamisin 1–2 viikon välein tai tarvittaessa tiiviimmin, jos esimerkiksi itsemurhavaara arvioidaan suureksi.
- Akuuttihoitoon tavoitteena on eutymia. Eutymiaassa potilas on oireeton tai hänellä on vain hyvin lieviä ja ohimeneviä oireita. Oireettomuuden saavuttamisen jälkeen alkaa

ylläpitohoito.

- Seurantatapaamisissa on suositeltavaa arvioida hoidon tehoa käyttämällä sekä masennusoireita (esim. Beckin 21-kohtainen masennuskysely, Hamiltonin depressioasteikko tai Montgomery–Åsbergin depressioasteikko, MADRS) että maanisia oireita (esim. Young Mania Rating Scale, YMRS) määrittäviä oiremittareita ja mielialapäiväkirjaa.
- Lääkehoito- ja sairaushistorian graafista kuvausta käytetään apuna hoitovasteen seurannassa [54].
- Hoidossa oleellisia ovat hyvä yhteistyö ja tiedon siirtyminen hoitoon osallistuvien tahojen kesken.
- Yhteistyö päihdehuollon kanssa on hoidon onnistumisen kannalta keskeistä, jos potilaalla on samanaikainen päihdeongelma.
- Omaiset ja potilaan muu lähipiiri tulisi ottaa mukaan hoitoon. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaan alaikäisten lasten hyvinvointiin.

### **Suositus hoidon porrastuksesta**

- Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat diagnosoidaan ja akuuttivaiheet hoidetaan pääsääntöisesti psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa. Vakiintuneessa vaiheessa

hoito toteutetaan yksilöllisen harkinnan perusteella erikoissairaanhoidossa, työterveyshuollossa tai perusterveydenhuollossa.

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön tunnistamiseksi tulisi perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa kysyä kaikilta masennuspotilailta mahdollisista aiemmista kohonneen, kiihtyneen tai ärtyneen mielialan jaksoista.
- Jos perusterveydenhuollossa tai työterveyshuollossa herää epäily kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä, potilas on syytä ohjata psykiatriseen erikoissairaanhoitoon diagnostiseen arvioon.
- Samanaikainen päihdeongelma ei ole este diagnostiselle arviolle erikoissairaanhoidossa.
- Psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa aloitettu ja toteutettu ylläpito-hoidon seuranta voidaan siirtää perusterveydenhuoltoon tai työterveyshuoltoon yleensä siinä vaiheessa, kun potilas on ollut oireeton tai hänellä on ollut enintään vähäisiä jännösoireita riittävän pitkään (1–3 vuotta). Tällöin huomioidaan potilaan kokonaistilanne ja toimintakyky.
- Hoitopaikan valintaan vaikuttavat muun muassa sairauden vaikeusaste, aiempien jaksojen lukumäärä ja vaikeus, aiempi psykoottisuus ja itsetuhoisuus, uusiutumisen riski, erityisriskit (esim. potilaan työtehtävät), sukuhistoria ja hoitomyöntyvyys.
- Jos potilaalle tulee uudelleen kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita tai ennakoivia oireita, hoitopaikan valinta arvioidaan uudelleen kiireellisen psykiatrisen konsultation avulla tai potilas ohjataan psykiatriseen erikoissairaanhoitoon hoidon arvioon.

### Lääkehoito

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkehoiton annossuositukset esitetään **TAULUKOSA 4**. Merkittävimmät kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytettyjen lääkkeiden yhteisvaikutukset esitetään **TAULUKOSSA 5**.

### Manian lääkehoito

- Maniaan tehoavat
  - aripipratsoli [55, 56]<sup>A</sup>

- asenapiini [57, 58]<sup>A</sup>
- haloperidoli [59]<sup>A</sup>
- karbamatsepiini [60]<sup>A</sup>
- ketiapiini [61–63]<sup>A</sup>
- litium [64–66]<sup>A</sup>
- olantsapiini [67]<sup>A</sup>
- risperidoni [68]<sup>A</sup>
- tsiprasidoni [69, 70]<sup>A</sup>
- valproaatti [65, 71–73]<sup>A</sup>

- Lääke valitaan yksilöllisen hyöty-haittasuhteen perusteella ja mahdollinen masennuslääke pitää lopettaa.
- Mitä vaikeampi mania on, sitä useammin tarvitaan erilaisten lääkehoitojen yhdistämistä.
- Samanaikainen valproaatin tai litiumin tai molempien ja uudemman psykoosilääkkeen yhteiskäyttö on tehokkain manian hoito [65]<sup>A</sup>.
- Psykoottisen manian lääkehoitoon soveltuvat ensisijaisesti uudemmat psykoosilääkkeet.
- Sähköhoitoa voidaan harkita vaikeaoireisissa ja -hoitoisissa manioissa [74].
- Hoitoresistentissä maniassa voidaan harkita klotsapiinin käyttöä [75].
- Oikean lääkepiteisyyden nopea saavuttaminen aikaistaa maniaoireiden lievittymistä [76–78]<sup>C</sup>.
- Tukilääkitykseksi manialääkityksen ohella tarvitaan usein bentsodiatsepiineja [79]<sup>C</sup>.
- Manian lääkehoidon pitäisi soveltua mahdollisimman hyvin myös ylläpitohoitoon.
- Eräiden lääkkeiden osalta on tutkimusnäyttöä siitä, etteivät ne ole tehokkaita kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa. Monoterapiana ei suositella gabapentiinia, topiramaattia, lamotrigiinia, verapamiilia ja tiagabiinia eikä risperidonin tai olantsapiinin ja karbamatsepiinin yhdistelmiä [8].

### Sekamuotoisen jakson lääkehoito

- Maniaan ja sekamuotoiseen jaksoon tehoavat
  - aripipratsoli [55, 56]<sup>A</sup>
  - karbamatsepiini [60]<sup>A</sup>
  - olantsapiini [67]<sup>A</sup>
  - risperidoni [68]<sup>A</sup>

**TAULUKKO 4.** Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennus-, mania- ja ylläpitovaiheen hoidossa suositeltavien lääkkeiden tavanomaiset annokset ja tavoitepitoisuudet.



Lääke	Annos tai pitoisuus		
	Masennusvaihe	Maniavaihe <sup>1)</sup>	Ylläpitovaihe
Aripipratsoli		15–30 mg/vrk <sup>2)</sup>	15–30 mg/vrk
Asenapiini		10–20 mg/vrk	
Haloperidoli		2–15 mg/vrk	
Karbamatsepiini		400–1 600 mg/vrk <sup>2)</sup>	400–1 600 mg/vrk
Ketiapiini	300–600 mg/vrk	300–800 mg/vrk	300–600 mg/vrk
Lamotrigiini	50–200 mg/vrk		50–400 mg/vrk
Litium	0,8–1,2 mmol/l	0,8–1,2 mmol/l	0,6–0,8 mmol/l
Olantsapiini + fluoksetiini	5 + 20 – 10 + 40 mg/vrk		
Olantsapiini		5–20 mg/vrk <sup>2)</sup>	5–20 mg/vrk
Risperidoni		1–6 mg/vrk <sup>2)</sup>	
Risperidoni, pitkävaik.inj.			25–50 mg/kaksi viikkoa
Tsiprasidoni		80–120 mg/vrk <sup>2)</sup>	
Valproaatti <sup>3)</sup>	450–600 µmol/l	450–900 µmol/l <sup>2)</sup>	450–900 µmol/l

<sup>1)</sup> Mahdollisimman nopea hoitoannoksen tai -pitoisuuden tavoittaminen

<sup>2)</sup> Myös sekamuotoisen jakson hoidossa

<sup>3)</sup> Ei naisille, joilla on raskaaksi tulemisen mahdollisuus

- tsiprasidoni [69, 70]<sup>A</sup>
- valproaatti [65, 71–73]<sup>A</sup>.
- Lääke valitaan yksilöllisen hyöty-haittasuhteen perusteella, ja mahdollinen masennuslääke pitää lopettaa.
- Sekamuotoista jaksoa pitäisi hoitaa ensisijaisesti lääkkeillä, joiden tehosta on näyttöä myös ylläpito-hoidossa.
- Lääkehoidon periaatteet ovat muuten samat kuin manian lääkehoidossa.

#### Hypomanian lääkehoito

- Hypomaniassa maniaa estävän ylläpitolääkkeen annosta suurennetaan, hypomanialle altistava masennuslääkitys lopetetaan ja käytetään lyhytkestoisesti uudempaa psykoosilääkettä [80]<sup>D</sup>.

#### Masennusvaiheen hoito tyyppin 1 häiriössä

- Ketapiini on tehokas tyyppin 1 akuutin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa [81–85]<sup>A</sup>. Lääkevasteen saaneiden potilaiden osuudet eivät tutki-

tuilla annoksilla näytä riippuvan lääkeannoksesta.

- Lamotrigiini on ilmeisesti tehokas tyyppin 1 akuutin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa [86–89]<sup>B</sup>. Sen käyttöä aloitettaessa on huomioitava, että annosta tulee suurentaa hitaasti.
- Litium lienee jossain määrin tehokas akuutin kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa [83, 90, 91]<sup>C</sup>. Vaste saavutetaan hitaasti, ja oikea annos määritetään pitoisuusmääritysten perusteella.
- Olantsapiinin ja fluoksetiinin yhdistelmä on ilmeisesti tehokas tyyppin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa [92]<sup>B</sup>. Ei kuitenkaan tiedetä, liittyykö tähän yhdistelmään lisääntynyt vaiheen kääntymisen vaara, jolloin fluoksetiinin pitkä puoliintumisaika voi olla ongelmallinen.
- Valproaatti saattaa olla tehokas tyyppin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheessa [93–95]<sup>C</sup>.
- Psykiatrista sähköhoitoa käytetään kak-

**TAULUKKO 5.** Tärkeimpien kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkehoidossa käytettävien lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset.

	Pitoisuus suurenee/pienenee	Neurotoksinen vaikutus
<b>Litium</b>		Haloperidoli
		Karbamatsepiini
<b>Valproaatti</b>	Lamotrigiini	Karbamatsepiinin metaboliitti
	Risperidoni*	
	Aripipratsoli	
	Karbamatsepiinin vapaa fraktio	
<b>Lamotrigiini</b>	(Valproaatti)	Karbamatsepiinin metaboliitti
<b>Karbamatsepiini</b>	Olantsapiini	
	Aripipratsoli	
	Tsipratsidoni	
	Haloperidoli	
	Valproaatti	Valproaatin metaboliitti**
	Lamotrigiini	
	(Asenapiini)	
	(Risperidoni)	

( ) tulokset ristiriitaisia tai kliininen merkitys epäselvä  
 \*\* hepatotoksinen  
 \* suurentaa valproaatin pitoisuutta

sisuuntaisen mielialahäiriön depressio-  
vaiheen hoidossa [96, 97]. Psykiatrinen  
sähköhoito saattaa olla yhtä tehokasta  
kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennus-  
vaiheen ja yksisuuntaisen masennustilan  
hoidossa [98] <sup>c</sup>. Kahden asianmukaisen  
lääkehoitokokeilun jälkeen harkitaan säh-  
köhoitoa [99].

- Osa potilaista saattaa hyötyä masennuslää-  
keistä mielialantasaajiin yhdistettynä [100–  
103] <sup>c</sup>. Niistä saatu hyöty lienee kuitenkin  
vähäisempi kuin masennustilassa, eikä ma-  
sennuslääkkeitä tule käyttää, jos potilaalla  
on samanaikaisia mielialan kohoamisen oi-  
reita. Masennuslääkehoidon suositeltavasta  
kestosta ei ole yksiselitteistä tietoa.
- Omega-3-rasvahapot yhdistettynä mielialan  
tasaajiin ja muihin kaksisuuntaisen mieli-  
alahäiriön lääkehoitoihin saattavat hieman  
parantaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön  
masennusvaiheen hoidon tuloksia [104] <sup>c</sup>.
- Modafiniili liitettynä mielialantasaajiin tai

mielialantasaajan ja masennuslääkkeen yh-  
distelmään saattaa parantaa kaksisuuntaisen  
mielialahäiriön masennusvaiheen hoidon  
tuloksia [105] <sup>c</sup>.

- Euroopan lääkeviraston ohjeistuksen mu-  
kaan modafiniilia tulee käyttää ainoastaan  
narkolepsian hoitoon.
- Lääke valitaan yksilöllisen hyöty-haittasuh-  
teen perusteella.
- Aripipratsoli 5–30 mg/vrk:n annoksina  
monoterapiana tai 10–30 mg/vrk:n an-  
noksina mielialan tasaajaan liitettynä ei ole  
tehokas kaksisuuntaisen mielialahäiriön  
masennusvaiheen hoidossa [106, 107]. Li-  
säksi tehon puutteen vuoksi gabapentiinia  
ja tsiprasidonia ei suositella monoterapiaksi  
eikä tsiprasidonia ja levetirasetamia kom-  
binaatioissa lisälääkkeeksi [8].

#### Masennusvaiheen hoito tyyppin 2 häiriössä

- Ketiapiinilla on tehoa tyyppin 2 kaksisuun-  
taisen mielialahäiriön akuutin masennus-

vaiheen hoidossa [81–85]<sup>A</sup>.

- On epävarmaa, onko lamotrigiini tehokas tyyppin 2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuutin masennusvaiheen hoidossa [88, 89]<sup>B</sup>.
- Masennuslääkkeiden yhdistämisestä mielialantasaajiin saattaa olla hyötyä akuutin tyyppin 2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa [102, 108]<sup>D</sup>. Ellei potilaalla ole samanaikaisia kohonneen mielialan oireita, voidaan harkita masennuslääkkeen yhdistämistä tarkassa seurannassa.

#### **Lääkehoitoihin liittyvä vaiheen kääntymisen vaara**

- Trisyklisiin masennuslääkkeisiin liittyy kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa suurempi vaiheen kääntymisen vaara kuin SSRI-lääkkeisiin [109]<sup>B</sup>.
- Kaksoisvaikutteisiin masennuslääkkeisiin liittyvästä vaiheen kääntymisen riskistä on niukasti tutkimustietoa [110, 111]<sup>C</sup>, mutta on mahdollista, että vaiheen kääntymisen riski on näillä lääkkeillä suurempi kuin SSRI-lääkkeillä.

#### **Kaksisuuntaisen mielialahäiriön psykoottisen masennusjakson hoito**

- Jos kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoon liittyy psykoottisia oireita, tulee hoitoon liittää uudempi psykoosilääke tai harkita sähköhoitoa [74].

#### **Masennuksen kokeelliset hoidot**

- Pramipeksolin, rilutsolin, lurasidonin, ketamiinin ja transkraniaalisen magneettistimulaation käyttöä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa tutkitaan, mutta niiden käyttökelpoisuudesta on ennenaikaista tehdä päätelmiä [112–116].

#### **Ylläpitohoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä**

- Ylläpitohoidon tavoitteena on estää sekä uusia mielialahäiriöjaksoja että varsinaisten jaksojen välisiä lievempiä oireita, joilla saattaa olla merkittävää vaikutusta toimintakykyyn.
- Ylläpitohoito aloitetaan aina, kun kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosi on

tehty eli potilaalla on elämänsä aikana ollut kaksi tai useampia sairausjaksoja. Tällöin lääkehoitoa valittaessa on tärkeää huomioida aiempi sairaushistoria.

- Tyyppin 1 kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä elämänmittainen ylläpitolääkitys on suositeltavaa.
- Tyyppin 2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön elämänmittainen ylläpitolääkitys on suositeltavaa, jos sairausjaksoihin on liittynyt merkittävää itsetuhoisuutta, psykoottisia masennusjaksoja tai merkittävää toimintakyvyttömyyttä tai sairausjaksoja on ollut useita.
- Jos tyyppin 2 häiriön kuva on lieväoireinen (enintään kolme sairausjaksoa, enintään keskivaikeita masennusjaksoja, ei merkittävää itsetuhoisuutta, potilas oireeton useita vuosia), ylläpitolääkityksen asteittaista lopetusta voidaan harkita, kunhan potilaan tilaa seurataan.

#### **Tyyppin 1 häiriön ylläpitohoito**

- Litium [117, 118]<sup>A</sup> ja ketiapiini [119, 120]<sup>A</sup> ovat tehokkaita ylläpitohoitolääkkeitä sekä manian että masennuksen hoidossa ja ensisijaisia vaihtoehtoja kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito-hoidossa. Ylläpitohoitoon on suositeltu 0,6–0,8 mmol/l:n litiumpitoisuuksia [121]. Litiumlääkityksen äkillinen lopetus suurentaa merkittävästi uuden sairausjakson riskiä [121, 122], joten lääkkeen käyttö on lopetettava hitaasti 1–6 kuukauden kuluessa ja potilaan vointia on samalla seurattava.
- Myös olantsapiini on osoitettu tehokkaaksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito-hoidossa [123–126]<sup>A</sup>, mutta siihen liittyy suurentunut metabolisen oireyhtymän vaara, mikä rajoittaa käyttöä.
- Valproaattia [118, 123, 127–129]<sup>B</sup> on käytetty laajasti, ja se ilmeisesti on tehokas kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito-hoidossa. Fertiili-ikäisillä naisilla on huolehdittava raskauden ehkäisystä, eikä valproaattia tulisi käyttää raskausaikana.
- Aripipratsoli [130–134]<sup>B</sup> ja pitkävaikutteinen risperidoni-injektio [135]<sup>B</sup> ovat ilmeisesti tehokkaita ylläpito-hoidossa estämään

mielialan kohoamista.

- Karbamatsepiinin teho ylläpito­hoidossa ei liene yhtä hyvä kuin muilla mainituilla lääkkeillä [136, 137]<sup>C</sup>, ja sen käyttöä rajoittavat yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa.
- On mahdollista, että asenapiini on tehokas ylläpito­hoidossa [138]<sup>D</sup>, mutta aiheesta tarvitaan lisää tutkimustietoa.
- Lamotrigiini [139–142]<sup>A</sup> ehkäisee tehokkaasti kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoja, kun taas muut ylläpito­hoidossa käytettävät lääkkeet ovat tehokkaita maanisten jaksojen ehkäisijöitä. Lamotrigiinia ei siten yleensä käytetä yksin tyyppin 1 häiriön ylläpito­hoidossa.
- Litiumin ja valproaatin [118, 143, 144]<sup>B</sup>, ketiapiinin ja litiumin tai valproaatin [145, 146]<sup>A</sup>, aripipratsolin ja litiumin tai valproaatin [147, 148]<sup>B</sup>, olantsapiinin ja litiumin tai valproaatin [126, 149]<sup>D</sup>, tsiprasidonin ja litiumin tai valproaatin [150]<sup>C</sup> tai litiumin ja karbamatsepiinin [151, 152]<sup>D</sup> yhdistelmät saattavat olla tehokkaita vaihtoehtoja niille potilaille, joille yksi ylläpitolääke ei ole ollut riittävä estämään uusia mielialahäiriöjaksoja.
- Myös pitkävaikutteinen risperidoni-injektio on ilmeisesti tehokas kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito­hoidossa lisälääkkeenä tavalliselle hoidolle [153]<sup>B</sup>.
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito­hoidossa masennuslääkkeistä [102, 154, 155]<sup>A</sup> mielialantasajaan yhdistettynä ei ole ryhmätasolla hyötyä.
- Lääke valitaan yksilöllisen hyöty-haittasuhteen perusteella.
- Tehonpuutteensa vuoksi gabapentiini, topiramaatti ja masennuslääkkeet eivät ole suositeltavia monoterapiana eikä flupentiksoli lisälääkkeenä [8].

### Tyyppin 2 häiriön ylläpito­hoito

- Ketiapiini on ilmeisesti tehokas [120]<sup>B</sup>.
- Litium [156–159]<sup>C</sup>, lamotrigiini [141]<sup>D</sup>, valproaatti [160, 161]<sup>D</sup> ja karbamatsepiini [108, 156, 162, 163]<sup>D</sup> saattavat olla tehokkaita tyyppin 2 kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito­hoidossa. Karbamatsepiinin

käyttöä rajoittavat yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa.

- Tyyppin 2 häiriön ylläpito­hoidossa masennuslääkkeiden tehoa monoterapiana ei ole osoitettu [102, 156, 164, 165]<sup>D</sup>.
- Lääke valitaan yksilöllisen hyöty-haittasuhteen perusteella.
- Gabapentiinia ei suositella ylläpito­hoitoon [8].

### Tiheä­jaksoisuus ja ylläpito­hoito

- Tiheä­jaksoisuuden lääkehoidossa ensisijaisena tavoitteena on toistuvien sairausjaksojen estäminen.
- Lääkkeen valinta riippuu aiemmasta sairaushistoriasta (maaniset, depressiiviset jaksot).
- Litium [129, 166, 167]<sup>C</sup>, valproaatti [129, 168]<sup>C</sup>, lamotrigiini [141]<sup>C</sup> ja olantsapiini [123, 169]<sup>C</sup> saattavat olla tehokkaita kaksisuuntaisen mielialahäiriön tiheä­jaksoisen muodon ylläpito­hoidossa.
- Pitkävaikutteinen risperidoni-injektio on ilmeisesti tehokas kaksisuuntaisen mielialahäiriön (tyyppi 1) tiheä­jaksoisen muodon ylläpito­hoidossa lisälääkkeenä [153]<sup>B</sup>.
- Masennuslääkehoitoa tulee välttää tiheä­jaksoisen muodon hoidossa.

### Lääkehoidon somaattinen seuranta

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytettäviin lääkityksiin liittyy merkittäviä somaattisia haittoja, joista hoitavan lääkärin tulee olla tietoinen ja joiden ilmaantumista tulee seurata hoidon aikana. Somaattisen terveydentilan ja laboratoriotulosten seuranta­suositukset lääkehoidon aikana ovat sähköisessä tausta-aineistossa.

### Lääkehoito eri elämä­vaiheissa ja erityis­tilanteissa

#### Nuoret

- Nuorten mahdolliset kaksisuuntaiset mielialahäiriöt tutkitaan ja hoito suunnitellaan ja aloitetaan erikoissairaan­hoidossa. Jatko­hoito ja seuranta voidaan toteuttaa myös perusterveyden­huollossa.
- Nuoruusiän kaksisuuntaisen mielialahäiriön



- ön oireet ovat usein epätyypillisiä, ja nuorilla oirekuvaan voi liittyä enemmän ärtyneisyyttä tai psykoottisuutta kuin aikuisilla [74], [170–172].
- Riski sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön on tavallista suurempi nuorilla, joilla on muun muassa [173]
    - aiemmin ollut masennusjakso, etenkin jos sen alku on ollut nopea ja siihen on liittynyt psykomotorista hidastumista ja psykoottisia piirteitä
    - suvussa mielialahäiriöitä, etenkin kaksisuuntaista
    - aiemmin esiintynyt psykomotorista kiihtyneisyyttä tai masennuslääkkeiden aikaansaamia mania- tai hypomaniaoireita.
  - Nuorena alkaneeseen kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön saataneen lääkeväste samoilla lääkehoidoilla kuin aikuisten kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, mutta aiheesta on selvästi vähemmän tutkimusnäyttöä [174].
  - Uudemmat psykoosilääkkeet lienevät tehokkaampia kuin mielialan tasaajat nuorten (13-vuotiaiden ja sitä vanhempien) kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa [175, 176]<sup>C</sup>.
  - Maniaan tehoavat nuorilla
    - aripipratsoli [177, 178]<sup>B</sup>
    - olantsapiini [179, 180]<sup>B</sup>
    - risperidoni [181–184]<sup>B</sup>
    - ketiapiini [185]<sup>C</sup>.
  - Lisäksi nuorten maanisessa tai sekamuotoisessa akuutissa vaiheessa tehokkaita saatavat olla litium [186–188]<sup>B</sup>, valproaatti [185, 189]<sup>D</sup>, mahdollisesti okskarbatsepiini [190]<sup>C</sup>, karbamatsepiini [187]<sup>D</sup>, [191] ja lääkeyhdistelmistä ainakin samanaikainen ketiapiini ja valproaatti [192]<sup>C</sup>. Nuorilla naisilla valproaatin käyttöä rajoittaa munasarjojen monirakkulataudin ja teratogeenisuuden riski.
  - Depressiovaiheen hoitoon nuorilla soveltunevat litium [193]<sup>D</sup> tai lamotrigiini [173]<sup>D</sup>, mutta vakavien ihohaittojen riskin vuoksi lamotrigiinia ei suositella alle 16-vuotiaille [171, 173]. SSRI-lääkkeet soveltuvat käytettäviksi vain yhdessä mielialantasaajan kanssa [170].

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpito- hoidossa nuorilla voidaan käyttää samoja lääkkeitä kuin aikuisilla. Tutkimustietoa on lähinnä

- litiumista [194, 195]<sup>C</sup>, [196],
- valproaatista [195]<sup>C</sup>, [197]<sup>D</sup>, [198]
- ketiapiinista [199]<sup>D</sup>.

#### **Vanhukset**

- Vanhuksia koskevan tiedon puutteessa voitaneen 65–75-vuotiaisiin soveltaa nuorempien potilaiden tutkimuksista saatuja tuloksia. Yli 75-vuotiaiden kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta ei ole tietoa, mutta heidänkin hoidossaan voitaneen soveltaa aikuisikäisten hoitolinjoja, mutta lääkehoidossa yleensä riittävät pienemmät annokset.
- Litiumin, valproaatin, lamotrigiinin ja uudempien psykoosilääkkeiden käytöstä vanhusten kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa ei ole toistaiseksi riittävää tieteellistä näyttöä [200–203]<sup>D</sup>.
- Ensisijaisesti käytetään vain yhtä lääkettä ja yleensä pyritään tehokkaan hoitoalueen alarajalla oleviin annoksiin ja pitoisuuksiin.

#### **Raskaus**

- Raskauden ehkäisyn tarve ja raskaussuunnitelmat tulee selvittää.
- Lääkityksen riskit ja hyödyt tulee arvioida yksilöllisesti. Arvioinnin pitää pohjautua toisaalta taudin aikaisempaan kulkuun ja aikaisempaan lääkevästeeseen ja toisaalta käytetyn lääkkeen tunnettuun teratogeenisuuteen [204]. Lisäksi tulee huomioida, että lääkityksen lopettaneista äideistä 85 %:lla sairaus uusiutui raskausaikana. Synnytyksen jälkeinen sairauden uusiutumisen riski on 30–70 % [205].
- Raskautta suunniteltaessa valproaattia ei tule käyttää, koska se aiheuttaa sekä vakavia epämuodostumia että kehitysviivästyksiä [206, 207].
- Suunnittelemattomien raskauksien yhteydessä lääkityksen vaihtaminen ei yleensä ole mielekäästä, kun raskaus on jo todettu. Lääkkeen vaihtoon liittyy oireiden pahenemisen riski. Lisäksi altistuminen mahdolli-



sesti haitalliselle lääkkeelle on jo tapahtunut sikiön herkässä kehitysvaiheessa.

### Imetys

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytettävistä lääkkeistä suurinta osaa voidaan käyttää imetyksen aikana [204], mutta riskit ja hyödyt tulee arvioida yksilöllisesti.
- Litiumhoidon aikana imetys edellyttää lapsen lääkepitoisuuksien ja kilpirauhas- ja munuaisarvojen tarkkaa seurantaa.

### *Psykososiaaliset hoitomuodot ja kuntoutus*

- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön psykososiaalinen hoito voi olla yksilö-, ryhmä- tai perhehoitoa.
- Psykososiaalisen hoidon tavoitteena on tukea potilasta, parantaa lääkehoitoon sitoutumista, helpottaa mielialajaksojen varhaisoireiden tunnistamista ja lievittää potilaan ja hänen omaistensa vaikeuksia sopeutua sairauteen.
- Keskeisiä asioita psykososiaalisen hoidon käytännön toteutuksessa ovat
  - tiedon välittäminen sairauden eri vaiheisiin liittyvistä oireista, taudin kulusta ja siihen vaikuttavista tekijöistä
  - lääkkeiden hyöty- ja haittavaikutusten huolellinen läpikäynti ja lääkehoitoon sitoutumisen tärkeyden esiin tuominen
  - maanisten ja depressiivisten jaksojen varhaisoireiden tunnistamisen opettaminen
  - mielialan muutosten seuraaminen mielialapäiväkirjan avulla
  - potilaan sairaushistorian läpikäyminen ja mielialajaksoille altistaneiden ja niitä laukaisseiden tekijöiden tunnistaminen
  - vuorokausirytmän säännöllistäminen
  - päihteen käytön merkityksen tutkiminen mielialahäiriön kullussa
  - mielialahäiriön aiheuttamien ihmissuhdeongelmien käsittely
  - potilaan perheen tukeminen ja ohjaaminen toimimaan hoidon tukena.
- Sairaudesta ja sen lääkehoidosta annettu tieto saattaa parantaa lääkehoitoon sitoutumista [208, 209] <sup>C</sup>.

- Potilaiden opettaminen tunnistamaan mielialajaksojen varhaisoireet pienentää mielialahäiriöjaksojen uusiutumisen riskiä [210] <sup>A</sup>, [211–214] <sup>A</sup>, [214–216] <sup>C</sup> ja saattaa vähentää masennusoireita [217] <sup>C</sup>.
- Tiedon jakaminen sairaudesta ja sen hoidosta sekä varhaisoireiden tunnistamisen opetus potilaalle ja perheenjäsenille lisäävät hoidon vaikuttavuutta [218–221] <sup>A</sup>. Perheet, joiden toimintakyky on heikentynyt, hyötyvät perhehoidosta, jossa tiedon jakamisen ohella parannetaan perheen selviytymistaitoja muun muassa ongelmanratkaisu- ja kommunikaatiotaitoja parantamalla [222].
- Vuorokausirytmän säännöllisyyteen pyrkiminen pienentää myös uusiutumisen riskiä [223] <sup>C</sup>.
- Pitkäkestoinen psykososiaalinen hoito ilmeisesti parantaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheesta kärsivien potilaiden toimintakykyä paremmin kuin lyhyt psykoedukaatiohoito [224–227] <sup>B</sup>.
- Psykososiaalisesta hoidosta on eniten hyötynyt sairauden alkuvaiheessa [228].
- Nuorten psykososiaalisella hoidolla (perhekeskeiset interventiot, psykoedukaatio) pyritään minimoimaan sairauden aiheuttamia haittoja, turvaamaan nuoruusiän normatiivista kehitystä (koulutus, työ) ja parantamaan hoitoon sitoutumista [229] <sup>C</sup>, [230–233].
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lisäksi päihdehäiriöstä kärsivien kaksoisdiagnosipotilaiden hoidossa on hyötynyt integroidusta hoidosta, jossa sama työryhmä hoitaa molempia ongelmia samanaikaisesti [234–236] <sup>B</sup>.
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön psykososiaalista hoitoa varten on kehitetty spesifisiä terapioiden: psykoedukaatio [237], kognitiivinen ja kognitiivis-behavioraalinen hoito [238, 239], perhehoito (family-focused treatment) [240] ja interpersonaaliseen terapiaan perustuva interpersonal and social rhythm therapy [241]. Näillä hoitomuodoilla on runsaasti yhteisiä aineksia, eikä niiden vaikuttavuuden vertailu ole toistaiseksi mahdollista.



- Kognitiivinen remediaatio saattaa olla hyödyllistä yksi- tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla kognitiota kohentavana kuntoutuksena [242] <sup>C</sup>.

### Hoitoon sitoutuminen

- Eri tutkimusten mukaan alle puolet kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista sitoutuu säännölliseen pitkäaikaiseen lääkitykseen [18, 243]. Noin joka toiselle määrätään psykoosilääkkeitä, ja noin puolet heistä käyttää lääkitystään ohjeen mukaan [244].
- Toistaiseksi ei ole osoitettu, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien hoitomyöntyvyydessä olisi kliinisesti merkittäviä eroja perinteisten ja uudempien psykoosilääkkeiden välillä [244, 245]. Lääkityksen haittavaikutuksista erityisesti painon nousu, kognitiiviset oireet ja voimakas väsymys huonontavat hoitomyöntyvyyttä [246].
- Psykososiaalinen hoito saattaa parantaa lääkemyöntyvyyttä [208, 209] <sup>C</sup>.

### Hoitojen vaikutus muuhun samanaikaiseen häiriöön

- Kun valitaan lääkettä monihäiriöiselle kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavalle, on tärkeää kiinnittää huomiota oirekokoaisuuteen ja rinnakkaisrauden vaikeusasteeseen. Ensisijaista on kaksisuuntaisen mielialahäiriön hyvä hoitotasapaino.
- Mielialantasaajalääkitys lievittää kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä riippuvuusongelmia [247–250] <sup>C</sup>, [251–254] <sup>D</sup>, [247, 248, 250, 251, 253–255] <sup>C</sup>, [247, 249, 250, 252] <sup>C</sup>.
- Naltreksoni ja disulfiraami saattavat olla tehokkaita kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän alkoholiriippuvuuden hoidossa [256, 257] <sup>C</sup>.
- Integroidulla hoidolla jopa 60 % kaksoisdiagnoosin saaneista päihdepotilaista on saavuttanut päihdeongelmassaan remission kolmen vuoden seurannassa [258]. Hoito vaatii lääkityksen ja psykososiaalisten menetelmien yhdistämistä [234–236] <sup>B</sup>, [259].

### Itsetuhoisen potilaan arviointi ja hoito

- Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvä huomattava itsetuhokäyttäytymisen riski. Miespotilaista 8 % ja naispotilaista 5 % tekee itsemurhan [260]. Suomessa tehdyn tutkimuksen mukaan yli puolet (55 %) kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista oli yrittänyt itsemurhaa elämänsä aikana [261].
- Koska itsetuhokäyttäytyminen on kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla yleistä, itsemurha-ajatuksista, mahdollisista itsetuhokäyttäytymisestä tulee kysyä potilailta suoraan.
- Hyvä apuväline itsetuhoisuuden selvittämiseen on C-SSRS (The Columbia-Suicide Severity Scale -lomake) eli työntekijän tekemä arviointi, jossa selvitetään itsemurha-ajatuksia, niiden intensiteettiä ja itsetuhokäyttäytymistä; ks. <http://cssrs.columbia.edu>
- Koska sekä itsemurhat että itsemurhayritykset ajoittuvat eritoten masennusjaksoihin ja sekamuotoisiin jaksoihin, on erityisen tärkeää sekä ehkäistä näiden jaksojen kehittymistä että hoitaa ajankohtaiset masennus- ja sekamuotoiset jaksot mahdollisimman tehokkaasti.
- Itsetuhoiset kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat tarvitsevat sekä asianmukaisen lääkehoidon että psykoterapeuttisen tuen [262–265].
- Kaikkien itsetuhoisten potilaiden vointia on syytä seurata tiiviisti, ja heidät tulee tarvittaessa ohjata sairaalahoitoon.
- Mielenterveyslaki [53] sallii tahdosta riippumattoman tarkkailuun ottamisen ja hoidon silloin, kun potilaan todellisuudentaju on häiriintynyt, hän on vaaraksi itselleen ja muut mielenterveyspalvelut ovat riittämättömiä hänen hoitoonsa. Alle 18-vuotiaiden osalta voidaan tahdosta riippumattomaan hoitoon määräämiseen käyttää vakavan mielenterveyshäiriön kriteereitä, vaikkei todellisuudentajun häiriintymistä olisi todettavissa, jos nuori on vaarallinen itselleen ja muut mielenterveyspalvelut ovat riittämättömiä hänen hoitoonsa.



- Litium estää itsetuhokäyttämistä ja vähentää kuolleisuutta [266,–269]<sup>A</sup>.

### Työ- ja toimintakyvyn arviointi

- Toimintakyvyn arviointia kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä on tarkemmin kuvattu Facultas-suosituksessa. Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä toimintakykyä on tarkasteltava sekä ajankohtaisen sairausjakson osalta että pitkittäisnäkökulmasta.
- Maniassa ja psykoottisessa masennuksessa potilas on aina työkyvytön ja vaikeassa masennuksessa lähes aina. Keskipaikeassa masennuksessa taas työn tyyppi ja motivaatio ratkaisevat, ja lievä masennus ja hypomania harvoin aiheuttavat työkyvyttömyyttä.
- Hypomania saattaa näennäisesti jopa parantaa työssä suoriutumista, mutta hiipuvien voimavarojen kustannuksella.
- Lääkkeiden vaikutus työ- ja ajokykyyn on huomioitava erityisesti lääkityksen aloittamisen ja vaihtamisen yhteydessä.
- Pitkittäisnäkökulmassa tarkastellaan koko sairaushistoriaa: aiempien jaksojen aikaisen hoidon ja ylläpito-hoidon tehoa, mahdollisia jäännösoireita, hoitoon sitoutumista, samanaikaissairastavuutta ja päihteiden käyttöä.
- Jos näyttää siltä, että työ laukaisee uusia tiheästi toistuvia sairausjaksoja, potilasta voidaan pitää pitkäaikaisesti tai pysyvästi työkyvyttömänä kyseiseen työhön vaikka hän jaksojen välillä toipuisi lyhytaikaisesti työkykyiseksi. Näissä tilanteissa tulee huolellisesta selvittää ammatillisen kuntoutuksen mahdollisuudet.
- Toimintakyvyn arviointiin on suositeltavaa käyttää SOFAS-asteikkoa [2] (ks. Facultas-suosituksen mielialahäiriötä koskeva osio SOFAS [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)).
- Nuorille kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville tulee heti häiriön alussa tehdä toimintakykyselvitys ja laatia kuntoutussuunnitelma.
- Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy kognitiivisen toimintakyvyn puutoksia ja erityisesti kielellisen muistin ja toiminnanohjauksen ongelmia. Ne ovat voimak-

kaimmillaan sairauden akuuteissa vaiheissa mutta voivat ilmetä myös eutymiassa. Kognitiivisen toimintakyvyn puutokset voivat vaikeuttaa potilaan yleistä psykososiaalista toimintakykyä ja heikentää hänen kykyään tunnistaa uuden jakson lähestymistä.

- Kognitiivisten toimintojen puutokset ja masennus vaikuttavat kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä toimintakykyyn ja sen säilymiseen enemmän kuin muiden kliinisten oireiden ajankohtainen vaikeusaste [270].
- Kognitiivisen toimintakyvyn arvio (muisti, oppiminen, tarkkaavaisuus, keskittyminen ja toiminnanohjaus) on tärkeä osa potilaan kokonaishoidon arviointia ja kuntoutuksen suunnittelua elpymävaiheessa [271, 272].
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön aiheuttamat työhön ja työkykyyn liittyvät rajoitukset voivat olla vähäisiä, jos sairaus on hyvässä hoitotasapainossa ja potilas on sitoutunut hoitoon. Päinvastaisessa tilanteessa jokseenkin kaikenlainen ansiotyö saattaa jo hyvin nuorena osoittautua mahdottomaksi.
- Sellaiset ammatit ja työt, joissa säännöllisen vuorokausirytmien ylläpito ei ole mahdollista, eivät ole suositeltavia kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville. Muuten noudatetaan yleisiä kuntoutuksen periaatteita.

### Laatukriteerit

- Jokaisen kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavan tulisi saada vaikuttavaksi todettua hoitoa sairautensa ajankohtaisen vaiheen ja kokonaiskulun mukaisesti.
- Työryhmä suosittaa, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidon laatua seurattaisiin seuraavilla kriteereillä:
  - Onko yksikössä paikallista kirjallista hoito-ohjelmaa, jossa huomioidaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön tunnistaminen, diagnostiikka, monihäiriöisyys, hoidon porrastus, asianmukainen lääkehoito ja psykososiaalinen hoito sekä hoidon jatkuvuuden turvaaminen hoitoketjussa?
  - Kuinka suurelta osalta perusterveydenhuollon masennuspotilaista on kysytty

- mahdollisista yliaktiivisuusvaiheista?
- Kuinka suurella osalla potilaista on sairauskertomuksessaan ajan tasalla oleva kirjallinen hoito- ja kuntoutussuunnitelma?
  - Kuinka suurella osalla potilaista on seurannassa käytetty hyväksi luotettavia menetelmiä toimintakyvyn ja oireiden arvioimiseksi?
  - Kuinka suurella osalla potilaista on käytössään oirekortti?
  - Kuinka suuri osa potilaista saa sairauden vaihetta vastaavaa asianmukaista lääkahoitoa?
  - Kuinka suurella osalla potilaista on to-

teutunut pitkäaikainen ja säännöllinen seuranta ylläpitovaiheessa?

- Kuinka suuri osa potilaista on saanut psykoedukaatiota?
- Kuinka suurella osalla potilaista hoitoon on liittynyt pari- tai perhetapaaminen tai on tehty sosiaalisen verkoston selvitys?
- Kuinka suurella osalla potilaista seurataan säännöllisesti itsetuhokäyttäytymisen riskiä? Kuinka moni potilaista tekee itsemurhan?
- Kuinka moni potilaista saavuttaa remission hoidon aikana?
- Kuinka moni potilas saa relapsin?



## SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN, SUOMEN PSYKIATRIYHDISTYS RY:N JA SUOMEN NUORISOPSYKIATRISEN YHDISTYKSEN ASETTAMA TYÖRYHMÄ

### Puheenjohtaja

#### **KIRSI SUOMINEN, psykiatrian dosentti**

Helsingin kaupunki, kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimus- ja hoitokeskus

### Kokoava kirjoittaja

#### **SUSANNA LÄHTEENMÄKI, LL, psykiatrian erikoislääkäri**

Helsingin kaupunki, kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimus- ja hoitokeskus

### Jäsenet

#### **JUKKA HINTIKKA, psykiatrian professori**

Tampereen yliopiston lääketieteen yksikkö, Päijät-Hämeen keskussairaalan psykiatrian tulosalue ja Kansaneläkelaitos

#### **ERKKI ISOMETSÄ, ylilääkäri, psykiatrian professori**

Helsingin yliopisto ja HYKS:n psykiatrian tulosyksikkö

#### **TANJA LAUKKALA LT, psykiatrian erikoislääkäri**

Sotilaslääketieteen keskus, Käypä hoito -toimittaja

#### **ESA LEINONEN, psykiatrian professori**

Tampereen yliopiston lääketieteen yksikkö ja TAYS:n psykiatrian toimialue

#### **MAURI MARTTUNEN, professori**

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, HY ja HYKS

#### **JORMA OKSANEN, LL, psykiatrian erikoislääkäri, ylilääkäri**

Helsingin kaupunki

#### **ELINA SALMINEN, LL, psykiatrian erikoislääkäri**

Helsingin kaupunki, kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimus- ja hoitokeskus

#### **ULLA SAXÉN, LT, yleislääketieteen ja terveydenhuollon erikoislääkäri**

SATSHP

#### **MARKO SORVANIEMI, psykiatrian dosentti**

Satakunnan Psykiatripalvelu Oy, Rauma

#### **TIINA TUPALA, psykologi**

Helsingin kaupunki, kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimus- ja hoitokeskus

#### **ANNAMARI TUULIO-HENRIKSSON, neuropsykologian dosentti, johtava tutkija**

Kansaneläkelaitos

#### **HANNA VALTONEN, psykiatrian dosentti**

Helsingin kaupunki, Auran sairaala ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimus- ja hoitokeskus

### Asiantuntijat

#### **KARI RAASKA, LT, ylilääkäri**

HUS:n Kellokosken sairaala

#### **TUULA TIKKANEN, sisätautien dosentti, apulaisyliääkäri**

Helsingin kaupunki

## KIRJALLISUUTTA

1. STAKES. Kirjapaino Oy West Point, Rauma 1995;03:00 2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. painos. Text Revision American Psychiatric Press, Washington 2000. <http://www.psychiatryonline.com/resource-TOC.aspx?resourceID=1> 3. Perälä J ym. Arch Gen Psychiatry 2007;64:19-28 4. Suvisaari J ym. Mental disorders in young adulthood. Psychol Med 2008 May 28;1-13 5. Merikangas KR ym. Arch Gen Psychiatry 2011;68:241-51 6. Hoertel N ym. J Affect Disord 2013;146:338-47 7. Mantere O ym. J Clin Psychiatry 2006;67:584-93 8. Yatham LN ym. Bipolar Disord 2013;15:1-44 9. Carney CP ym. Psychosom Med 2006;68:684-91 10. Low NC ym. Headache 2003;43:940-9 11. Osby U ym. Arch Gen Psychiatry 2001;58:844-50 12. Suominen K ym. Bipolar Disord 2007;9:698-705 13. Mantere O ym. J Affect Disord 2008;111:366-71 14. Mantere O ym. Bipolar Disord 2004;6:395-405 15. Judd LL ym. Arch Gen Psychiatry 2003;60:261-9 16. Hawton K ym. J Clin Psychiatry 2005;66:693-704 17. Valtonen HM ym. J Affect Disord 2007;97:101-7 18. Lingam R ym. Acta Psychiatr Scand 2002;105:164-72 19. Yen CF ym. Psychiatry Clin Neurosci 2005;59:403-9 20. Colom F ym. Bipolar Disord 2005;7 Suppl 5:24-31 21. Sajatovic M ym. Psychiatr Serv 2006;57:56-62 22. Gaudiano BA ym. J Consult Clin Psychol 2006;74:671-6 23. Strauss JL ym. Psychiatry Res 2006;145:215-23 24. Tsai SM ym. J Affect Disord 2001;63:215-20 25. Lew KH ym. Manag Care Interface 2006;19:41-6 26. Ellicott A ym. Am J Psychiatry 1990;147:1194-8 27. Wehr TA ym. Am J Psychiatry 1987;144:201-4 28. Otto MW ym. Br J Psychiatry 2006;189:20-5 29. Goes FS ym. Psychol Med 2012;42:1449-59 30. Coryell W ym. Am J Psychiatry 2009;166:1238-43 31. Salloum IM ym. Bipolar Disord 2000;2:269-80 32. Kessing LV. J Affect Disord 1999;53:49-55 33. Strakowski SM ym. Arch Gen Psychiatry 2007;64:57-64 34. Kupka RW ym. Am J Psychiatry 2005;162:1273-80 35. Henquet C ym. J Affect Disord 2006;95:103-10 36. Dunayevich E ym. J Clin Psychiatry 2000;61:134-9 37. Bieling PJ ym. Bipolar Disord 2007;9:5:14-21 38. Nierenberg AA ym. Biol Psychiatry 2005;57:1467-73 39. Ghaemi SN ym. Bipolar Disord 2008;10:117-28 40. Hirschfeld RM ym. Am J Psychiatry 2003;160:178-80 41. Zimmerman M ym. Harv Rev Psychiatry 2011;19:219-28 42. Mantere O ym. Bipolar Disord 2004;6:395-405 43. Akiskal HS. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 44. Farmer A ym. Curr Opin Psychiatry 2007;20:8-12 45. Kieseppä T ym. Am J Psychiatry 2004;161:1814-21 46. Edvardsen J ym. J Affect Disord 2008;106:229-40 47. Craddock N ym. J Med Genet 1999;36:585-94 48. Etain B ym. Bipolar Disord 2008;10:867-76 49. Tsuchiya KJ ym. Bipolar Disord 2003;5:231-42 50. Munk-Olsen T ym. Arch Gen Psychiatry 2012;69:428-34 51. Bender RE ym. Clin Psychol Rev 2011;31:383-98 52. Hosang GM ym. Br J Psychiatry 2012;201:458-65 53. Finlex □ Valtion säädöstietopankki. Mielen-terveyslaki 14.12.1990/1116. <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1990/19901116>, 54. Denicoff KD ym. Psychol Med 2000;30:1391-7 55. Keck PE Jr ym. Am J Psychiatry 2003;160:1651-8 56. Vieta E ym. Br J Psychiatry 2005;187:235-42 57. McIntyre RS ym. Bipolar Disord 2009;11:673-86 58. McIntyre RS ym. J Affect Disord 2010;122:27-38 59. Cipriani A ym. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004362 60. Weisler RH ym. CNS Drugs 2006;20:219-31 61. Bowden CL ym. J Clin Psychiatry 2005;66:111-21 62. McIntyre RS ym. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15:573-85 63. Sachs G ym. Bipolar Disord 2004;6:213-23 64. Poolsup N ym. J Clin Pharm Ther 2000;25:139-56 65. Scherk H ym. Arch Gen Psychiatry 2007;64:442-55 66. Smith LA ym. Bipolar Disord 2007;9:551-60 67. Rendell JM ym. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD004040 68. Rendell JM ym. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD004043 69. Keck PE Jr ym. Am J Psychiatry 2003;160:741-8 70. Potkin SG ym. J Clin Psychopharmacol 2005;25:301-10 71. Bowden CL ym. J Clin Psychiatry 2006;67:1501-10 72. Pope HG Jr ym. Arch Gen Psychiatry 1991;48:62-8 73. Bowden CL ym. JAMA 1994;271:918-24 74. National Collaborating Centre for Mental Health.uk/CG038 75. Grunze H ym. World J Biol Psychiatry 2009;10:85-116 76. Allen MH ym. Am J Psychiatry 2006;163:272-5 77. Keck PE Jr ym. J Clin Psychiatry 1993;54:305-8 78. Hirschfeld RM ym. J Clin Psychiatry 2003;64:841-6 79. Curtin F ym. J Affect Disord 2004;78:201-8 80. Vieta E ym. J Affect Disord 2001;67:213-9 81. Calabrese JR ym. Am J Psychiatry 2005;162:1351-60 82. Thase ME ym. J Clin Psychopharmacol 2006;26:600-9 83. Young AH ym. J Clin Psychiatry 2010;71:150-62 84. McElroy SL ym. J Clin Psychiatry 2010;71:163-74 85. Suppes T ym. J Affect Disord 2010;121:106-15 86. Calabrese JR ym. J Clin Psychiatry 1999;60:79-88 87. van der Loos ML ym. Bipolar Disord 2011;13:111-7 88. Calabrese JR ym. Bipolar Disord 2008;10:323-33 89. Geddes JR ym. Br J Psychiatry 2009;194:4-9 90. Zornberg GL ym. J Clin Psychopharmacol 1993;13:397-408 91. Stokes PE ym. Lancet 1971;1:1319-25 92. Tohen M ym. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1079-88 93. Davis LL ym. J Affect Disord 2005;85:259-66 94. Ghaemi SN ym. J Clin Psychiatry 2007;68:1840-4 95. Muzina DJ ym. J Clin Psychiatry 2011;72:813-9 96. Ciapparelli A ym. J Clin Psychiatry 2001;62:552-5 97. Penland HR ym. J ECT 2006;22:142-7 98. Dierckx B ym. Bipolar Disord 2012;14:146-50 99. Yatham LN ym. Bipolar Disord 2006;8:721-39 100. Gijssman HJ ym. Am J Psychiatry 2004;161:1537-47 101. Nemeroff CB ym. Am J Psychiatry 2001;158:906-12 102. Sachs GS ym. N Engl J Med 2007;356:1711-22 103. Goldberg JF ym. Am J Psychiatry 2007;164:1348-55 104. Sarris J ym. J Clin Psychiatry 2012;73:81-6 105. Frye MA ym. Am J Psychiatry 2007;164:1242-9 106. Thase ME ym. J Clin Psychopharmacol 2008;28:13-20 107. Quante A ym. Hum Psychopharmacol 2010;25:126-32 108. Hadjipavlou G ym. Can J Psychiatry 2004;49:802-12 109. Peet M. Br J Psychiatry 1994;164:549-50 110. Post RM ym. Br J Psychiatry 2006;189:124-31 111. Leverich GS ym. Am J Psychiatry 2006;163:232-9 112. Goldberg JF ym. Am J Psychiatry 2004;161:564-6 113. Zarate CA Jr ym. Biol Psychiatry 2005;57:430-2 114. McIntyre RS ym. Expert Opin Pharmacother 2012;13:1653-9 115. Zarate CA Jr ym. Biol Psychiatry 2012;71:939-46 116. Harel EV ym. World J Biol Psychiatry 2011;12:119-26 117. Geddes JR ym. Am J Psychiatry 2004;161:217-22 118. BALANCE investigators and collaborators ym. Lancet 2010;375:385-95 119. Weisler RH ym. J Clin Psychiatry 2011;72:1452-64 120. Young AH ym. World J Biol Psychiatry 2012;13:121. Severus WE ym. Bipolar Disord 2008;10:231-7 122. Yazici O ym. J Affect Disord 2004;80:269-71 123. Tohen M ym. Am J Psychiatry 2003;160:1263-71 124. Tohen M ym. Am J Psychiatry 2005;162:1281-90 125. Tohen M ym. Am J Psychiatry 2006;163:247-56 126. Cipriani A ym. J Psychopharmacol 2010;24:1729-38 127. Macritchie KA ym. Cochrane Database Syst Rev 2001;3:CD003196 128. Bowden CL ym. Arch Gen Psychiatry 2000;57:481-9 129. Calabrese JR ym. Am J Psychiatry 2005;162:2152-61 130. Keck PE Jr ym. J Clin Psychiatry 2006;67:626-37 131. Keck PE Jr ym. J Clin Psychiatry 2007;68:1480-91 132. McIntyre RS. Clin Ther 2010;32 Suppl 1:S32-8 133. Tsai AC ym. PLoS Med 2011;8:e1000434 134. El-Mallakh RS ym. J Affect Disord 2012;136:258-66 135. Quiroz JA ym. Biol Psychiatry 2010;68:156-62 136. Hirschfeld RM ym. Int J Neuropsychopharmacol 2004;7:507-22 137. Hartong EG ym. J Clin Psychiatry 2003;64:144-51 138. McIntyre RS ym. J Affect Disord 2010;126:358-65 139. Bowden CL ym. Arch Gen Psychiatry 2003;60:392-400 140. Calabrese JR ym. J Clin Psychiatry 2003;64:1013-24 141. Calabrese JR ym. J Clin Psychiatry 2000;61:841-50 142. Goodwin GM ym. J Clin Psychiatry 2004;65:432-41 143. Solomon DA ym. J Clin Psychiatry 1997;58:95-9 144. Denicoff KD ym. Am J Psychiatry 1997;154:1456-8 145. Vieta E ym. J Affect Disord 2008;109:251-63 146. Suppes T ym. Am J Psychiatry 2009;166:476-88 147. Marcus R ym. Bipolar Disord 2011;13:133-44 148. Carlson BX ym. Bipolar Disord 2012;14:41-53 149. Tohen M ym. Br J Psychiatry 2004;184:337-45 150. Bowden CL ym. J Clin Psychiatry 2010;71:130-7 151. Denicoff KD ym. J Clin Psychiatry 1997;58:470-8 152. Baethge C ym. J Clin Psychiatry 2005;66:174-82 153. Macfadden W ym. Bipolar Disord 2009;11:827-39 154. Ghaemi SN ym. Acta Psychiatr Scand 2008;118:347-56 155. Ghaemi SN ym. J Clin Psychiatry 2010;71:372-80 156. Hadjipavlou G ym. Bipolar Disord 2004;6:14-25 157. Dunner DL ym. Arch Gen Psychiatry 1976;33:117-20 158. Fieve R ym. Am J Psychiatry



- 1976;133:925-9 **159**. Kane JM ym. Arch Gen Psychiatry 1982;39:1065-9 **160**. Jacobsen FM. J Clin Psychiatry 1993;54:229-34 **161**. Frankenburg FR ym. J Clin Psychiatry 2002;63:442-6 **162**. Greil W ym. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:283-5 **163**. Kleindienst N ym. Neuropsychobiology 2000;42 Suppl 1:2-10 **164**. Amsterdam JD ym. Int Clin Psychopharmacol 2005;20:257-64 **165**. Amsterdam JD ym. Am J Psychiatry 2010;167:792-800 **166**. Tondo L ym. Acta Psychiatr Scand 2003;108:4-14 **167**. Baldessarini RJ ym. J Affect Disord 2000;61:13-22 **168**. Calabrese JR ym. J Clin Psychopharmacol 1993;13:280-3 **169**. Suppes T ym. J Affect Disord 2005;89:69-77 **170**. Kowatch RA ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:213-35 **171**. Weller EB ym. Psychiatr Clin North Am 2004;27:155-78, x-xi **172**. Birmaher B ym. Arch Gen Psychiatry 2006;63:175-83 **173**. Chang K ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:298-304 **174**. Findling RL. Eur Psychiatry 2005;20:87-91 **175**. Liu HY ym. *e*39 **176**. Correll CU ym. Bipolar Disord 2010;12:116-41 **177**. Findling RL ym. J Clin Psychiatry 2009;70:1441-51 **178**. Tramontina S ym. J Clin Psychiatry 2009;70:756-64 **179**. Tohen M ym. Am J Psychiatry 2007;164:1547-56 **180**. Frazier JA ym. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:239-50 **181**. Biederman J ym. J Child Adolesc Psychopharmacol 2005;15:311-7 **182**. Pavuluri MN ym. Bipolar Disord 2010;12:593-605 **183**. Haas M ym. Bipolar Disord 2009;11:687-700 **184**. Geller B ym. Arch Gen Psychiatry 2012;69:515-28 **185**. DelBello MP ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:305-13 **186**. Geller B ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:171-8 **187**. Kowatch RA ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:713-20 **188**. Kafantaris V ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:1038-45 **189**. Wagner KD ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48:519-32 **190**. Wagner KD ym. Am J Psychiatry 2006;163:1179-86 **191**. Ginsberg LD. Ann Clin Psychiatry 2006;18 Suppl 1:3-7 **192**. Delbello MP ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1216-23 **193**. Patel NC ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:289-97 **194**. Kafantaris V ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:984-93 **195**. Findling RL ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:409-17 **196**. McClellan J ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:107-25 **197**. Pavuluri MN ym. Bipolar Disord 2005;7:266-73 **198**. Henry CA ym. J Child Adolesc Psychopharmacol 2003;13:523-9 **199**. Duffy A ym. BMC Psychiatry 2009;9:4 **200**. Young RC ym. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12:342-57 **201**. Sajatovic M ym. Drugs Aging 2005;22:39-54 **202**. Schaffer CB ym. Clin Gerontol 1984;3:58-60 **203**. Sajatovic M ym. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:305-11 **204**. Malm H. Suom Lääkäril 2005;60:1149-54 **205**. Marsh W and Viguera A. Psychiatric Annals 2012;42:184-9 **206**. Tomson T ym. Lancet Neurol 2012;11:803-13 **207**. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm> **208**. Sajatovic M ym. Psychiatr Serv 2004;55:264-9 **209**. Sajatovic M ym. Bipolar Disord 2012;14:291-300 **210**. Morriss RK ym. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD004854 **211**. Colom F ym. Arch Gen Psychiatry 2003;60:402-7 **212**. Castle D ym. Br J Psychiatry 2010;196:383-8 **213**. Simon GE ym. Psychol Med 2005;35:13-24 **214**. Parikh SV ym. J Clin Psychiatry 2012;73:803-10 **215**. Ball JR ym. J Clin Psychiatry 2006;67:277-86 **216**. Scott J ym. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:123-9 **217**. Gregory VL Jr. J Evid Based Soc Work 2010;7:269-79 **218**. Miklowitz DJ ym. Arch Gen Psychiatry 2003;60:904-12 **219**. Rea MM ym. J Consult Clin Psychol 2003;71:482-92 **220**. Miller IW ym. J Clin Psychiatry 2008;69:732-40 **221**. Reinares M ym. Bipolar Disord 2008;10:511-9 **222**. Rouget BW ym. J Affect Disord 2007;98:11-27 **223**. Frank E ym. Arch Gen Psychiatry 2005;62:996-1004 **224**. Miklowitz DJ ym. Am J Psychiatry 2007;164:1340-7 **225**. Miklowitz DJ ym. Psychiatr Serv 2006;57:959-65 **226**. Bauer MS ym. J Clin Psychiatry 1998;59:449-55 **227**. Aubry JM ym. J Affect Disord 2012;136:889-94 **228**. Scott J ym. Br J Psychiatry 2006;188:313-20 **229**. Miklowitz DJ ym. Arch Gen Psychiatry 2008;65:1053-61 **230**. Goldstein TR ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:820-30 **231**. West AE ym. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:205-12 **232**. Feeny NC ym. Bipolar Disord 2006;8:508-15 **233**. Hlastala SA ym. Depress Anxiety 2010;27:457-64 **234**. Weiss RD ym. Am J Psychiatry 2007;164:100-7 **235**. Weiss RD ym. Drug Alcohol Depend 2009;104:212-9 **236**. Schmitz JM ym. Addict Disord Treat 2002;1:17-24 **237**. Colom F ym. Psychoeducation manual for bipolar disorder. Cambridge University Press 2006 **238**. Basco MR ym. Cognitive-Behavioral therapy for bipolar disorder. New York, Guilford Press, 1996 **239**. Lam DH ym. Cognitive therapy for bipolar disorder. Chichester, John Wiley & Sons, 1999 **240**. Miklowitz DJ ym. Bipolar disorder: a family-focused approach. New York, Guilford Publications, 1997 **241**. Frank E. Treating bipolar disorder: A clinician's guide to interpersonal and social rhythm therapy. New York, Guilford Press, 2005 **242**. Anaya C ym. J Affect Disord 2012;142:13-21 **243**. Scott J ym. J Clin Psychiatry 2002;63:384-90 **244**. Sajatovic M ym. Bipolar Disord 2006;8:232-41 **245**. Gianfrancesco FD ym. J Clin Psychiatry 2006;67:222-32 **246**. Berk M ym. Ann Clin Psychiatry 2003;15:217-24 **247**. Singh JB ym. Bipolar Disord 2006;8:696-709 **248**. Salloum IM ym. Arch Gen Psychiatry 2005;62:37-45 **249**. Brown ES ym. J Affect Disord 2006;93:219-22 **250**. Kemp DE ym. J Clin Psychiatry 2009;70:113-21 **251**. Brown ES ym. J Clin Psychiatry 2008;69:701-5 **252**. Nejtek VA ym. J Clin Psychiatry 2008;69:1257-66 **253**. Stedman M ym. Alcohol Clin Exp Res 2010;34:1822-31 **254**. Martinotti G ym. Hum Psychopharmacol 2008;23:417-24 **255**. Prisciandaro JJ ym. Psychiatry Res 2011;188:361-5 **256**. Petrakis IL ym. Schizophr Bull 2006;32:644-54 **257**. Brown ES ym. Alcohol Clin Exp Res 2009;33:1863-9 **258**. Drake RE ym. Biol Psychiatry 2004;56:749-56 **259**. Albanese MJ ym. CNS Drugs 2004;18:585-96 **260**. Nordentoft M ym. Arch Gen Psychiatry 2011;68:1058-64 **261**. Valtonen HM ym. Bipolar Disord 2006;8:576-85 **262**. Gray SM ym. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 25:56-64 **263**. Rucci P ym. Am J Psychiatry 2002;159:1160-4 **264**. Fountoulakis KN ym. J Affect Disord 2009;113:21-9 **265**. Rihmer Z ym. CNS Neurosci Ther 2012;18:238-42 **266**. Cipriani A ym. Am J Psychiatry 2005;162:1805-19 **267**. Tondo L ym. Acta Psychiatr Scand 2001;104:163-72 **268**. Baldessarini RJ ym. Bipolar Disord 2006;8:625-39 **269**. Baldessarini RJ ym. Pharmacopsychiatry 2009;42:72-5 **270**. Depp CA ym. J Affect Disord 2012;136:812-8 **271**. Andreou C ym. Curr Opin Psychiatry 2013;26:54-9 **272**. Mann-Wrobel MC ym. Bipolar Disord 2011;13:334-42