

# Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) biologinio bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijos: 2010 m. ūminės bipolinės depresijos gydymo rekomendacijų atnaujinimas, II dalis.

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.  
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2010; 11: 81–109.

Heinz GRUNZE<sup>1,2</sup>, Eduard VIETA<sup>3</sup>, Guy M. GOODWIN<sup>4</sup>, Charles BOWDEN<sup>5</sup>, Rasmus W. LICHT<sup>6</sup>, Hans-Jürgen MÖLLER<sup>2</sup>, Siegfried KASPER<sup>7</sup> ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė

<sup>1</sup>Neuromokslų institutas, Niukaslo universitetas, Niukaslas prie Taino, JK

<sup>2</sup>Psichiatrijos katedra, Liudviko-Maksimiliano universitetas, Miunchenas, Vokietija

<sup>3</sup>Bipolinių sutrikimų programa, Neuromokslų institutas, Ligoninės klinika, Barselonos universitetas, IDIBAPS, CIBERSAM, Barselona, Katalonija, Ispanija

<sup>4</sup>Psichiatrijos katedra, Varnefordo ligoninė, Oksfordo universitetas, Oksfordas, JK

<sup>5</sup>Psichiatrijos katedra, Teksaso sveikatos mokslų centro universitetas, San Antonijas, Teksaso valstija, JAV

<sup>6</sup>Nuotaikos sutrikimų tyrimų skyrius, Orhuso universiteto ligoninė, Riskovas, Danija

<sup>7</sup>Psichiatrijos ir psichiatrijos katedra, Vienos medicinos universitetas, Viena, Austrija

<sup>8</sup>*WFSBP* Bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo darbo grupė\*

## SANTRAUKA

**Tikslai.** Šios Gairės remiasi pirmuoju leidimu, kuris buvo išleistas 2002 m., buvo redaguotas ir atnaujintas iki 2009 m. rugsėjo mėn. turimais moksliniais įrodymais. Jų paskirtis – pateikti sistematizuotą visų mokslinių įrodymų, susijusių su suaugusiųjų bipolinės depresijos gydymu, apžvalgą.

**Metodai.** Duomenys, panaudoti rengiant šias rekomendacijas, paimti iš *MEDLINE* ir *EMBASE* duomenų bazių, klinikinių tyrimų duomenų bazės: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), svarbiausių pastarojo meto konferencijų bei įvairių nacionalinių ir tarptautinių gydymo rekomendacijų. Jų mokslinis pagrįstumas buvo suskirstytas į šešis įrodymų lygius (nuo A iki F). Kadangi šios rekomendacijos skirtos klinikiniam darbui, moksliniai įrodymai buvo suskirstyti į skirtingų lygių rekomendacijas siekiant užtikrinti praktiškumą.

**Rezultatai.** Nustatėme 10 farmakologinių monoterapijos arba kompleksinio gydymo variantų, turinčių bent ribotus teigiamus įrodymus dėl poveikio gydant bipolinę depresiją, keletas iš jų vis dar eksperimentiniai ir paremti tik vienu tyrimu. Tik vienas vaistas pakankamai ištirtas.

**Išvados.** Nuo pirmojo šių gairių leidimo 2002 m. buvo padaryta didelė pažanga, tačiau yra daug sričių, kuriose vis dar reikia intensyvių tyrimų siekiant optimizuoti gydymą. Dauguma gydymo rekomendacijų vis dar remiasi ribotais duomenimis ir palieka nemažai neapibrėžtumo sričių.

**Raktažodžiai:** bipolinis sutrikimas, depresija, ūminės fazės gydymas, įrodymais pagrįstos rekomendacijos, farmakoterapija, antipsichotikai, antidepresantai, nuotaikos stabilizatoriai, elektrotraukulinė terapija, psichoterapija.

## SANTRUMPOS

BKD (ang. *BDI*) – Beck'o depresijos klausimynas;  
KET (ang. *CBT*) – Kognityvinė elgesio terapija;  
IL (ang. *CE*) – Įrodymų lygis;  
DSV (ang. *DSM*) – Diagnostikos ir statistikos vadovas;  
EKT (ang. *ECT*) – Elektrotraukulinė terapija;  
FEWP – *Free and easy wanderer plus* (vaistažolinis medicininis preparatas);  
HDVS (ang. *HAMD*) – Hamiltono depresijos vertinimo skalė;  
TLK (ang. *ICD*) – Tarptautinė ligų klasifikacija;  
MADVS (ang. *MADRS*) – Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skalė;  
MES (ang. *MES*) – Bech-Rafaelseno melancholijos vertinimo skalė;  
DDE (ang. *MDE*) – Didžiosios depresijos epizodas;  
OFD (ang. *OFC*) – olandzapino ir fluoksetino derinys;  
PKS (ang. *PCOS*) – Policistinių kiaušidžių sindromas;  
AIT (ang. *RCT*) – Atsitiktinių imčių tyrimas;  
RL (ang. *RG*) – Rekomendacijų lygis;  
pTMS (ang. *rTMS*) – Pasikartojanti transkranijinė magnetinė stimuliacija;  
BS-SGSP (ang. *STEP-BD*) – Bipolinio sutrikimo sisteminė gydymo sustiprinimo programa;  
GAAI (ang. *TEAS*) – Gydymo metu atsirandanti afekto inversija;  
KNS (ang. *VNS*) – Klajoklinio nervo stimuliacija;  
PBPFD (ang. *WFSBP*) – Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija;  
YMIS (ang. *YMRS*) – Young'o manijos vertinimo skalė.

## IVADAS IR IŽANGINIS ŽODIS

Kaip ir kitas šios serijos gaires šias Praktines biologinio, daugiausia – farmakologinio, ūminės bipolinės depresijos gydymo rekomendacijas parengė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP*) Bipolinio sutrikimo gydymo rekomendacijų rengimo Darbo grupė. Šių Gairių rengimas nebuvo finansuotas jokios komercinės organizacijos.

Praktines gaires daugiausia rengė aktyviai jas praktikuojantys psichiatrai ir psichoterapeutai. Gairių rengimo Darbo grupės ekspertai buvo atrinkti remiantis jų specializacija ir siekiant padengti daugumą skirtingų kultūrų.

Be to, kai kurie bendraautoriai dalyvauja tyrimuose arba kitoje akademinėje veikloje, todėl yra tikimybė, kad, dalyvaudami tokio pobūdžio veikloje, jie gavo pajamas, susijusias su medikamentais, kurie yra aptariamai šiose gairėse.

Kai kurie šiose Gairėse nurodyti medikamentai gali būti prieinami ne visose šalyse ir gali skirtis patvirtintos dozės.

## IŽANGA

Manija laikoma būdingiausiu bipolinio sutrikimo simptomu, tačiau didžiosios depresijos epizodai ir depresijos simptomai yra reikšmingesnė našta bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams (Judd ir kt., 2002; Goodwin ir Jamison, 2007). Tradiciškai bipolinė depresija yra laikoma atsparesnė vaistams nei unipolinė depresija (Kupfer ir kt., 2000), su mažiau palankesniu atsaku į gydymą ir su gydymo metu atsirandančios afekto inversijos rizika (GAAI; Tohen ir kt., 2009). Tai kelia didžiulį iššūkį gydytojams, nes duomenys rodo, jog bipoliniu sutrikimu sergantys pacientai nuo susirgimo pradžios apie tris kartus daugiau laiko būna depresiškai palyginus su manijos arba hipomanijos būsenos, be to, ilgą laiką išlieka subkliniškai depresiški (Kupka ir kt., 2007). Net subsindrominė depresija pasižymi reikšmingu funkcijų sumažėjimu (Altshuler ir kt., 2006; Marangell ir kt., 2008) ir susijusi su padidėjusia atkryčio į didįjį afektinį epizodą rizika. Todėl sveikstantys, tačiau vis dar turintys rezidualinių

afektyvių simptomų, pacientai patiria didįjį afektinį epizodą tris kartus greičiau nei asimptomiški sveikstantys pacientai (Judd ir kt., 2008). Tai dar labiau įrodo, kad pagrindinis ir svarbus bipolinės depresijos gydymo tikslas – pilna remisija su visišku psichosocialinių funkcijų atsigavimu.

Tolimieji bipolinės depresijos gydymo tikslai – sumažinti savižudybės riziką ir išvengti vėlesnių epizodų. Iš visų psichikos sutrikimų, bipoliniai sutrikimai (tiek I, tiek II tipo) turi didžiausią savižudybės riziką (Rihmer, 2005).

## BIPOLINĖS DEPRESIJOS DIAGNOZĖ

Bipolinio sutrikimo didžiosios depresijos epizodo (DDE) diagnostikos kriterijai, tiek DSV-IV (Amerikos psichiatrų asociacija, 1994), tiek TLK-10 (Pasaulio Sveikatos Organizacija, 1992), nesiskiria nuo unipolinės depresijos DDE. Kai kurie simptomai, pvz., sunkumo jausmas galūnėse, hipersomnija arba padidėjęs apetitas buvo dažniau priskiriami bipolinei depresijai (Akiskal ir kt., 1983; Mitchell ir Malhi, 2004; Perlis ir kt., 2006; Goodwin ir Jamison, 2007). Kiti kintamieji, pavyzdžiui, ankstyva ligos pradžia arba šeiminė bipolinio sutrikimo istorija gali rodyti bipolinę eigą (Winokur ir kt., 1993), o kiti biologiniai kintamieji gali tik parodyti subtilius skirtumus (Yatham ir kt., 1997). Apžvelgus skirtingus simptomus dviejose didelėse unipoline ir bipoline depresija sergančių pacientų grupėse, Perlis ir kt. (2006) išskyrė aštuonis simptomus Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skalėje (MADVS) ir Hamiltono nerimo vertinimo skalėje: vidinė įtampa, pesimistinės mintys, mintys apie savižudybę ir baimė, kaip dažnesnius bipolinės depresijos simptomus, o ryškus liūdesys, sumažėjusi miego trukmė ir pažinimo bei keletas somatinių nerimo simptomų buvo vertinti kaip dažnesni unipolinės depresijos simptomai. Rekomenduojamas „tikimybės“ metodas unipolinei ir bipolinei depresijai atskirti asmeniui, patiriančiam DDE, kai nėra prieš tai aiškaus manijos, hipomanijos arba mišraus epizodo, kuris buvo pateiktas Tarptautinės bipolinio sutrikimo draugijos Bipolinės depresijos gydymo gairių Darbo grupės, apibendrina iki šiol turimus įrodymus (1 lentelė; Mitchell ir kt., 2008). Tačiau

1 lentelė. Siūlomas „tikimybini“ būdas atskirti didžiosios depresijos epizodą unipolės depresijos ir bipolinės depresijos metu (Mitchel ir kt. 2008).

Didesnė I tipo bipolinės depresijos diagnozės tikimybė, jei yra $\geq 5$ iš šių simptomų	Didesnė unipolinės depresijos diagnozės tikimybė, jei yra $\geq 5$ iš šių simptomų
<b>Simptomai ir psichinės būsenos ypatumai</b>	
Hipersomnija ir/arba padidėjęs dienos miegas	Pirminė nemiga/sutrumpėjęs miegas
Hiperfagija ir/arba padidėjęs svoris	Apetito ir/arba svorio kritimas
Kiti „atipiniai“ depresijos simptomai tokie, kaip sunkumo jausmas galūnėse	
Psichomotorinis slopinimas	Normalus ar padidėjęs aktyvumas
Psichozės simptomai ir/arba pataloginė kaltė	Somatiniai skundai
Nuotaikos labilumas/manijos simptomai	
<b>Ligos eiga</b>	
Ankstyva depresijos pradžia (<25 m.) <sup>a</sup>	Vėlyva depresijos pradžia (>25 m.)
	Ilgas dabartinio epizodo trukmė (>6 mėn.)
<b>Šeimos anamnezė</b>	
Šeimos anamnezėje yra bipolinis sutrikimas	Šeimos anamnezėje nėra bipolinio sutrikimo

<sup>a</sup>Konkrečių skaičių naudojimas turi būti patikrintas tolimesniais tyrimais ir svarstymais

kurio nors iš šių simptomų buvimas arba nebuvimas neturi įtakos diagnostiniam tikrumui kiekvienam atskiram atvejui. Be to, didelė dalis pacientų dešimtmečiais laikomų unipoliškai depresiškais galiausiai patiria hipomanijos, manijos arba mišrų epizodą (Angst, 2006).

Atidi pacientų, turinčių DDE apklausa apie buvusią maniją ir hipomaniją yra labai svarbi. Nors DDE bipolinis pobūdis yra akivaizdus, jei pacientas yra patyręs manijos epizodą, sveikatos specialistai paprastai yra mažiau atidūs išsiaiškinant patirtus spontaniškus hipomanijos ir „su gydymu susijusios“ patirtos hipomanijos epizodus. Daug dėmesio skiriama šeiminei bipolinio sutrikimo istorijai, ankstyvai ligos pradžia (Benazzi ir Akiskal, 2008), unipolinei didžiajai depresijai su sujaudinimu (Akiskal ir kt. 2005) ir kitiems neryškiems bipolinio spektro sutrikimų simptomams (Ghaemi ir kt., 2002).

Pacientai su galimo bipoliškumo požymiais depresijos epizodo metu yra ne tik ypač jautrūs afekto inversijai, bet gali būti labiau linkę į atsparumą antidepresantams (O'Donovan kt., 2008). Šiame tyrime beveik visi antidepresantams atsparūs depresija sergantys pacientai (ir tie, kurie linkę į savižudybę, skiriant antidepresantų monoterapiją) buvo tarp prebipoline depresija sergančių pacientų, palyginus su grynai unipoline depresija sergančiais pacientais. Panašius rezultatus paskelbė Woo ir kt. (2008).

Galimai nepakankamas gydymas antidepresantų monoterapija šiais atvejais gali sukelti tiek trumpalaikių, tiek ilgalaikių rezultatų pablogėjimą, įskaitant savižudišką elgesį kaip depresijos pablogėjimo pasekmę (Rihmer ir Akiskal, 2006). Atsižvelgiant į tai, nenuostabu, kad ypač nepilnamečiai, sergantys depresija yra pažeidžiamiausi „antidepresantų sukeltam“ savižudiškam elgesiui, nes ankstyva ligos pradžia yra vienas geriausių didžiosios depresijos bipoliškumo rodiklių.

Iki šiol buvo manoma, kad unipolinės depresijos gydymo įrodymus galima pritaikyti bipoliniam sindromui. Tai buvo grindžiama ūmine simptomatika, kuri yra beveik neatskirama. Tačiau nuo pirmojo šių Gairių leidimo 2002 m. (Grunze ir kt., 2002), žymiai padaugėjo turimų įrodymų dėl skirtingų vaistų bipolinei depresijai gydyti ir skirtumai buvo pateikti.

## METODAI

Pagrindinis dėmesys šiose Gairėse skiriamas farmakologiniam gydymui. Kiti patys geriausi fiziniai gydymo būdai ir psichoterapija bus trumpai apžvelgti, tačiau šių gydymo būdų įrodymais pagrįsta apžvalga yra už šio darbo taikymo srities. Nors autoriai žino, kad bipolinis sutrikimas yra nepastovi būseną, kurioje taip pat gali sutapti skirtingų nuotaikos polių simptomai (mišri manija ir mišri depresija), Gairės suskirstytos į klasikines kategorijas: ūminės bipolinės depresijos, ir manijos gydymo ir profilaktikos. Šiame straipsnyje daugiausia dėmesio skiriama suaugusiųjų bipolinės depresijos gydymui, nes, nepaisant aiškaus klinikinio poreikio (Leverich ir kt., 2007), deja, trūksta vaikų ir paauglių gydymo rezultatų įrodymų. Tiek dėl aiškių ir visuotinai pripažintų diagnostikos kriterijų trūkumo, tiek dėl kontroliuojamųjų gydymo įrodymų stokos šios Gairės nedengs mišrių depresinių būsenų. Nėra aiškaus sutarimo, kur eina skiriamoji linija tarp to, ką kai kurie autoriai konceptualizuoja kaip bipolinę mišrią depresinę būseną, o kiti – unipolinę ažiutuotą depresiją, ypač kai tai liečia pakilios nuotaikos ir motorinio aktyvumo svarbą

(Maj ir kt., 2003; Benazzi, 2004a, b; Akiskal ir kt., 2005; Benazzi ir Akiskal, 2006). Tačiau gydytojai turėtų žinoti, kad depresija sergantys pacientai, galimai turintys manijos simptomų, kelia skirtingą iššūkį (Goldberg ir kt., 2009b) ir kai kurie medikamentai, pvz., antidepresantai, manoma, reikalauja atsargumo (Goldberg ir kt., 2007).

Mes taip pat negalime išskirti įrodymų tarp bipolinės depresijos su (arba be) psichozės simptomais gydymo. Deja, nėra kontroliuojamųjų tyrimų, kuriais remiantis būtų galima apsispręsti dėl medikamentinio bipolinės depresijos su psichozė gydymo.

Duomenų paieškos ir apžvalgos, rekomendacijų teikimo metodai yra tie patys, kurie aprašyti *WFSBP* ūminės manijos gydymo gairėse (Grunze ir kt., 2009). Tiems skaitytojams, kurie nesusipažinę su Manijos gairėmis, mes apibendrinsime šiuos metodus kituose skirsniuose.

Duomenys, naudoti rengiant šias Rekomendacijas, paimti iš *MEDLINE* ir *EMBASE* duomenų bazių, Mokslinio tinklo (ang. *Web of Science (ISI)*) Mokslinio citavimo indekso (ang. *Science citation index*) (visi iki 2008 m. rugsėjo), svarbiausių pastarojo meto konferencijų. Siekiant užtikrinti duomenų visavertiskumą, mes taip pat atsižvelgėme į įvairias nacionalines ir tarptautines gydymo gaires, konsensuso pareiškimus ir išsamias apžvalgas (Zarin ir kt., 2002; Licht ir kt. 2003; konsultavomės su Karališkosios Australijos ir Naujosios Zelandijos Psichiatrų kolegijos Bipolinio sutrikimo klinikinės praktikos Gairių rengimo grupe, 2004; Nacionalinis bendradarbiavimo psichinės sveikatos centras, 2006; Yatham ir kt., 2006; Sartorius ir kt., 2007; Fountoulakis ir kt., 2008; Goodwin ir kt., 2008; Jon ir kt., 2008; Kasper ir kt., 2008; Nolen ir kt., 2008). Keletas papildomų tyrimų buvo rasta vadovėliuose. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) buvo patikrinta dėl nepaskelbtų tyrimų.

Metaanalizių rezultatai buvo naudojami kaip antrinis įrodymų šaltinis, jei nebuvo kontroliuojamųjų tyrimų arba tyrimų įrodymai buvo prieštaringi.

Metaanalizės dažnai sugrupuoja įvairius medikamentus į vieną grupę, nors pavieniai medikamentai gali būti gana skirtingo veikimo būdo. Be to, jos gali turėti metodinių trūkumų, kurių išvados mažiau patikimos nei originaliųjų tyrimų (Anderson, 2000; Bandelow ir kt., 2008). Yra keletas bipolinės depresijos metaanalizių (pvz., Gijsman ir kt., 2004), o rezultatai ir išvados gali būti skirtingi dėl metodologinių problemų (Fetter ir Askland, 2005; Ghaemi ir Goodwin, 2005; Hirschfeld ir kt., 2005). Metaanalizės gali padidinti silpnų duomenų reikšmę, pvz., lamotrigino atveju (Geddes ir kt., 2009).

Siekdami suvienodintos ir, šios Darbo grupės nuomone, tinkamos įrodymų klasifikacijos, mes pritaikėme tą pačią įrodymų ir rekomendacijų lygio hierarchiją, kuri neseniai buvo panaudota kitose *WFSBP* gairėse (Bandelow ir kt., 2008; Grunze ir kt. 2009) (2 lentelė). Priklausomai nuo teigiamų tyrimų skaičiaus ir neigiamų įrodymų nebuvimo ar buvimo, gali būti priskirtos įvairios veiksmingumo įrodymų kategorijos. Idealiu atveju turi būti įrodytas medikamento veiksmingumas dvigubai akluose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, siekiant rekomendacijos su dideliu pasitikėjimu (įrodymai lygis (I) A arba B, rekomendacijų lygis 1–3); tačiau, kaip ištirta vėliau, šie griežti kriterijai gali būti netinkami dėl patikimų bipolinės depresijos įrodymų trūkumo. Taip pat buvo skiriamas „įrodymų trūkumas“ (nėra tyrimų, įrodančių

# Gydymo rekomendacijos

## 2 lentelė. Įrodymų lygiai (IL) ir rekomendacijų lygiai (RL)

Įrodymų lygis	Aprašymas
<b>A</b>	<p><b>Kontroliuojamų tyrimų įrodymas</b></p> <p>remiasi:</p> <p>Dviem arba daugiau dvigubai aklais paralelinių grupių atsitiktinių imčių tyrimais (AIT), kurie parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijų atveju, pranašumą prieš „psichologinį placebo“ tyrimuose su tinkamu aklumu)</p> <p><i>arba</i></p> <p>Vienu ar daugiau teigiamu AIT, kuris parodė pranašumą arba veiksmingumą, lyginant su lyginamuoju standartiniu gydymu „trijų grupių“ placebo kontroliuojamose „ne mažesnio poveikio“ tyrimuose su gera tyrimo galia.</p> <p>Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas ne pranašesnis už placebo arba turi mažesnę poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebo arba parodė ne mažesnę poveikį nei lyginamasis standartinis gydymas.</p> <p>Tyrimai turi atitikti nustatytus metodologinius standartus. Sprendimas remiasi pirmiausiai veiksmingumo matu.</p>
<b>B</b>	<p><b>Kontroliuojamų tyrimų ribotas teigiamas įrodymas</b></p> <p>remiasi:</p> <p>Vienu arba daugiau AIT, kurie parodė pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“)</p> <p><i>arba</i></p> <p>Atsitiktiniu kontroliuojamu palyginimu su standartiniu gydymu be placebo kontrolės, bet su pakankama imtimi „ne mažesnio poveikio“ tyrimui</p> <p><i>arba</i></p> <p>Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebo arba turi mažesnę poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebo arba bent vienu atsitiktiniu kontroliuojamu palyginimu su standartiniu gydymu, kuris parodė ne mažesnę tiriamojo vaisto poveikį</p>
<b>C</b>	<p><b>Nekontroliuojamų tyrimų įrodymai arba klinikiniai atvejai, ekspertų nuomonės</b></p> <p><b>C1 Nekontroliuojami tyrimai</b></p> <p>remiasi:</p> <p>vienu arba daugiau natūralistinių atvirų tyrimų (ne mažiau kaip 5 įvertintais pacientais)</p> <p><i>arba</i></p> <p>palyginimu su rekomenduojamu vaistu, tačiau imtis nepakankama „nemažesnio poveikio“ tyrimui</p> <p><i>ir</i></p> <p>nėra negatyvių kontroliuojamų tyrimų.</p> <p><b>C2 Klinikiniai atvejai</b></p> <p>remiasi:</p> <p>vienu arba daugiau teigiamų klinikinių atvejų</p> <p><i>ir</i></p> <p>nėra negatyvių kontroliuojamų tyrimų.</p> <p><b>C3</b> Remiasi srities arba klinikinės patirties ekspertų nuomone</p>
<b>D</b>	<p><b>Prieštaringi rezultatai</b></p> <p>Teigiami AIT persveriami arba lygūs pagal skaičių su neigiamais tyrimais</p>
<b>E</b>	<p><b>Neigiamas įrodymas</b></p> <p>Dauguma AIT arba apžvalginių tyrimų parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebo (arba psichoterapijos studijų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“) arba turi mažesnę poveikį lyginant su lyginamuoju gydymu.</p>
<b>F</b>	<p><b>Stinga įrodymų</b></p> <p>Stinga tinkamų veiksmingumą ar neveiksmingumą įrodančių tyrimų.</p>
Rekomendacijų lygis (RL)	Remiasi
1	A lygio įrodymas ir geras rizikos ir naudos santykis
2	A lygio įrodymas ir vidutinis rizikos ir naudos santykis
3	B lygio įrodymas
4	C lygio įrodymas
5	D lygio įrodymas

veiksmingumą arba neveiksmingumą) ir „neigiami įrodymai“ (dauguma kontroliuojamųjų tyrimų nerodo pranašumo lyginant su placebo arba palyginamuoju vaistu). Kai trūksta įrodymų, vaistas su galimai teigiamu veikimo mechanizmu, vis dar pagrįstai gali būti skiriamas pacientui, kuris nereaguoja į standartinį gydymą. Rekomendacijos buvo sudarytos iš įrodymų lygio (IL) ir iš papildomų aspektų, pvz., saugumas, toleravimas ir galima sąveika. Rekomendacijų lygis nepilnai atspindi tai, kas suprantama kaip „veiksmingumas“. Klinikinį veiksmingumą sudaro veiksmingumas optimaliomis sąlygomis, saugumas, toleravimas ir gydymo laikymasis (Liebermanas ir kt., 2005). Kadangi mes neturime patikimų duomenų apie daugumos minėtų vaistų gydymo laikymąsi, bet koks pareiškimas dėl klinikinio veiksmingumo turi iš dalies remtis prielaidomis.

Rekomendacijų lygiai (RL) gali paprastai būti vertinami kaip etapai: 1 etapas būtų vaisto su RL 1 skyrimas. Jeigu toks gydymas nesėkmingas, idealiu atveju visi kiti 1 lygio variantai turėtų būti išbandyti prieš pereinant prie gydymo su RL 2, tada 3, 4 ir 5. Kai kuriais atvejais, pvz., RL 1 ir RL 2 derinys gali būti išbandytas vietoje dviejų RL 1 derinio, pvz., taktikos parinkimo atvejais. Bipolinės depresijos gydymo atveju pagrindiniai vaistai gali būti su žemu RL, pvz., 5, nes RL 1 ir 2 vaistų pasirinkimas yra gana ribotas ir kiekvienam pacientui turi būti skiriamas individualiai. Be to, nevienoda studijų kokybė gali iš esmės turėti įtakos IL ir iš jo kilusių RL ir net atrodyti prieštarą klinicinei patirčiai (žr. Valproatus).

Bendra problema, apžvelgiant tyrimus, yra tinkamos dozės parinkimas. Keleto vaistų, dozės ir atsako ryšys yra žinomas (ypač iš unipolinės depresijos tyrimų). Patvirtinti vaistai, kurie vartojami kaip vidiniai lyginamieji vaistai, trijų grupių tyrimuose gali būti skiriami mažomis dozėmis, nes rėmėjui nenaudinga, jei jie bus pranašesni už tiriamąjį vaistą. Šių nors ir kontroliuojamųjų įrodymų panaudojimas nepagrįstai gali nuteikti prieš patvirtintą vaistą, kaip tai galėjo būti dviejų „**EMBOLDEN**“ tyrimų atveju, vartojant paroksetiną (Young ir kt., 2008) ir litį (McElroy ir kt., 2008) atitinkamai, kaip lyginamąjį vaistą.

*WFSBP* gairių serija, įskaitant Bipolinio sutrikimo gydymo gaires, apžvelgia ūminio ir ilgalaikio gydymo klausimus atskirai. Gairės neatsižvelgia į ilgalaikį veiksmingumą skiriant trumpalaikį gydymą. Šis metodas gali būti tinkamas ūminėms medicininėms būsenoms gydyti, bet *WFSBP* Bipolinio sutrikimo Darbo grupė vis dar neišsiaiškino, ar „epizodinis“ gydymo metodas yra tikrai geriausias gydymo būdas sutrikimo, kuriam būdingi ilgalaikiai simptomai. Ši dilema akivaizdžiausia ličio atveju: ūminės fazės gydymo duomenys nėra patikimi aukštesniam nei IL „D“, tačiau, atsižvelgiant į ilgalaikį gydymą, įskaitant savižudybės riziką, litis būtų aiškiai patekęs į aukštesnę kategoriją (Müller-Oerlinghausen ir kt., 2006; Young ir Newham, 2006).

Mes neatsižvelgiame į tiesiogines ar netiesiogines gydymo išlaidas, nes šios labai skiriasi įvairiose sveikatos priežiūros sistemose. Be to, kai kurie iš vaistų, rekomenduojami šiose Gairėse, nepatvirtinti bipolinės depresijos gydymui, ypač jei jie buvo kuriami pastaruoju metu. Kadangi nacionalinių reguliavimo institucijų patvirtinimas taip pat priklauso nuo įvairių veiksnių, įskaitant rėmėjo komercinį susidomėjimą (arba jo nebuvimą), šios Gairės išimtinai remiasi turimais įrodymais, o ne rinkodaros leidimais.

Daugumos ūminės bipolinės depresijos AIT trukmė – 6–8 savaitės. Tik visai neseniai dvigubai akli tęstiniai laikotarpiai buvo įtraukti į protokolus. Todėl dėl santykinio duomenų trūkumo kliniškai svarbus poveikio palaikymo klausimas negali būti laikomas vienas pagrindinių veiksmingumo kriterijų, bet gali būti papildomu argumentu parenkant panašiai veiksmingą vaistą.

Kitas neišspręstas klausimas – tinkamos bipolinės depresijos vertinimo skalės pasirinkimas (Möller 2009). Anksčiau atliktuose tyrimuose paprastai buvo naudota Hamiltono depresijos vertinimo skalė (HAMD; Hamiltonas, 1967), arba jo 17 ir 21 klausimų versijos, naujausiuose tyrimuose renkama Montgomery-Asbergo depresijos vertinimo skalė (MADRS; Montgomery ir Asberg, 1979). Yra nežymių skirtumų tarp šių skalių ir atrodo, nė viena iš šių skalių tinkamai neįvertina dažniausius bipolinės nei unipolinės depresijos simptomus, tokius kaip, letargiją, nuotaikos labilumą ir psichomotorinius sutrikimus. Rečiau naudojamos skalės bipolinės depresijos tyrimuose yra Depresijos simptomų klausimynas (IDS, Rush ir kt., 1986), Beko depresijos klausimynas (BDI; Beck ir kt., 1961) ir Bech-Rafaelseno melancholijos skalė (MES) (Bech, 2002). Problema, kuri dažnai neįvertinama – turimų vertinimo skalių atitikimas unidimensiškumo kriterijams pagal atsako teorijos analizę (Licht ir kt., 2005). Iš vertinimo skalių tik MES atitinka šiuos kriterijus. Toks vertinimo skalių heterogeniškumas pirminėms baigtims gali turėti įtakos tyrimo rezultatams, pvz., kaip buvo pastebėta viename lamotrigino tyrime (Calabrese ir kt. 1999a). Reguliavimo institucijos gali reikalauti ateities tyrimuose naudoti specifiskesnes vertinimo skales kaip Bipolinės depresijos vertinimo skalę (Berk ir kt., 2007).

Darbo grupė žino šioms Gairėms būdingus ribotumus. Kai mes atsižvelgiame į neigiamus įrodymus, pasikliauname tokių įrodymų paskelbimu arba pristatymu, arba tyrimo rėmėjo noru teikti tokią informaciją. Todėl tokia informacija ne visada išsami ir tais atvejais, kai informacija ribota, tai gali šališkai paveikti vaisto veiksmingumo įrodymus. Tačiau tokia šališkumo galimybė buvo kiek įmanoma sumažinta, tikrinant [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), deja, to negalima pritaikyti tyrimams, atliktiems anksčiau, dar prieš šios svetainės sukūrimą. Kitas metodologinis ribotumas yra daugumos pavienių tyrimų, kuriais remiasi Gairės, rėmėjo šališkumas (Lexchin ir kt., 2003; Perlis ir kt., 2005; Heres ir kt., 2006; Lexchin ir Light, 2006). Be to, visos rekomendacijos teikia ekspertai, kurie gali stengtis būti kuo objektyvesniais, bet vis tiek gali būti paveikti savo individualių išankstinių nuostatų arba nuomonių už ar prieš vienokį ar kitokį pasirinkimą. Todėl nė viena rekomendacijų apžvalga ar Gairės savaime negali būti galutinis įrodymų šaltinis, tačiau jie turėtų nukreipti skaitytojus į originalias publikacijas ir kartu skatinti gilinti savo žinių bazę.

Pagrindinis bet kurių Gairių ribotumas yra įrodymų ribotumas. Tam tikra papildoma problema – taikyti placebo depresijos tyrimuose, o tie tyrimai, kurie buvo atlikti palyginti neseniai, linkę turėti aukštesnį atsako į placebo dažnį. Reikalingus išteklius tinkamai atlikti tyrimus turi tik farmacijos pramonė, kuri iki šiol buvo mažai suinteresuota tirti bipolinę depresiją. Be to, vienas svarbiausių klinikinį klausimų, į kurį negalima atsakyti patikimais įrodymais – ką daryti, kai bet koks pirmojo pasirinkimo vaistas yra neveiksmingas, kas atsitinka nemažos dalies atveju. Kai kurie tyrimai, pvz., Sisteminis

bipolinio sutrikimo gydymo sustiprinimo programa (STEP-BD; Sachs ir kt., 2003) bandė sukurti tokius algoritmus, tačiau rezultatai nėra galutiniai ir negali padengti didelę gydymo galimybių įvairovę (Nierenberg ir kt., 2006). Ypač trūksta sistemingų bipolinės depresijos tyrimų, kurie galėtų padėti gydytojui apsispręsti, kada keisti vaistus. Atsižvelgdama į kitų daugiau specifiskesnių įrodymų nebuvimą, Darbo grupė siūlo apsvarstyti keturių savaitių intervalus skirtingiems gydymo žingsniams. Su dabartiniu žinių lygiu mes galime pateikti tik Patariamąsias gaires, o ne griežtus algoritmus.

Kai Darbo grupės sekretorius, pirmininkas ir vicepirmininkai parengė šių Gairių pirmąjį variantą, jis buvo išsiųstas visiems 53 PBPDF bipolinio sutrikimo gydymo rengimo Darbo grupės nariams pastaboms ir papildymams, atsižvelgiant į specifinius gydymo savitumus jų šalyse. Antrasis variantas pataisytas, atsižvelgiant į atitinkamas rekomendacijas, buvo išsiųstas visiems Darbo grupės nariams ir papildomai visiems 63 nacionalinių draugijų-narių prezidentams galutiniam patvirtinimui.

### BIPOLINĖS DEPRESIJOS ŪMINĖS FAZĖS GYDYMAS

#### Apžvalga

Pradedant bipolinės depresijos gydymą, taikomi kai kurie bendrieji principai, kaip nurodyta Kanados gairėse (Yatham ir kt., 2006) ir jų naujausiame atnaujintame variante (Yatham ir kt., 2009):

- Įvertinti saugumą, funkcionavimą.
- Nustatyti gydymo pobūdį (stacionarinis, ambulatorinis).
- Atmesti medicininės priežastis.
- Nutraukti kofeino, alkoholio ir nelegalių medžiagų vartojimą.
- Apsvarstyti elgesio strategijas, ritmus, psichoedukaciją.

Kanados gairės kaip pagrindinę taisyklę taip pat rekomenduoja nutraukti antidepresantus; tačiau antidepresantų poveikis, gydant bipolinę depresiją, išlieka prieštaringas ir bus aptartas išsamiau susijusiame skyriuje. Kliniškai antidepresantų vartojimas ypač taikant kompleksinį gydymą vis dar plačiai paplitęs, galbūt, tai atspindi dabartinę kontroversiją, turimus ribotus duomenis (Vieta, 2008) ir praktiškos alternatyvos trūkumą (Ghaemi ir kt., 2006a).

Būtina atsižvelgti į ankstesnio depresijos gydymo savitumus, jei tokių buvo prieš pradėdant naują gydymą. Ankstesnis atsakas į vaistą yra vienas stipriausių gydymo sėkmės prognozės veiksnių. Be to, kai kurie vaistai gali būti atmesti dėl ankstesnio atsako nebuvimo arba tolerancijos problemų.

Ličio vartojimas remiasi senais nepatikimais klinikinių tyrimų įrodymais su nedidele imtimi ir išskirtiniu dizainu (Bhagwagar ir Goodwin, 2002). Naujausi kontroliuojamieji didelės imties tyrimai negalėjo įrodyti skirtumo tarp mažo ličio kiekio kraujo serume ir placebo (Young ir kt., 2008) (IL D, RL 5). Nepaisant to, paprastai rekomenduojama sergančiam bipoline depresija, kuris jau gydomas ličiu, padidinti dozę iki maksimalios toleruojamos dozės, bet tuo pačiu metu išlikti pasiektame terapiniame intervale. Ši rekomendacija netiesiogiai gauta iš tyrimo rezultatų post-hoc analizės

(Nemeroff ir kt., 2001), bet daugiausia remiasi klinicine patirtimi ir iš dalies yra „atsargaus laukimo“ variantas (IL C3, RL 4). Kita vertus, ši strategija iki tam tikro lygio paneigta neseniai atliktos analizės, kuri parodė, kad didelis ličio serumo kiekis yra susijęs su padidėjusiu bipolinės depresijos atkryčiu (Severus ir kt., 2009).

Maksimalus vieno medikamento privalumų panaudojimas sumažina kelių kartu vartojamų medikamentų šalutinių reiškinių galimybę ir padeda lengviau nustatyti šio medikamento veiksmingumą. Tik keli tyrimai nagrinėjo kompleksinės farmakoterapijos vaidmenį, kai gydymas monoterapija nesėkmingas. Remiantis vieno tokio tyrimo rezultatais, (van der Loos ir kt., 2009), lamotriginas gali būti skiriamas, kai ličio optimizavimas yra nesėkmingas (IL B, RL 3). Kiti variantai su žemesniu įrodymų lygiu apima atipinių antipsichotikų vartojimą su ličiu arba kitas strategijas.

Nuo ankstesnės šių Gairių versijos 2002 m., du atipiniai antipsichotikai pasirodė kaip nauja bipolinės depresijos gydymo galimybė. Pradinis negydytų pacientų bipolinės depresijos (tiek I, tiek II tipo bipolinio sutrikimo) gydymas gali būti kvetiapino monoterapija, o tai pagrindžiama didelės imties, daugiacentrių, placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų išvadomis (Calabrese ir kt., 2005; Thase ir kt., 2006; McElroy ir kt., 2008; Young ir kt., 2008) (IL, RL1), arba kvetiapino pridedimas prie esamo gydymo (IL C1, RL4) (Sokolski ir Denson, 2003; Suppes ir kt., 2007), vartojant tiek greito atpalaidavimo, tiek prailginto atpalaidavimo formas.

Olanzapinas (šiek tiek veiksmingas savaime) yra dar vienas variantas, ypač derinyje su fluoksetinu (OFD). Šis derinys buvo patvirtintas ir parduodamas kaip fiksuotos dozės tabletės JAV. Jo veiksmingumas įrodytas vienu placebo kontroliuojamuoju tyrimu (Tohen ir kt., 2003) ir vienu palyginimu su lamotriginu (Brown ir kt., 2006) (IL B, RL 3). Tačiau pastarojo tyrimo interpretacija yra sudėtinga, nes išlieka abejonių, ar lamotriginas gali būti laikomas kaip standartinis bipolinės depresijos lyginamasis vaistas.

Iš kitų nemedikamentinių gydymo metodų, ETT taip pat pagrįstas pasirinkimas (IL C1, RL4), ypač pacientams, sergantiems labai sunkia depresija, turintiems didelę savižudybės riziką, su katatoniniais simptomais arba psichoze (Valenti ir kt., 2007). ETT taip pat gali būti naudojama sunkiai depresijai gydyti nėštumo laikotarpiu. Pasikartojanti transkranialinė magnetinė stimuliacija (pTMS) (Nahas ir kt., 2003) ir klajoklio nervo stimuliacija (KNS) (Goodnick ir kt., 2001) iki šiol parodė tik nedidelę naudą (IL F).

Tam tikros psichoterapijos rūšys taip pat gali būti naudingos kaip papildomas gydymas prie farmakoterapijos (Vieta, 2005). Sisteminio bipolinio sutrikimo gydymo vertinimo programos rezultatai parodė, kad tarpasmeninė ir socialinių ritmų terapija, KET ir į šeimą orientuota terapija taip pat gali pagreitinti pasveikimą, kai taikomi kartu su farmakoterapija, gydant tiek I, tiek II tipo bipolinio sutrikimo depresijos epizodą (Miklowitz ir Otto, 2007; Miklowitz ir kt., 2007) (IL, RL 1).

Taigi, nėra pirmojo pasirinkimo bipolinei depresijai gydyti, kuris parodytų pagrįstus privalumus.

#### Antidepresantai

Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis. Antidepresantai dažnai vartojami bipolinei depresijai gydyti (Simon ir kt., 2004), bent jau kaip kompleksinio gydymo dalis, ir depresijos

sunkumas koreliuoja su antidepresantų vartojimu kaip kompleksinio gydymo dalimi (Goldberg ir kt., 2009a). Atviri tyrimai rodo, kad tai, kas yra veiksminga, gydant unipolinės depresijos ūminę fazę, labai tikėtina bus veiksminga ir bipolinei depresijai. Yra patikimų triciklių antidepresantų veiksmingumo įrodymų gydant unipolinę ir bipolinę depresiją, kurie gauti iš didelės imties retrospektyvios 2032 stacionariųjų pacientų, įtrauktų į tyrimą 1980-1992 m. Miuncheno universiteto Psichiatrijos klinikoje, analizės (Möller ir kt., 2001). Kai buvo palygintos reguliariai atliekamos klinikinės vertinimo skalės ir gydymo stacionare trukmė, nerasta skirtumų tarp unipoline ir bipoline depresija sergančių pacientų. Kiti atviri tyrimai taip pat rodo panašų antidepresantų veiksmingumą gydant unipoline ir bipoline depresija sergančius pacientus (Grunze, 2006).

Yra daugybė kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kurie remia kitų prieinamų antidepresantų veiksmingumą unipolinės depresijos simptomams gydyti (Sartorius ir kt., 2007). Tačiau tai tinka tik unipolinei depresijai gydyti. Bipoliškumas, deja, per pastaruosius du dešimtmečius buvo atmetimo kriterijus daugelio antidepresantų tyrimuose (Möller ir kt., 2006).

Neseniai buvo suabejota antidepresantų veiksmingumu gydant lengvesnes unipolinės depresijos formas, taip pat ir gydant paauglius. Depresijos sunkumas yra svarbus nustatant arba patikslinant antidepresantų poveikį (Kirsch ir kt., 2008, taip pat McAllister-Williams, 2008; Möller 2008). Bridge ir kt. vaikų tyrimas (Bridge ir kt., 2009) patvirtina šį teiginį, kaip ir lamotrigino metaanalizė (Geddes ir kt., 2009) (žr. sk. lamotriginas). Deja, daugumos antidepresantų tyrimų imtis yra per maža, kad būtų galima atskirai analizuoti atsaką priklausomai nuo depresijos sunkumo.

Antidepresantų, kaip vaistų grupės, antidepresinio poveikio bipolinei depresijai kontroliuojamųjų tyrimų įrodymai nėra galutiniai (Vieta, 2008). Turimi įrodymai išdėstyti žemiau, o susiję antidepresantų monoterapijos ir kompleksinio gydymo IJL ir RL pateikiami 3 lentelėje.

Keletas mažos imties kontroliuojamųjų tyrimų palaiko deprenilio (Mendlewicz ir Youdim, 1980), tranilcipromino (Himmelhoch ir kt., 1982; Nolen ir kt., 2007), imipramino ir fluoksetino (Cohn ir kt., 1989) vartojimą. Kartu su tyrimu, nagrinėjančiu olanzapino ir fluoksetino derinio poveikį (OFD) (Tohen ir kt., 2003), šie tyrimai, išskyrus Nolen ir kt. tyrimą (2007), taip pat buvo įtraukti į metaanalizę, kuri parodė teigiamą antidepresantų, kaip vaistų grupės poveikį bipolinei depresijai (Gijsman ir kt., 2004); tačiau šios metaanalizės (kuri skiria dėmesį trumpalaikiam poveikiui) išvados buvo kritikuojamos dėl ilgalaikio antidepresantų vartojimo žalos neatpažinimo (Fetter ir Askland, 2005; Ghaemi ir Goodwin, 2005; Hirschfeld ir kt., 2005). Ypatinga problema yra nedidelis skaičius bipolinės depresijos monoterapijos tyrimų. Tokie tyrimai gali būti neigiami, kai vertinami vieni, ir teigiami, kai vertinami kaip dalis, bandant apibendrinti visus turimus duomenis. Sutariama, kad įrodymų nepakanka ir tyrimų interpretacija atitinkamai turi mažiau ribotumą, nei tais atvejais, jei įrodymai būtų labai aiškūs.

Imipramino vartojimas nepalaikomas, atsižvelgiant į nesėkmingą kompleksinio gydymo su ličiu klinikinį tyrimą, kai ličio kiekis didelis, tačiau, esant mažesniai ličio kiekiui, imipraminas gali būti šiek tiek naudingas (Nemeroff ir kt., 2001). Bipolinės depresijos monoterapija paroksetinu nepasirodė

pranašesnė už placebą (McElroy ir kt., 2008), prieštaringi rezultatai gauti dviejuose placebu kontroliuojamuose kompleksinio gydymo su ličiu tyrimuose (Nemeroff ir kt., 2001; Sachs ir kt., 2007), kur viename tyrimo (Nemeroff ir kt., 2001) paroksetinas buvo pranašesnis už placebą pacientams, kuriems ličio koncentracija buvo mažesnė, ir galimai veiksmingas dviejuose kompleksinio gydymo lyginamuose tyrimuose (Young ir kt., 2000; Vieta ir kt., 2002). Bupropiono veiksmingumas panašus: riboti įrodymai iš mažos imties dvigubai aklų lyginamųjų tyrimų su dezimipraminu (Sachs ir kt., 1994) ir topiramatu (McIntyre ir kt., 2002), tačiau didesnės imties placebu kontroliuojamuose kombinuoto gydymo su nuotaikos stabilizatoriais tyrimuose jis neturėjo jokio papildomo poveikio (Sachs ir kt., 2007). Citalopramas pasirodė veiksmingas mažos imties lyginamajame tyrimo (Schaffer ir kt., 2006), tačiau lyginamojo vaisto pasirinkimas galiausiai padarė tyrimą neįtikinamu. Vienas didelės imties tyrimas pacientų subgrupėje parodė teigiamą poveikį, skiriant sertralina, bupropioną arba venlafaksiną papildomai, bet placebo, kaip palyginimo, nebuvimas reiškia, kad naudos dydis negali būti galutinai įvertintas (Post ir kt., 2003; Leverich ir kt., 2006).

Tikriausiai geriausi teigiami įrodymai yra tik skiriant fluoksetiną. Be mažesnės imties minėtų tyrimų fluoksetinas taip pat buvo veiksmingas placebu kontroliuojame Cohn ir kt. (1989) tyrimo. Vien šis tyrimas negali būti laikomas aukštu fluoksetino monoterapijos įvertinimu, nes 22 iš 89 pacientų šio tyrimo metu buvo taip pat gydomi ličiu, kuris, beje, neturėjo jokių veiksmingumo požymių monoterapijos tyrimo (McElroy ir kt., 2008). Patikimų įrodymų gauta iš kito tyrimo: fluoksetino derinys su olanzapinu buvo žymiai veiksmingesnis nei olanzapino monoterapija ir placebo tyrimo su pakankama gاليا (Tohen ir kt., 2003), ir išliko toks veiksmingas be gydymo metu atsirandančios padidėjusio afekto inversijos dažnio per 24 atviro tyrimo savaites (Corya ir kt., 2006). Be to, ūmiuoju laikotarpiu GAAI rizika į maniją ar hipomaniją nebuvo didesnė pacientams, gydytiems fluoksetino ir olanzapino deriniu, lyginant su placebo (Keck ir kt., 2005).

Du naujausi tyrimai, kurie tikriausiai turi sudėtingesnę metodologiją ir pakankamą tiriamųjų skaičių, nenustatė antidepresantų veiksmingumo bipolinei depresijai gydyti. Paroksetinas buvo vartojamas kaip vidinis lyginamasis vaistas tyrimo, skirtame įrodyti kvetiapino veiksmingumą bipolinei depresijai gydyti. Paroksetino monoterapija nebuvo pranašesnė už placebą po aštuonių savaičių, tik sumažino nerimo simptomus (McElroy ir kt., 2008). Viena iš kritinių šio tyrimo pastabų yra palyginti mažos paroksetino dozės (20 mg per dieną), kai kliniškai veiksmingos dozės unipolinei depresijai gydyti yra 30–40 mg/d. (Dunner ir Dunbar, 1992; Möller ir kt., 1993).

Paroksetinas (20–40 mg, vidutinė dozė – 30 mg) ir bupropionas (150–300 mg, vidutinė dozė – 300 mg) taip pat buvo tiriami kaip papildomi vaistai prie nuotaiką stabilizuojamųjų vaistų gydant I ir II tipo bipoline depresija sergančius pacientus. Šis tyrimas buvo STEP-BD programos dalis (Sachs ir kt., 2003). Pagrindine baigtimi, t. y. patvaria remisija, kuri apibrėžiama ne mažiau kaip aštuonios iš eilės eutimijos savaitės (ne daugiau nei su dviem depresijos arba su dviem manijos simptomais), lītis arba valproatai + placebo ir lītis arba valproatai + antidepresantas statistiškai

# Gydymo rekomendacijos

3 lentelė. Ūminės I tipo bipolinės depresijos farmakologinių ir fizinių gydymo metodu įrodymų lygis (IL) ir rekomendacijų lygis (RG) (abėcėlės tvarka kiekvienam įrodymų lygiui)

Medikamentas	Įrodymų lygis (IL)	Rekomendacijų lygis (RL)	Kritiniai komentarai ir nuorodos	Dozės ribos ir maksimalios dozės, naudojamos tyrimuose
<b>Monoterapija</b>				
Kvetiapinas	A	1	(Young ir kt. 2008; McElroy ir kt. 2008; Suppes 2008; Thase ir kt. 2006; Calabrese ir kt. 2005)	300-600 mg
Fluoksetinas <sup>1</sup>	B	3	(Cohn ir kt. 1989; Tohen ir kt. 2003) GAAI dažnis nepadidėjęs taikant kartu su antimaniakiniu vaistu, bet neiškus monoterapijos atveju	20-50 mg
Lamotriginas	B	3	(Calabrese ir kt. 2008; Brown ir kt. 2008; Geddes ir kt. 2009; Frye ir kt. 2000; van der Loos ir kt. 2009)	50-200 mg
Olanzapinas	B	3	(Tohen ir kt. 2003)	5-20 mg
Valproatai	B	3	(Davis ir kt. 2005; Ghaemi ir kt. 2007; Sachs ir kt. 2002)	Serumo koncentracija 70-90 mg/l
Karbamazepinas	D	5	(Ballenger 1988; Small 1990; Zhang ir kt. 2007)	600-1200 mg (serumo koncentracija 4-15 mg/l)
Litis	D <sup>2</sup>	5	(Young ir kt. 2008; Zornberg ir Pope 1993)	600-1200 mg (serumo koncentracija 0,8-1,3 mEq/l. Neigiame tyrimė, vidutinė koncentracija buvo 0,61 mEq/l
Paroksetinas	E <sup>3</sup>	-	(McElroy ir kt. 2008)	20 mg
Aripiprazolis	E	-	(Thase ir kt. 2008)	15-30 mg
Ziprazidonas	E	-	(Sachs ir kt. 2009)	80-160 mg
<b>Kombinuotas gydymas ar augmentuotas gydymas</b>				
OFD	B	3	(Tohen ir kt. 2003; Brown ir kt. 2006)	6-12 mg olanzapino ir 25-50 mg fluoksetino
Lamotriginas + litis	B	3	(Van der Loos ir kt. 2009)	Lamotriginas: iki 200 mg/d
Modafinilas + skiriamas gydymas	B	3	(Frye ir kt. 2007)	Modafinilas: 100-200 mg
N-acetilcisteinas + litis ar valproatai	B	3	(Berk ir kt. 2008).	N-acetilcisteinas: 2 g
LLKP + karbamazepinas	B	3	(Zhang ir kt. 2007)	LLKP: 36 g/d
Sertralinas + litis ar valproatai	C1	4	(Leverich ir kt. 2006)	Sertralinas: 50- 200 mg
Tranilciprominas + skiriamas gydymas	C1	4	(Himmelhoch ir kt. 1991; Nolen ir kt. 2007)	Tranilciprominas iki 100 mg
Venlafaksinas + litis ar valproatai	C1	4	(Post ir kt. 2006; Vieta ir kt. 2002) ir įrodymai iš II tipo bipolinio sutrikimo tyrimų (Amsterdam 1998; Amsterdam ir Garcia-Espana 2000); gali padidinti GAAI riziką, gydant I tipo bipolinių sutrikimą	Venlafaksinas iki 375 mg/d
L-tiroksinas + skiriamas gydymas	C1	4	(Bauer ir kt. 1998; Bauer ir kt. 2005)	L-Tiroksinas: iki 450 mkg
Topiramatas + litis ar valproatai	C1	4	(McIntyre ir kt. 2002)	Topiramatas: 50-300 mg
Zonisamidas + litis ar valproatai	C1	4	(McElroy ir kt. 2005; Baldassano ir kt. 2004; Wilson ir Findling 2007; Ghaemi ir kt. 2006b)	Zonisamidas: 100-500 mg
Imipraminas + litis	D	5	(Nemeroff ir kt. 2001; Cohn ir kt. 1989; Silverstone 2001)	Imipraminas: 50-150 mg
Inozitolis + litis ar valproatai	D	5	(Evens ir kt. 2006; Nierenberg ir kt. 2006)	Inozitolis: iki 22 g
Omega 3 riebalų rūgštis + litis ar valproatai	D	5	(Frangou ir kt. 2006; Keck ir kt. 2006)	EPA: 1-8 g
Paroksetinas + litis ar valproatai	D	5	(Nemeroff ir kt. 2001; Sachs ir kt. 2007; Vieta ir kt. 2002; Young ir kt. 2000)	Paroksetinas: 20-50 mg (Nemeroff ir kt. 2001)
Bupropionas + litis ar valproatai	D	5	(McIntyre ir kt. 2002; Sachs ir kt. 1994; Sachs ir kt. 2007; Leverich ir kt. 2006)	Bupropionas: 100-450 mg
Gabapentinas + skiriamas gydymas	D	5	(Frye ir kt. 2000; Carta ir kt. 2003)	Gabapentinas: iki 4800 mg
<b>Fiziniai gydymo metodai</b>				
Miego deprivacija + skiriamas gydymas	C1	4	(Riemann ir kt. 2002; Wu ir kt. 2009)	
ETT + skiriamas gydymas	C1	4	(Silverstone ir Silverstone 2004)	
pTMS + skiriamas gydymas	E	-	(Nahas ir kt. 2003)	
KNS + skiriamas gydymas	F	-	(Rush ir kt. 2000; Daban ir kt. 2008)	

<sup>1</sup>Kai olanzapino monoterapija laikoma placebo Tohen ir kt. tyrimė (2003 m.).

<sup>2</sup>"D" įvertinimas, daugiausia remiasi Young ir kt. tyrimu (2008), kur ličio koncentracija plazmoje buvo santykinai nedidelė. Jau esamo gydymo ličiu atveju, antidepresinis poveikis gali būti pasiektas didinant dozę iki didelės koncentracijos plazmoje (Nemeroff ir kt. 2001) (IL B, RL 3).

<sup>3</sup>Altshuler ir kt. tyrimė (2009) paroksetinas buvo naudojamas potencialiai mažiau veiksminga doze 20 mg / parą



reikšmingai nesiskyrė. Nors pasirinktas kriterijus gali būti labai reikšmingas kliniškai, yra neaišku, kokio jis gali būti jautrumo, ir tai sunkina šio tyrimo ir tyrimų su „klasikine“ baigtimi, pvz., tam tikros depresijos vertinimo skalės balų sumažėjimu palyginimą. Be to, leidimas papildomai skirti antipsichotikus ir psichoterapiją, kuriuos gavo dauguma pacientų, galėjo sumažinti galimybę išaiškinti papildomą antidepresinio gydymo poveikį. Atsitiktinės atrankos metu pacientai jau buvo gydomi STEP-BD ribose vidutiniškai apie pusę metų ir turbūt nemažai pacientų galėjo nebūti atsako į kitus antidepresantus prieš atsitiktinę atranką. Beje, nežinomas skaičius pacientų šiame tyrime ir toliau vartojo savo ankstesnį antidepresantą per pirmąsias dvi dvigubai aklos antidepresanto ar placebo gydymo fazės savaites (nebuvo laikotarpio, kai pacientai negavo vaistų). Todėl STEP-BD tyrimo dizainas neleidžia daryti tvirtas išvadas apie antidepresantus, bipolinei depresijai gydyti.

Kokias išvadas galime padaryti iš šių naujausių tyrimų? Mes galime teigti, kad vien paroksetinas (20 mg/d) (McElroy ir kt., 2008) veiksmingumo kontroliuojamame bipolinės depresijos tyrime neįrodė. Paroksetino (20–40 mg/d.) ir ar bupropiono (150–300 mg/d.) skyrimas papildomai su nuotaikos stabilizatoriais (Sachs ir kt., 2007), taip pat neįrodė veiksmingumo, tačiau yra keletas metodologinių pastabų. Įdomiausia tai, kad paroksetinas ir bupropionas 12 - kos naujesnių antidepresantų gydymo, esant unipolinei depresijai, metaanalizėje (Cipriani ir kt., 2009) priklauso silpnųjų antidepresantų grupei. Šios analizės duomenimis, escitalopramas, venlafaksinas, sertralinas ir mirtazapinas yra tarpusavyje stipriausio veikimo, o kitos analizės duomenimis, vėl venlafaksinas ir escitalopramas, taip pat klomipraminas, buvo veiksmingesni už kitus antidepresantus (Montgomery ir kt., 2007). Deja, nė vienas iš jų nebuvo išbandytas bipolinei depresijai gydyti placebo kontroliuojamo dizaino tyrimu. Venlafaksino ir sertralino veiksmingumo duomenų, gydant bipolinį sutrikimą, yra mažiau (Post ir kt., 2006). Tačiau, atsižvelgiant į daugybę įvairių depresijos pasireiškimų, būtų naivu manyti, jog kiekvienas pateiktas antidepresantas panašiai veiksmingas visoms būklėms gydyti (Ayuso-Gutierrez, 2005). Todėl būtų tikslinga apžvelgti antidepresantus ne kaip vaistų grupę, bet kaip atskirus medikamentus (ir jų dozes), kai daromi pareiškimai apie jų veiksmingumą ir bipolinių pacientų GAAI dažnį.

Įrodymai dėl elgesio taktikos, kai ūminės fazės gydymas antidepresantu yra veiksmingas, taip pat prieštaringi. Keletas stebėsenos tyrimų, kurie sieja didesnę nuotaikos nestabilumą su ilgalaikiu antidepresantų vartojimu, gali būti neobjektyvūs dėl to, kad yra didesnė tikimybė, jog sunkiai sergantys pacientai bus gydomi antidepresantais (Goldberg ir kt., 2009a). Atviri (Altshuler ir kt., 2003a) ir kontroliuojami (Altshuler ir kt., 2009) duomenys iš Stanley fondo Bipolinio tinklo (SFBT, angl. *Stanley Foundation Bipolar Network, SFBN*) palaikytų antidepresanto pratęsimą kai kuriems pacientams. Abiejuose tyrimuose depresijos atkryčio rizika atrodo žymiai mažesnė pacientams, tęsiantiems AD vartojimą palyginus su pacientais, kurie nutraukė AD vartojimą po remisijos, be statistiškai reikšmingo skirtumo dėl manijos epizodo proveržio. Metaanalizė, paskelbta prieš SFBT kontroliuojamąjį tyrimą, negalėjo nustatyti AD pratęsimo naudos (Ghaemi ir kt., 2008b), tačiau dauguma anksčiau atliktų triciklio imipramino tyrimų ir

net trumpalaikiai duomenys rodo didesnę nuotaikos inversijos riziką, skiriant triciklius antidepresantus. Remiantis tik į tyrimais, kur imipraminas buvo skiriamas su ličiu, papildomos GAAI rizikos nebuvo nepastebėta. Taigi, gali būti labai svarbu įvertinti individualią paciento ligos istoriją ir nustatyti, ar jam yra padidėjusi GAAI rizika, ar jis anksčiau gerai toleravo į antidepresantus.

*Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.* Saugumo ir šalutinio poveikio atžvilgiu naujesnės kartos antidepresantai, manoma, yra geriau toleruojami ir mažiau toksiški perdozavus (Lader, 1996; Barbey ir Roose, 1998; Frey ir kt., 2000; Peretti ir kt., 2000; taip pat Sartorius ir kt., 2007). Reikia pridurti, kad vis dėlto „Cochrane“ bibliotekos metaanalizė nustatė tik tendenciją, o ne didelį SSRI privalumą prieš TCA, kai buvo apžvelgtas unipolinių pacientų gydymo nutraukimo dažnis (Barbui ir kt. 2000). Gydymo laikymasis dažnai yra labai svarbus klausimas, ypač bipoliniams pacientams (Colom ir kt., 2000), todėl net geresnio toleravimo tendencija gali sudaryti palankias sąlygas naujos kartos antidepresantų vartojimui, jei kiti veiksmingumo kriterijai tam neprieštarautų.

FDA paskelbė įspėjimą dėl antidepresantų vartojimo ypač vaikų ir paauglių, taip pat ir visų amžiaus grupių tarpe (FDA Visuomenės sveikatos patarimai, 2004). Tai siejama su duomenimis, kurie rodo galimą ryšį tarp polinkio į savižudiškumą (svarstymus ir elgesį, bet ne pavykusią savižudybę) ir antidepresantų vartojimo. Tiek išsamesnė turimų duomenų apžvalga (Moller ir kt., 2008) tiek naujesni didesnės imties tyrimai, atrodo, nepalaiko ši teiginį (Simon ir kt., 2006) ir kaip tik savižudybių dažnis padidėjo tarp paauglių, nutraukusių antidepresantų vartojimą (Gibbons ir kt., 2007). Svarbu bipolinių pacientų atžvilgiu tai, kad didelės STEP-BD programos duomenys nerodo jokio padidėjusio polinkio į savižudybę gydant antidepresantais (Bauer ir kt., 2006).

*Gydymo metu atsirandanti afekto inversija (GAAI).* Šiame skyriuje pateikiama keletas bendrųjų minčių apie antidepresantų sąsają su GAAI, tačiau įvardyti riziką ir naudą kiekvienam pacientui išlieka labai svarbia klinicine užduotimi. Viena vertus, manijos epizodai gali kelti didelę naštą pacientui, jo profesinei veiklai ir šeiminiam gyvenimui. Kita vertus, nepakankamas depresijos gydymas gali labai sumažinti pacientų funkcinį pajėgumą ir padidinti savižudybės riziką.

Taigi, tiesioginis depresijos perėjimas į hipomaniją, maniją be simptomų („inversija“) buvo esminis apibrėžimas „folie a double forme“ pasiūlytas Baillargerio 1854 m. Paryžiuje. Inversija buvo aiškinama kaip reakcija į buvusią depresiją, pabrėžiant, kad inversija yra bipolinės eigos dalis (Pichot, 1995), dar gerokai iki pirmajam antidepresantui patekiant į rinką. Nuotaikos nestabilumas yra pagrindinis bipolinių sutrikimų požymis. Pavyzdžiui, yra įrodymų, kad antidepresantų nutraukimas taip pat gali sukelti manijos epizodą (Andrade, 2004).

Kur kas daugiau problemų yra aiškiai susijusių su antidepresantų įtraukimu į gydymo planą. Neseniai atlikta sisteminė apžvalga (Visser ir Van der Mast, 2005) nenustatė aiškaus ryšio tarp antidepresantų vartojimo ir afekto inversijos, o stebėsenos tyrimų rezultatai ir retrospektyviųjų tyrimų pranešimai skiriasi (Leverich ir kt., 2006; Karlsonas ir kt., 2007; Truman ir kt., 2007). Iš dalies tai gali būti dėl to, kad iki šiol nėra inversijos kriterijų, ypač laiko kriterijus (kaip ilgai po gydymo pradžios, nutraukimo afekto inversija laikoma

susijusia su gydymu) išlieka neaiškus ir skiriasi tarp tyrimų. Tik neseniai ISBD Darbo grupė pasiūlė inversijos apibrėžimą, nepriklausomai nuo jos santykio su gydymu. Taigi, šį apibrėžimą reikia patikrinti būsimuosiuose tyrimuose: inversijos (t. y. priešingo nuotaikos poliaus epizodo pasireiškimas tiesiogiai po stebimo epizodo) laiko kriterijus yra iki aštuonių savaičių po remisijos (Tohen ir kt., 2009). Savaiminis GAAI apibrėžimas išlieka kontraversiškas, nes dauguma tyrimų kelia aukštas ribas, pavyzdžiui, pilno manijos sindromo kriterijaus būtinybę ir kliniškai reikšmingi, tačiau žemesnės ribos atvejai daugelyje tyrimų nenagrinėjami.

Du nauji tyrimai labai nuodugniai nagrinėjo šias ir kitas metodologines problemas, kai buvo svarstoma, ar inversija sukelta gydymo, ar yra natūrali ligos eiga (Grunze, 2008b; Licht ir kt., 2008). Panašūs argumentai taip pat buvo išdėstyti Angst ir Gamma (2002). Be to, tik inversijos atvejų paskelbimas gali lemti publikacijos šališkumą. Taip pat visi tyrimai, pažymintys inversijas, ne tik turi vienodą inversijos apibrėžimą, bet apskaičiuoja ir inversijos dažnį ketinimo gydyti (intent-to-treat) pagrindu, įskaitant pacientus, nereaguojančius į gydymą analizės metu. Darant prielaidą, kad antidepresantai yra veiksmingi bent pogrupei pacientų, tai aiškiai teikia pirmenybę placebą vartojusiems pacientams, nes tik tiems pacientams, kurie reagavo į gydymą, gali išsivystyti inversija, o ne pacientams, kuriems išliko depresiški. Galiausiai, placebo gydyti pacientai gali pasitraukti iš tyrimo anksčiau dėl neveiksmingumo ir tokiu būdu turi trumpesnę stebėjimo laikotarpį ir mažesnę galimybę išsivystyti inversijai kaip natūraliai bipolinio sutrikimo eigai.

Natūrali inversijos į maniją rizika sveikimo nuo bipolinės depresijos laikotarpiu įvertinama nuo 4 iki 8 proc. (Bunney ir kt., 1972; Angst, 1985), o nuotaiką stabilizuojamųjų vaistų monoterapija rodo panašų inversijos dažnį arba profilaktinio poveikio galimybę, ypač litis (Calabrese ir kt., 1999b). Sergantieji I tipo bipoline yra labiau linkę į inversiją ir manijos, hipomanijos būseną nei sergantieji II tipo bipoline depresija (Bond ir kt., 2008). Tačiau monoterapija kai kuriais antidepresantais, ypač tricikliais, be kartu skiriamo nuotaiką stabilizuojamojo vaisto gali būti susijusi su padidėjusiu GAAI dažniu (Lewis ir Winokur, 1982; Wehr ir Goodwin, 1987), nors priežastinį ryšį neįmanoma nustatyti stebėsenos tyrimuose. Kai vartojami naujesni antidepresantai, inversijos rizika gali ne daug skirtis nuo natūralios inversijos rizikos (Peet, 1994). Naujesni tyrimai (Sachs ir kt., 2007; McElroy ir kt., 2008) nerado padidėjusio paroksetino monoterapijos arba paroksetino arba bupropiono derinio su nuotaiką stabilizuojamuoju vaistu inversijos dažnio. TCA inversijos rizika taip pat gali būti pakankamai kontroliuojama pridėjus antimaniakinį vaistą (Boerlin ir kt., 1998), nors tai negali visiškai pašalinti GAAI rizikos (Quitkin ir kt., 1981; Bottlender ir kt., 1998). Tačiau turimi duomenys rodo mažą GAAI riziką, kai antidepresantas skiriamas derinyje su antimaniakiniu vaistu (Grunze, 2008a). GAAI gali atsirasti ypač tada, kai yra manijos simptomų (Goldberg ir kt., 2007). Manijos simptomai, ypač padidėjęs motorinis aktyvumas, kalba, kalbos ir mąstymo sutrikimai depresijos metu parodė prognostiškai didesnę antidepresanto GAAI riziką (Frye ir kt., 2009).

**Rekomendacijos.** Beveik neįmanoma rekomenduoti antidepresantus, kaip vaistų grupę, atsižvelgiant į medikamentų įvairovę, jų dozavimą, baigtis ir tyrimo kokybę. Be to, daug

duomenų gauta iš kompleksinio gydymo su antimaniakiniu vaistu, ir sudėtinga prognozuoti konkretaus vaisto poveikį, stiprus poveikis nestebėtas monoterapijoje. Pagrindinės antidepresantų indikacijos bipolinei depresijai gydyti pagrįstos unipolinės depresijos duomenų pritaikymu, atsižvelgiant į įrodytą bipolinės ir unipolinės depresijos biologinės kilmės skirtumų nebuvimą. Ateityje tai gali pasikeisti dėl duomenų apie biologinius skirtumus, pvz., BDNF-serumo koncentracija (Fernandes ir kt., 2009). Darbo grupė žino, kad antidepresantų rūšiavimas, pateikiamas 3 lentelėje, turi daug apribojimų, todėl turėtų būti tik preliminarium vadovu skaitytojui. Kalbant apie GAAI į maniją dėl antidepresantų vartojimo, visi didelės imties tyrimai rodo, kad ši rizika yra gana maža, bent jau kai kartu skiriamas nuotaiką stabilizuojamasis medikamentas ir atrodo yra mažesnė II tipo bipoliniams pacientams nei I tipo bipoliniams pacientams (Bond ir kt., 2008). Kaip minėta, yra įrodymų, kad tais atvejais, kai antidepresantas skiriamas kartu su nuotaikos stabilizatoriumi, nenustatyta padidėjusios GAAI rizikos pilnos sindrominės inversijos prasme.

### Litis

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Yra labai mažai įrodymų, kad litis gali būti veiksmingesnis bipolinei nei unipolinei depresijai gydyti (Goodwin ir kt., 1972; Baronas ir kt., 1975). Aštuoni iš devynių mažos imties dvigubai aklių tyrimų, lyginant su placebo, rodo, kad litis yra veiksmingesnis už placebo gydant bipolinę depresiją (Zornberg ir Pope, 1993). Tačiau dauguma šių tyrimų metodologiškai abejotini (Grunze, 2003) ir neseniai nepavyko įrodyti aiškaus ličio veiksmingumo metodologiškai pažangiausiuose bipolinės depresijos tyrimuose (Young ir kt., 2008). Šiame kvetiapino veiksmingumo prieš placebo tyrime litis buvo lyginamasis vaistas. Tyrimo pabaigoje (8 savaitė) buvo pastebėta tik nereikšminga ličio ir placebo skirtumo tendencija. Tačiau ličio plazmos koncentracija šiame tyrime buvo gana žema (vidutiniškai – 0,61 mEq/l). Be to, ličio antidepresinis poveikis pasireiškia po 6–8 savaičių, o tai yra lėčiau nei nustatyta kitoms antidepresinėms intervencijoms (Zornberg ir Pope, 1993). Tai gali paaiškinti ir ličio nesėkmę Young ir kt. tyrime, nes ten pastebėta nereikšmingą ličio ir placebo skirtumo tendencija tik tyrimo pabaigoje, t.y. aštuntą savaitę. Belieka tik spėlioti, ar reikšmingų rezultatų galima būtų pasiekti aukštesne ličio koncentracija ir (arba) ilgesne tyrimo trukme.

Antidepresinio ličio monoterapijos poveikio stiprumas palyginus su kitais vaistais, taip pat išlieka neaiškus. Penki gana mažos imties dvigubai akli tyrimai buvo apžvelgti (Adli ir kt., 1998). Konkrečiai mes nežinome paskelbtų kontroliuojamųjų antidepresinio ličio ir naujos kartos antidepresantų poveikio palyginimo pagal visus parametrus tyrimų, bipolinių pacientų tarpe. Anksčiau minėtas Young ir kt. (2008) tyrimas nebuvo pakankamai galingas, kad palygintų ličio ir kvetiapino poveikį ir mes nežinojome, ar yra analizė po tyrimo.

Litis dažnai vartojamas rezistentinei unipolinei depresijai gydyti (Crossley ir Bauer, 2007). Tačiau duomenų dėl ličio poveikio, gydant bipolinę depresiją, yra mažai (Altshuler ir kt., 2003b). Kai kurių antidepresantų veiksmingumas, kai jie skiriami kartu su ličiu, gali būti didesnis nei monoterapijos (Gyulai ir kt., 2003; taip pat žr. sk. Valproatai).

**Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.** Panašiai į jo vartojimą gydant ūminę maniją, ličio naudingumo gydant

ūminę bipolinę depresiją gali būti apribotas dėl lėto poveikio pasireiškimo ir reguliarių plazmos koncentracijos patikrų, siekiant išvengti toksinio poveikio, taip pat dėl šalutinio poveikio ir kontraindikacijų (Fountoulakis ir kt., 2008). Nors nėra absoliučių nekontraindikacijų, litis retai tinka tam tikroms ligoms, kurios turėtų būti atmetos prieš pradėdant gydymą, pvz., inkstų funkcijos sutrikimas arba skydliaukės disfunkcija. Tokiais atvejais reguliarios medicininės patikros yra būtinos. Šie trūkumai buvo nagrinėjami plačiau vadovėliuose (Goodwin ir Jamison, 2007) ir apžvalgose (McIntyre ir kt., 2001). Lėtesnė ličio veikimo pradžia, palyginus su tiriamuoju vaistu, buvo, manoma, lemiamas prastesnio rezultato veiksnys (Young ir kt., 2008) tyrime.

Litis turi ribotą slopinamąjį poveikį, nors iš tiesų tai gali būti pageidautina pacientams, sergantiems sunkia depresija ir turintiems savižudiškų ketinimų. Antisuicidinis ličio poveikis buvo pastebėtas naujoje sisteminėje apžvalgoje (Baldessarini ir kt., 2003; Baldessarini ir kt., 2006; Müller-Oerlinghausen ir kt., 2006), tačiau spėjamas antisuicidinis ličio poveikis, manoma, ne greitas, o pasireiškia palaiapsniui.

**Rekomendacija.** Remiantis turimais tyrimais, ličio monoterapija patenka į ūminio antidepresinio veiksmingumo I L „D“, o RL yra „5“. Teigiamas įspūdis iš individualiai mažiau įtikinamų tyrimų šiuo metu prieštarauja gerai atliktam, neigiamam, didelės imties atsitiktinės atrankos tyrimui (Young ir kt., 2008). Jei ūminės fazės gydymo pradžioje svarstoma dėl palaikomojo gydymo ir (ar) savižudybės rizika yra papildomas veiksnys, ličio vartojimas vis dėlto turėtų būti apsvarstytas kaip derinio dalis arba augmentacinio gydymo dalis (žr. Metodų skyrius).

### **Valproatai**

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Šios Gairės vartoja terminą „valproatai“ kaip bendrą skirtingų išbandytų, gydant bipolinį sutrikimą, preparatų, tokių kaip, valproinės rūgšties, natrio valproato, divalproato, natrio semivalproato ir valpromido pavadinimą. Farmakokinetikos ir farmakodinamikos požiūriu tik valproinė rūgštis galiausiai pasiekia ir prasiskverbia per hematoencefalinį barjerą. Nors toleravimas yra geresnis, skiriant prailginto atpalaidavimo formas, toks toleravimo skirtumas nepateisina skirtingų valproinės rūgšties derivatų skyrimo kartu.

Iš pradžių atviras Lambert tyrimas parodė atsaką tik 24 proc. iš 103 depresija sergančių pacientų (Lambert, 1984). Šis 24 proc. atsako dažnis tikriausiai nesiskiria nuo numatomo placebo atsako. Visai neseniai, bet ribotai, pateikti įrodymai už ūminį antidepresinį valproatų poveikį. Trys iš keturių mažos imties, tačiau placebo kontroliuojamųjų tyrimų įrodė valproatų pranašumą prieš placebo (Davis ir kt., 2005; Ghaemi ir kt., 2007; Muzina ir kt., 2008), ketvirtas įrodė aiškia tendenciją, nors dėl nepakankamos galios trūko reikšmingumo (Sachs ir kt., 2002 m.). Tiriamųjų skaičiai šiuose tyrimuose buvo maži, didžiausiam tyrimo dalyvavo 54 pacientai (Muzina ir kt., 2008). Deja, tik du tyrimai iš keturių buvo pilnai paskelbti, taigi, neskelbtų tyrimų metodologinį tikslumą sudėtinga įvertinti (Sachs ir kt., 2002; Muzina ir kt., 2008).

Daugiau netiesioginių įrodymų yra iš palaikomojo gydymo tyrimo, kurio metu buvo lyginamas valproatas, litis ir placebo vienerių metų laikotarpyje (Bowden ir kt., 2000). Tai vienintelis iki šiol palaikomojo gydymo tyrimas, kuriame buvo

leista gydyti depresijos proveržį antidepresantais (sertraliniu arba paroksetinu). Valproatai arba litis ir selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI) parodė ilgesnį laiką tyrimo vaistų nutraukimo dėl depresijos palyginus su placebo + SSRI. Mažiau pacientų nutraukė gydymą prieš laiką valproato + SSRI pacientų tarpe negu placebo pacientų grupėje (Gyulai ir kt., 2003). Šie rezultatai netiesiogiai rodo, kad valproato ir SSRI derinys, ūminei bipolinei depresijai gydyti yra veiksmingesnis nei SSRI monoterapija.

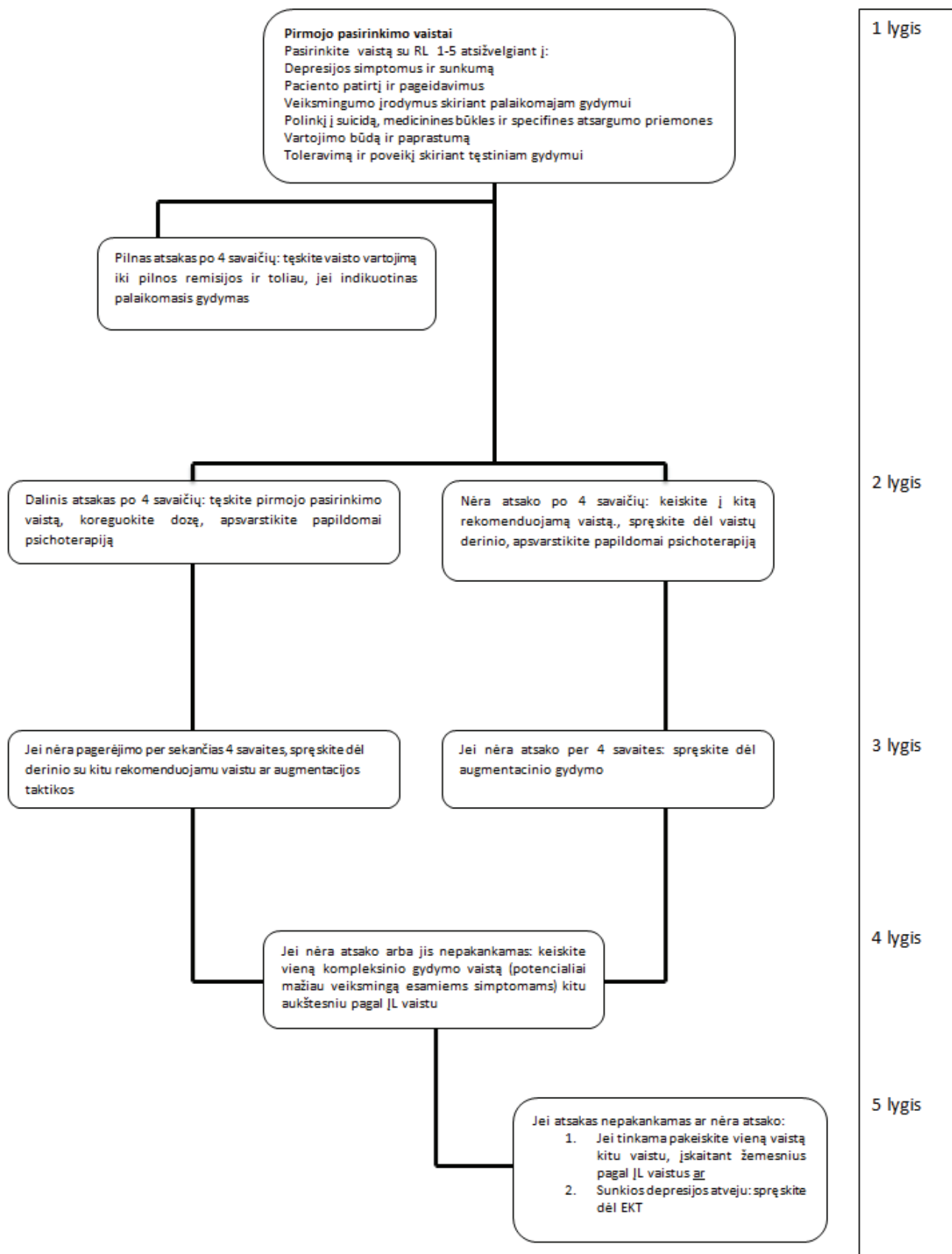
**Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.** Valproatų toleravimas atrodo geras visuose tyrimuose. Gastrointestinalinis diskomfortas, sedacija ir drebulys daugelyje tyrimų dažnesni vartojant valproatus. Dėl retų, tačiau sunkių komplikacijų, tokių kaip, sunkios trombocitopenijos, kepenų nepakankamumo, pankreatito arba hiperamoneminės komos ir atsargumo priemonių mes remiamės atitinkamomis apžvalgomis (pvz., Bowden ir Singh, 2005). Kai valproatai pradėdami ūminės bipolinės depresijos metu, dažniausiai jie skiriami ne kaip pirminis antidepresinis vaistas, bet kaip augmentacija ir dėl antimaniakinio poveikio. Tai reiškia, kad valproatai gali būti tęsiami gana didelį laiką, o tai gali pareikalauti papildomų atsargumo priemonių, pvz., skiriant vaisingo amžiaus moterims (policistinių kiaušidžių sindromas (PKS), teratogeniškumas). Neurokognityvinis poveikis naujagimiams reiškia, kad jie dabar yra griežtai kontraindikuotini vaisingo amžiaus moterims (Meador ir kt. 2009).

**Rekomendacija.** Trys iš keturių mažos imties, tačiau placebo kontroliuojamųjų, klinikinių tyrimų remia antidepresinį valproatų veiksmingumą ūminei bipolinei depresijai gydyti. Taigi, I L yra „B“ ir RL „3“; tačiau specialioms pacientų grupėms, tokioms kaip vaisingo amžiaus moterims valproatai negali būti rekomenduojami dėl saugumo.

Šie valproatų įrodymų ir rekomendacijų lygiai griežtai laikosi iš anksto nustatytų kriterijų. Valproatų pozicionavimas RL kaip „3“, ypač kontraste su ličio RL, sukėlė šiek tiek kontraversišką diskusiją Darbo grupėje. Atrodo, kad klinikinė patirtis nepatvirtina geresnio valproatų monoterapijos veiksmingumo palyginus su monoterapija ličiu. Šiose rekomendacijose Darbo grupė nutarė neapriboti pirmojo pasirinkimo vaistų RL 1–3, tačiau mano, kad kai kuriems pacientams gali pasiteisinti pirmojo pasirinkimo vaisto RL ne mažiau kaip „5“ (pvz., ankstesnio gero atsako atveju, gydant ūmiuoju laikotarpiu ir (arba) ilgai gydant) (žr. 1 pav.). Darbo grupė taip pat mano, kad būtų labai pageidautina atlikti geros galios, aukštos kokybės bipolinės depresijos gydymo valproatais tyrimus, siekiant patikimesnės įrodymų klasifikacijos.

### **Karbamazepinas**

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Panašus į valproatą karbamazepinas buvo daug mažiau tiriamas gydant ūminę bipolinę depresiją nei maniją ir skiriant profilaktikai (Grunze, 2006). Tačiau daugelis tyrimų yra mišrūs, turintys unipoline ir bipoline depresija sergančių pacientų. Kai kurie tyrimai rado vidutinį veiksmingumą (Ballenger ir Post, 1980; Neumann ir kt., 1984; Matkowski ir Rybakowski, 1992; Dilsaver ir kt., 1996) įskaitant vieną mažos imties placebo kontroliuojamąjį kryžminį tyrimą (Ballenger, 1988), tačiau kiti tyrimai nepatvirtino šių rezultatų (Small, 1990). Tačiau visai neseniai dvigubai aklame placebo kontroliuojamajame tyrimo nustatytas ryškus karbamazepino poveikis (Kinijos



1 pav. BPDPF darbo grupės pasiūlytas gydymo algoritmas. Šis algoritmas taikytinas vidutinio sunkumo I tipo bipolinei depresijai ir gali skirtis lengvai ir sunkiai depresijai. JL: įrodymų lygis; RL: rekomendacijų lygis (žr. 2 ir 3 lenteles)

populiacija) 12 – ają savaitę (vertinamoji baigtis), naudojant CGI vertinimo skalę, bet ne HAMD ir MADRS (Zhang ir kt., 2007). Kai karbamazepinas buvo derinamas su žolelių preparatu „Laisvas ir lengvas keliautojas Plus“ (angl. *Free and Easy Wanderer Plus, FEWP*), reikšmingai dažniau, palyginus su placebo, konstatuotas pagerėjimas pagal visas tris skales. Deja, straipsnyje nepaaiškinama, kuri iš trijų skalių buvo pasirinkta kaip pirminė baigtis, todėl karbamazepino monoterapijos įrodymai išlieka prieštaringi.

*Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.* Dažni šalutiniai karbamazepino reiškiniai sukelia didelį slopinimą ir neryškų matymą, ypač vartojant dideles dozes ir greitai titruojant. Reti, bet potencialiai sunkūs šalutiniai reiškiniai yra alerginės reakcijos, raudonoji vilkligė, agranulocitozė ir hiponatremija. Išsami informacija apie karbamazepino toleravimo ir saugumo savybes yra naujoje apžvalgoje (Grunze ir Walden, 2002; Gajwani ir kt., 2005). Be to, karbamazepinas yra susijęs su padidėjusia apsigimimų rizika (Morrow ir kt., 2006). Tačiau pagrindinis trūkumas įprastai, vartojant karbamazepiną, yra jo dauginės sąveikos su kitais psichotropiniais medikamentais, įskaitant keletą antipsichotikų, antidepresantų ir prieštraukulinių vaistų (Spina ir kt., 1996). Jei pacientas yra vartojęs karbamazepiną profilaktiškai ir iki šiol gerai jį toleruoja, tolesnis tokio gydymo skyrimas gali būti pateisinamas. Priešingu atveju, jei profilaktinis gydymas netrukus bus pradėdamas, kitos gydymo galimybės su mažesniu sąveikos potencialu, pvz., ličiu, valproatu, lamotriginu arba kai kuriais atipiniais antipsichotikais turėtų būti svarstomas.

*Rekomendacija.* Ūminės bipolinės depresijos monoterapijos karbamazepinu įrodymų bazė neįtikima (IL D, RL 5), nors karbamazepinas gali padėti išvengti GAAI. Du mažos imties tyrimai su placebo davė prieštarigus rezultatus, vienas placebo kontroliuojamasis tyrimas parodė pagerėjimą CGI skalėje 12 – ają savaitę (vertinamoji baigtis). Sudėtingo kompleksinio gydymo sudėtyje karbamazepino RL gali būti net mažesnis dėl didelio jo sąveikos potencialo.

### Lamotriginas

*Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.* Iš visų prieštraukulinių vaistų, vartojamų bipoliniam sutrikimui gydyti lamotriginas turi didžiausią metodologiškai gerai suprojektuotą bipolinės depresijos tyrimų bazę. Daugybė anksčiau atliktų atvirų tyrimų (Calabrese ir kt., 1998) parodė, kad lamotriginas gali būti veiksmingas pacientams, sergantiems vyraujančiu depresiniu poliškumu (Colom ir kt., 2006). Pirmasis placebo kontroliuojamasis tyrimas, paskelbtas 2000 m. (Frye ir kt., 2000) parodė reikšmingą pagerėjimą gydymui atsparia depresija sergančiųjų pacientų, gydant lamotriginu, palyginus su placebo arba gabapentinu. Šiame tyrime naudotas kryžminis dizainas, o tai kelia metodologinių trūkumų ir įtraukė tiek unipoline, tiek bipoline depresija sergančius pacientus. Nuo 1990 m. vidurio penki kontroliuojamieji, paralelinių grupių klinikiniai monoterapijos tyrimai (Calabrese ir kt., 2008) ir vienas ličio papildymo tyrimas (Van der Loos ir kt., 2009) sistemingai nagrinėjo lamotrigino veiksmingumą, gydant ūminę bipolinę depresiją. Pirmojo dvigubai aklo placebo kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (Calabrese ir kt., 1999a) rezultatai patvirtina lamotrigino veiksmingumą gydant bipolinę depresiją, skiriant dozėmis po 200 mg per parą. Tačiau pagerėjimas HAMD skalėje, o tai buvo pirminė

baigtis, nebuvo reikšmingas. Po to buvo keturi papildomi neigiami bipolinės depresijos gydymo lamotriginu tyrimai. Šių tyrimų rezultatai nebuvo paskelbti (Calabrese ir kt., 2008), o tai kelia klausimų, kiek publikacijos šališkumas gali prisidėti prie plataus vaisto vartojimo, nepaisant neigiamų įrodymų (Ghaemi ir kt., 2008a). Kadangi visų monoterapijos tyrimų pirminės baigtys yra neigiamos, keletas vaistų licencijavimo institucijų nemano, jog lamotrigino duomenys nepakankamai stiprūs, kad tiktų licencijai skirti ūminei bipolinei depresijai gydyti. Nauja ligonių duomenų metaanalizė (Geddes ir kt., 2009) suteikė papildomos informacijos šiems tyrimams. Apskirtai lamotrigino poveikis buvo kuklus. Bet dar svarbiau, kad tie pacientai, kurių pradinis HAM-D balų skaičius buvo didesnis, parodė ryšį ( $P=0,04$ ) su pradiniu depresijos sunkumu: lamotriginas buvo pranašesnis už placebo pacientams, kurių HRSD balų skaičius  $> 24$  (SR=1.47, 95 proc. PI 1.16–1.87,  $P=0.001$ ), bet ne pacientams su HRSD balų skaičiumi  $< 24$  (SR 1.07, 95 proc. PI 0.90–1.27,  $P=0.445$ ), kas, turbūt, rodo poveikį, kuris taip pat buvo pastebėtas keliuose antidepresantų tyrimuose. Pacientų, surinkusių didesnę balų skaičių, rezultatai yra panašūs kaip kvetiapino atveju. Žemesnis HRSD balų skaičius šiuose tyrimuose buvo siejamas su dideliu pasveikimo dažniu placebo grupėje.

Kaip pastebėta anksčiau, šios antrinės analizės gali remti vaistą ir tuo pačiu metu kelti abejonių dėl pacientų, įtrauktų į monoterapijos tyrimus.

Lamotriginas gali būti veiksmingas ličio papildymas bipoline depresija sergantiems pacientams, nepakankamai reaguojantiems į gydymą ličiu, o tai sutampa su kontroliuojamaisiais tyrimais. Tyrėjo inicijuotas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamasis tyrimas nustatė reikšmingą su depresija susijusių baigčių pagerėjimą, įskaitant MADRS balų sumažėjimą ir atsako, remisijos dažnį pacientams, papildomai gaunantiems lamotriginą (van der Loos ir kt., 2009). Šis tyrimo protokolas gali būti laikomas papildytu neatsaku į ličių, nors ne kaip kliniškai netinkamo dizaino tyrimas, nes pacientai privalėjo turėti nuolatinę depresiją ličio vartojimo fone. Be to, mažos imties įrodymo atsparios bipolinės depresijos gydymo tyrimas, STEP-BD programos dalis, atsitiktinai skyrė 66 pacientams, vartojantiems ličių arba valproatus, papildymą lamotriginu, inozitoliumi ir risperidonu (Nierenberg ir kt., 2006). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymų nenustatyta, bet, skiriant lamotriginą, nustatytas aiškiai didesnis pasveikimo dažnis ( $\geq 20$  proc.), o tai, kartu su Frye ir kt. tyrimu (2000) galėtų paskatinti toliau tirti atsparios bipolinės depresijos gydymo papildymą lamotriginu.

Be to, buvo atliktas didelės imties atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas, bet be placebo kontrolės lamotrigino ir olanzapino-fluoksetino derinio palyginimas (Brown ir kt., 2006). Olanzapino-fluoksetino derinys buvo pranašesnis keliuose su veiksmingumu susijusiuose tyrimuose, įskaitant pirminę baigtį (CGI-S), nors lamotrigino toleravimas buvo geresnis.

Deja, šiuo metu nėra paskelbtų didelės imties kontroliuojamųjų monoterapijos tyrimų, lyginančių lamotriginą su standartiniu antidepresantu. Du mažos imties atsitiktinių imčių tyrimai palygino gydymo nuotaikos stabilizatoriumi papildymą lamotriginu arba antidepresantu. Kai viename papildymo citalopramu ir lamotriginu tyrime jokio skirtumo, mažinant depresijos simptomus, nepastebėta

(Schaffer ir kt., 2006), kitame – pridėdant tranilciprominą arba lamotriginą atsparios bipolinės depresijos gydymui – stebėti geresnį išiečių skaičių su tranilciprominu; tačiau dėl nedidelės imties ši išvada nebuvo reikšminga (Nolen ir kt., 2007).

*Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.* Pagrindinė rizika, vartojant lamotriginą, yra stiprus išbėrimas, kuris pasireiškia labai retais atvejais (3 iš 1000), palyginus su gerybinio išbėrimu (10 proc. pacientų), kurio galima išvengti laipsniškai mažinant paros dozę. Aprašyti sunkaus eksfoliacinio dermatito bei mirtino Steven-Johnson sindromo atvejai buvo vertinami kaip alerginės reakcijos pasekmė (Bowden ir kt., 2004). Rekomenduojama, kad gydytojai griežtai laikytųsi gamintojo rekomenduotos dozės mažinimo schemos. Pacientams, kartu vartojantiems valproatus arba karbamazepiną, dozės mažinimo schema turi būti adaptuota, nes valproatas mažina, o karbamazepinas didina lamotrigino metabolizmą (Hurley, 2002).

Lamotriginas, atrodo, neturi antimaniakinių savybių, nes abu dvigubai akli klinikiniai tyrimai, daugiausiai dėmesio skiriantys šiam aspektui, buvo neigiami (Grunze ir kt., 2009). Lamotrigino GAAI dažnis nesiskyrė nuo placebo, galbūt tai reiškia, kad lamotriginas neskatina inversijų, tačiau neapsaugo ir nuo gydymo metu pasireiškiančios manijos. Antimaniakinis poveikis buvo mažesnis nei antidepresinis atkryčio prevencijos tyrimuose (Goodwin ir kt., 2004).

*Rekomendacija.* Lamotrigino monoterapijos I.L būtų „E“, nes neigiami kontroliuojamieji tyrimai pranoks teigiamus tyrimus 4???. Lamotrigino poveikio dydis, atrodo, per mažas, kad skirtųsi nuo placebo penkiuose III etapo tyrimuose ir tik šių individualių tyrimų metaanalizė sugebėjo aptikti mažą, bet reikšmingą poveikį sunkiau sergantiems pacientams (Geddes ir kt., 2009). Atskirų tyrimų neigiami rezultatai gali būti dėl pacientų atrankos ir, jei jūs neištyrėte klinikinių tyrimų rezultatų jautrumo, išėitis daugiau atspindi paciento, o ne vaisto savybę. Tačiau Darbo grupė atsižvelgia į tai, kad lamotriginas parodė veiksmingumą sunkiau sergantiems (Geddes ir kt., 2009) ir gydymui atspariems depresija sergantiems pacientams (Nierenberg ir kt., 2006; Frye ir kt., 2000). I.L „E“ taip pat reikštų, kad lamotrigino monoterapija negalėtų būti rekomenduojama, o tai prieštarauja klinikinei praktikai ir patirčiai, taip pat su teigiamais papildomo prie ličio naudojimo įrodymais. Šis tyrimas kartu su monoterapijos tyrimo metaanalize gali nusverti neigiamus atskirų monoterapijos tyrimų įrodymus. Taigi, vis daugiau Darbo grupės narių laikėsi nuomonės, kad I.L „B“ ir RL „3“ galėtų būti tikslingesnis lamotrigino monoterapijai, ir ypač kompleksiniam gydymui su ličiu.

### **Olanzapine**

*Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.* Olanzapinas buvo pirmasis atipinis antipsichotikas išbandytas atsitiktinių imčių kontroliuojamame aštuonių savaičių tyrime (Tohen ir kt., 2003). Tiek olanzapinas, tiek fiksuotas olanzapino ir fluoksetino derinys (OFD) buvo pranašesni už placebo gydymo pirminėse išieityse, t. y. MADRS balų sumažėjimas, nuo vienos savaitės. Tačiau OFD buvo pranašesnis už olanzapino monoterapiją nuo ketvirtos savaitės ir OFD terapinio poveikio dydis buvo du kartus didesnis nei olanzapino (0,68 ir 0,32). Olanzapino monoterapija skyrėsi nuo placebo MADRS galutiniais balais, bet nebuvo pranašesnė pagrindiniams depresijos simptomams, pavyzdžiui, išreikštam liūdesiui ir negalėjimui jausti, kai OFD

taip pat žymiai pagerino šiuos simptomus. Lyginamajame tyrime OFD buvo pranašesnis nei lamotriginas (Brown ir kt., 2006). Šie rezultatai buvo FDA pagrindas fiksuotam olanzapino, fluoksetino deriniui patvirtinti gydant bipolinę depresiją, kai olanzapino monoterapija neturi patvirtintų indikacijų bipolinei depresijai gydyti.

4Pagal I.L A aprašyme yra sąlyga „Tuo atveju, kai yra tyrimų su neigiamu įrodymu (tyrimai, kurie parodė, kad vaistas nėra pranašesnis už placebo arba turi mažesnę poveikį, lyginant su lyginamuoju gydymu), jie turi būti įvertinti dviem teigiamais tyrimais arba tyrimų metaanalizėmis, kurie parodė pranašumą prieš placebo arba parodė ne mažesnę poveikį nei lyginamasis standartinis gydymas“. Tačiau šią sąlygą sunku pritaikyti lamotriginui. Nors metaanalizė remia lamotrigino vartojimą, vienintelis pakankamai galingas palyginamasis lamotrigino prieš kitą nustatytą gydymą (OFD) tyrimas buvo neigiamas (Brown ir kt., 2006). Frye ir kt., 2000) taip pat nepatvirtina įrodymus, kadangi gabapentinas negali būti laikomas nustatytu palyginamuoju gydymu.

*Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.* Olanzapino šalutiniai reiškiniai, keliantys didžiausią susirūpinimą, yra susiję su medžiagų apykaitos problemomis ir svorio prieaugiu. Ši tema jau aptarta naujose PBPDF manijos gairėse (Grunze ir kt. 2009) ir sulauks daugiau dėmesio artėjančiuose šios serijos Palaikomojo gydymo gairėse. Tuo tarpu dėl naujienų šia tema mes siūlome skaitytojui naujausią išsamią apžvalgą (Kantrowitz ir Citrome, 2008).

Kalbant apie kitus susijusius toleravimo klausimus, olanzapinas buvo gerai toleruojamas ūminės fazės metu. Iki 2003 m. visuose kontroliuojamuose tyrimuose, išskyrus vieną ūminės manijos tyrimą, gydymo nutraukimo dažnis dėl šalutinių reiškinų nebuvo reikšmingai didesnis už placebo (McCormack ir Wiseman 2004). Mieguistumas ir svaigimas buvo reikšmingai dažniau susiję su olanzapinu nei su placebo. Tohen ir kt. (2003) bipolinės depresijos tyrime pacientų skaičius reikalingas (PSRP) buvo 24 gydymo nutraukimui dėl sedacijos (Gao ir kt., 2008a). Tačiau EPS nebuvo žymiai dažnesni lyginant su placebo, nepriklausomai nuo dozės. Anticholinerginis šalutinis poveikis, pavyzdžiui, burnos džiūvimas arba vidurių užkietėjimas buvo pastebėtas kontroliuojamuose tyrimuose. Olanzapinas atrodo turi labai saugų širdies profilį, nė viename olanzapino tyrime nepastebėta reikšmingų QTc intervalo pailgėjimų. Tačiau olanzapino injekcijos į raumenis turi padidėjusią kvėpavimo sustojimo riziką, kai pacientai kartu yra gydomi benzodiazepiniais.

Šalutiniai reiškiniai, pasireiškiantys dažniau su OFD nei olanzapino monoterapija, buvo viduriavimas ir pykinimas (Tohen ir kt., 2003). Dažnesni OFD šalutiniai reiškiniai, tiesiogiai palyginus su lamotriginu, buvo mieguistumas, galvos svaigimas, sedacija, burnos džiūvimas, drebulys, padidėjęs apetitas ir svorio prieaugis tiek trumpuoju laikotarpiu (Brown ir kt., 2006), tiek palaikamojo gydymo metu (Brown ir kt., 2008).

OFD GAAI dažnis nesiskyrė nuo olanzapino arba placebo kontroliuojamuose tyrimuose arba lyginamajame su lamotriginu tyrime. Gydymo metu pasireiškiančios atsirandančios manijos dažnis buvo 6,7 proc. (23/345) placebo grupėje, 5,7 proc. (19/335) olanzapino grupėje ir 6,4 proc. (5/78) olanzapino-fluoksetino grupėje. Palyginamuose tyrimuose, GAAI dažniai buvo OFD 4,0 proc. ir lamotrigino

5,2 proc.

**Rekomendacija.** Įrodytas Olanzapino ir OFD veiksmingumas viename dvigubai aklame, placebo kontroliuojamajame tyrime, o tai atitinka IIL „B“ ir RL „3“. Tačiau, jei reikia pasirinkti, OFD atrodo efektyvesnė alternatyva su konkretesniu poveikiu pagrindiniams depresijos simptomams, kaip įrodyta vienoje MADRS analizėje, ir greitesniu antidepresiniu poveikiu.

### **Kvetiapinas**

**Veiksmingumas optimaliomis sąlygomis.** Yra pakankamai kvetiapino duomenų gydant ūminę bipolinę depresiją: penki iš penkių dvigubai aklų placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su suaugusiais įrodė kvetiapino 300 arba 600 mg per parą veiksmingumą, iš jų keturi vartojo greito atpalaidavimo formulę (Calabrese ir kt., 2005; Thase ir kt., 2006), vienas prailginto atpalaidavimo formulę (Suppes, 2008). Be to, du iš šių tyrimų turėjo lyginamąją grupę jautrumui įvertinti, viename tyrime – paroksetiną (McElroy ir kt., 2008), kitame – litį (Young ir kt., 2008). Vaisto poveikis šiuose tyrimuose buvo nuo vidutinio iki didelio. Kvetiapinas buvo veiksmingas tiek I, tiek II tipo bipolinei depresijai (Suppes ir kt. 2008) su arba be greitos kaitos (Vieta ir kt. 2007). Nors pacientai su psichozės simptomais nebuvo atmesti, nėra jokios informacijos dėl pacientų su šiais simptomais dalies, ir ar jų rezultatai skyrėsi nuo pacientų be psichozės simptomų.

Kvetiapino farmakologijos savybė, kuri gali paaiškinti geresnį antidepresinį poveikį nei kitų atipinių antipsichotikų, yra jo pagrindinio metabolito norquetiapino noradrenalino reabsorbcijos inhibicijos savybės (Jensen ir kt., 2008). Gali būti bendrųjų problemų su stipriai slopinamaisiais vaistais placebo kontroliuojamuose bipolinės depresijos tyrimuose. Jie turi privalumų, palyginus su neslopinamaisiais vaistais, nes jie gali sumažinti antidepresantų nutraukimo sindromus ir taip didinant poveikį pacientams, anksčiau gydytiems antidepresantais.

**Saugumas, toleravimas ir praktiškumas.** Kvetiapino tyrimuose gydymo nutraukimo dažnis dėl šalutinio poveikio nesiskyrė nuo placebo. Kaip tikėtasi, mieguistumas, sedacija ir galvos svaigimas, ypač iš karto gydymo pradžioje, buvo dažniausi šalutiniai reiškiniai. Stipri sedacija taip pat buvo pagrindinė ankstyvo nutraukimo priežastis, PSRP 7 (Gao ir kt., 2008a). Kiti šalutiniai reiškiniai buvo dažniausiai anticholinerginio pobūdžio, pavyzdžiui, burnos džiūvimas ir vidurių užkietėjimas.

Ekstrapiramidiniai šalutiniai reiškiniai buvo vertinami naudojant Barnes Akatizijos ir Simpson Angus Parkinsonizmo vertinimo skalės; jokių ryškių skirtumų tarp kvetiapino, placebo arba lyginamojo vaisto (dviejuose tyrimuose) EPS atžvilgiu, nepastebėta nė viename tyrime. Tačiau šizofrenijos ir manijos tyrimuose priešingai didesnė kvetiapino EPS rizika, palyginus su placebo, PSRP 19 (95 proc. PI -72 iki -11), apdorojus bipolinės depresijos tyrimų rezultatus (Gao ir kt., 2008b). Skiriant prailginto atpalaidavimo kvetiapino EPS, pasireiškė 8,9 proc. bipoline depresija sergantiems pacientams, palyginus su 3,8 proc. vartojančiųjų placebo. Tai rodo didesnę depresija sergančių pacientų polinkį į EPS, palyginus su manija arba šizofrenija (Gao ir kt., 2008b).

Vidutinis svorio prieaugis buvo reikšmingai didesnis kvetiapinu gydytiems pacientams lyginant su placebo.

Negalima atmesti metabolinių problemų, kai kvetiapinas vartojamas ilgą laiką, tačiau jos neatrodo reikšmingos trumpalaikio vartojimo atveju.

Patvirtinant kvetiapino antimaniakinį veiksmingumą, visu tyrimų kvetiapino GAAI buvo retesnis nei placebo.

**Rekomendacija.** Penki nuoseklūs teigiami placebo kontroliuojamieji monoterapijos tyrimai suteikia kvetiapinui IIL „A“, gydant bipolinę depresiją. Yra problemų dėl mieguistumo, svorio prieaugio ir metabolinių problemų, bet ne tiek, kad padarytų įtaką rekomendacijos lygiui, skiriant trumpalaikiam ūminės fazės gydymui. Taigi, atitinkamas RL yra „1“. Yra neabejotinas veiksmingumo tyrimų ir natūralistinio klinikinės patirties audito kvetiapino naudingumui patvirtinti poreikis.

### **Kiti atipiniai antipsichotikai**

Kitų antipsichotikų veiksmingumo įrodymų yra mažai, tačiau tai gali greitai pasikeisti. Du neigiami kontroliuojamieji bipolinės depresijos gydymo aripiprazoliu tyrimai buvo paskelbti (Thase ir kt., 2008). Nors aripiprazolis pagerina būklę per 1–6 savaites, jis nebuvo geresnis už placebo aštuonių savaičių laikotarpiu (tyrimo pabaigos taškas) (IL „E“). Minėtas gydymo atsparios bipolinės depresijos koncepcijos įrodymo tyrimas, STEP-BD programos dalis (Nierenberg ir kt., 2006) nustatė mažą pasveikimo dažnį – 4,6 proc. skiriant risperidoną (1/5 pasveikimo dažnio skiriant lamotriginą), kelia abejonių dėl risperidono veiksmingumo bipolinei depresijai gydyti.

Neseniai atlikti du ziprazidono monoterapijos klinikiniai tyrimai ir vienas papildymo tyrimas ir monoterapijos rezultatai buvo neigiami (Sachs ir kt., 2009). Nėra duomenų iš dvigubai aklų atsitiktinių imčių tyrimų dėl kitų atipinių antipsichotikų vaistų. Nors tipinių ir atipinių antipsichotikų poveikis ne kartą buvo aprašytas, gydant atsparią gydymui depresiją, depresijos simptomus, sergant šizofrenija ir šizoafektiniu sutrikimu (Masan, 2004), nėra jokių kontroliuojamųjų duomenų tyrimų dėl bipolinės depresijos.

### **Augmentacijos taktikos**

Modafinilio (100-200 mg per dieną) su ličiu, valproatu arba antidepresantu derinys paremtas vienu placebo kontroliuojamuoju tyrimu (Frye ir kt., 2007) (IL B, RL 3). Įdomu tai, kad GAAI padažnėjimo nepastebėta, nepaisant manomo dopaminerginio modafinilio poveikio.

Be to, nemaža dalis naujų gydymo papildymų, gydant bipolinę depresiją, įskaitant inozitolį (Evins ir kt., 2006; Nierenberg ir kt., 2006) (IL D), zonisamidą (Baldassano ir kt., 2004; McElroy ir kt., 2005; Ghaemi ir kt., 2006b; Wilson ir Findling, 2007) (IL C1, RL 4), topiramata (McIntyre ir kt., 2002) (IL C1, RL 4), omega-3 riebalų rūgštis (Frangou ir kt., 2006; Keck ir kt., 2006) (IL D, RL 5), LLKP kartu su karbamazepinu (Zhang ir kt., 2007) (IL B, RL 3) ir neseniai N-acetilcisteiną (Berk ir kt., 2008) (IL B, RL 3) buvo iširta. Remiantis keleto atvirų tyrimų duomenimis, daroma prielaida, kad papildymas gabapentinu veikia antidepresiskai (Young ir kt., 1997; Altshuler ir kt., 1999; Vieta ir kt., 2000; Yasmin ir kt., 2001), tačiau metodologiškai geriausias iki šiol gabapentino tyrimas nerado skirtumų su placebo, gydant vaistams atsparią unipolinę arba bipolinę depresiją. Yra prielaidų, kad papildymas gabapentinu gali būti veiksmingas pacientams, sergantiems gretutiniu alkoholizmu arba nerimo sutrikimu (Perugi ir kt., 2002), tačiau galutinis papildymo gabapentinu IIL yra „D“ ir RL „5“.

Tais atvejais, kai nėra pakankamo atsako į gydymą, nors yra pakankamai vadinamųjų „nuotaikos stabilizatorių“ tyrimų, kai kurie atipiniai antipsichotikai ir antidepresantai, didelės L-tiroksino dozės gali būti gydymo papildymo variantas (Bauer ir kt. 1998; Bauer ir kt. 2005) (IL C1, RL 4). Tačiau somatiniai, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos šalutiniai reiškiniai gali pastebimai skirtis, todėl šios taktikos turėtų būti taikomos su kompetentinga medicinine priežiūra vaistams atspariam gydymui.

### *Nefarmakologinis, biologiškai pagrįstas gydymas*

Kaip chronobiologinės intervencijos taktika, miego deprivacijos derinimas su miego fazės paankstinimo protokolu yra panašiai efektyvus bipolinei depresijai ir unipolinei depresijai gydyti (IL C1, RL 4) (Rymano ir kt., 2002; Wu ir kt., 2009); tačiau mažai ištirtas šiai indikacijai. Kai nederinama su nuotaikos stabilizatoriumi, GAAI rizika yra maždaug 10 proc. (Colombo ir kt., 1999). Paprastai gydymą rekomenduojama pradėti antimaniakiniu vaistu prieš miego deprivaciją. Apibendrinus, miego deprivacija gali būti laikoma papildomu terapijos būdu atsakui skatinti.

Fizinių pratimų veiksmingumas unipolinei depresijai gydyti yra patvirtintas. Yra tik vienas ne atsitiktinių imčių fizinių pratybių, taikant bipoline depresija sergantiems pacientams, tyrimas, kuris įrodė veiksmingumą (Ng ir kt., 2007). Vis dėlto fiziniai pratimai padeda gydyti metabolinį sindromą, veiklos planavimą ir gerina pasitikėjimą.

Kontroliuojamųjų bipolinės depresijos duomenų nedaug, tačiau sėkmingiausias nefarmakologinis gydymo metodas, depresijai gydyti, vis dar yra elektrotraukulinė terapija (EKT) (Silverstone ir Silverstone, 2004; Macedo-Soares ir kt., 2005) (IL C1, RL 4). EKT turi didelę įtaką ypač sunkiai ir psichozinei depresijai arba depresijai su sunkiu psichomotoriniu slopinimu gydyti (Valenti ir kt., 2007). Tačiau yra prielaida, kad EKT veiksmingumas bipolinei depresijai yra mažesnis nei unipolinei depresijai (Hallam ir kt., 2009). EKT GAAI rizika yra maždaug 7 proc. (Angst, 1985). Galima apsvarstyti apsauginį ličio vartojimą kartu su EKT, tačiau tai gali didinti tranzitorinio po EKT delyro riziką bei trukmę. Atkryčio profilaktikos vaistas vistiek turi būti pradėtas, baigus EKT (Sackeim ir kt., 2001). Pasirengimas taikyti EKT yra skirtingas įvairiose šalyse ir iš esmės atspindi visuomenės nuomonę, o ne procedūros naudingumą. Taigi, kai kuriose šalyse EKT gali būti naudojama ankstyvoje gydymo stadijoje, o kitose šalyse EKT paprastai taikoma tik atrinktiems, daugiausiai gydymui atspariems pacientams.

Transkranialinė magnetinė stimuliacija (TMS) buvo išsamiai įvertinta, gydant unipolinę depresiją, tačiau tik labai mažai žinoma apie jos poveikį, taikant bipoliniams pacientams. Vienas nedidelis kontroliuojamas tyrimas negalėjo įrodyti veiksmingumo, palyginus su netikra TMS (Nahas ir kt., 2003) (IL E). Atliekant kitą tyrimą, nereikšmingas TMS GAAI padidėjimas, palyginus su netikru TMS, pastebėtas tarp bipoline depresija sergančių pacientų (Xia ir kt., 2008).

Klajoklio nervo stimuliacijos (KNS) rezultatai, taikant specifiškai bipoline depresija sergantiems pacientams, nebuvo paskelbti. Viename didesnės imties tyrime buvo bipoline depresija sergančių pacientų pogrupis (Rush ir kt., 2000), tačiau šio tyrimo grupės pirminiai rezultatai buvo neigiami, labai mažai tikėtina, kad KNS galėtų padėti bipoline depresija

sergančių pacientų pogrupiui (Daban ir kt., 2008) (IL F).

### *Psichoterapija*

Farmakologinio gydymo su psichoterapija darinys, ypač psichoterapija su standartizuota procedūra arba vadovu, pvz., kognityvine elgesio terapija (CBT; Zaretsky ir kt., 1999) arba tarpasmenine psichoterapija (TAP; Weissman, 1997) yra visada gydymo variantas, ypač nesunkiai sergantiems pacientams. Naudingas poveikis gali būti geresnis farmakologinio gydymo laikymasis, taip pat stresą skatinamo gyvenimo būdo vengimas (Miklowitz ir kt., 1996).

KET papildomai prie skiriamo medikamento AIKT per 6 mėn. parodė žemesnius depresijos rodiklius ir mažiau disfunkcinio požiūrio KET grupėje (Ball ir kt., 2006). Sisteminio bipolinio sutrikimo gydymo vertinimo programos tyrimas parodė, kad tarpasmeninė ir socialinių ritmų terapija, KET ir į šeimą orientuota terapija taip pat gali pagerinti pagerėjimą, kai pridedamos prie farmakoterapijos I arba II tipo bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų depresijos epizodo metu (Miklowitz Otto, 2007; Miklowitz ir kt., 2007).

Dėl išsamesnės informacijos apie psichoterapijas, naudojamas bipolinei depresijai gydyti, mes siūlome išsamias apžvalgas (Colom ir Vieta, 2004; Gonzalez-Pinto ir kt., 2004; Jones, 2004; Frank, 2007). Psichoterapijų, nors jos gali būti pradėtos ūminės depresijos fazėje, tikslas – paskatinti tarpinius ir ilgalaikius pokyčius. Taigi, jos negali būti lyginamos su gydymu vaistais arba fiziniais gydymo būdais, kurie pirmiausia susitelkia į trumpalaikį pagerėjimą. Todėl mes neįvertiname jų IL šioje dalyje, bet daugiau dėmesio skirsime joms kitose palaikomojo gydymo gairėse.

### *Ypatingas dėmesys, gydant II tipo bipolinę depresiją*

II tipo bipolinis sutrikimas pakankamai skiriasi nuo I tipo bipolinio sutrikimo ir nusipelnė ypatingo dėmesio (Vieta ir Suppes, 2008). Geriausi ūminės II tipo bipolinės depresijos įrodymai yra kvetiapino, kurio veiksmingumas įrodytas atliekant kompleksinį dviejų identiškai suprojektuotų atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimų analizę (Suppes ir kt., 2008) (IL B, RL 3). Vienas mišrios I ir II tipo bipolinio sutrikimo populiacijos tyrimas (Goldberg ir kt., 2004) ir vienas bandomasis II tipo bipolinio sutrikimo pacientų taip pat patvirtino ličio arba valproatų papildymą pramipeksoliu veiksmingumą (Zarate ir kt., 2004) (IL B, RL 3). Žvalgomasis atviras 19 pacientų, sergančių II tipo bipoliniu sutrikimu depresijos fazėje, tyrimas parodė antidepresinį valproatų poveikį (Winsberg ir kt., 2001) (IL C1, RL 4).

Yra keletas, tačiau mažiau griežtesnių antidepresantų monoterapijos (pvz., fluoksetino (Amsterdam ir kt., 1998; Amsterdam ir Brunswick, 2003), venlafaksino (Amsterdam, 1998; Amsterdam ir Garcia-Espana, 2000) ir citalopramo (Parker ir kt., 2006) (visi IL I, RG 4)) įrodymų. Visi šie tyrimai bendrai rodo mažą antidepresantų monoterapijos, gydant II tipo bipoline depresija sergančius pacientus, GAAI dažnį. Remiantis prieinama II tipo bipoline depresija sergančių pacientų antidepresantų monoterapijos duomenų metaanalize, GAAI dažnis ūminės fazės gydymo metu gali būti pereinamas tarp I tipo bipolinės ir unipolinės depresijos (Bond ir kt., 2008).

### **IŠVADOS**

Visai neseniai, bipolinės depresijos gydymas reiškė



arba monoterapiją antidepresantais, pageidautinai kartu su ličiu, antipsichotiku arba prieštraukuliniu vaistu, tokiu kaip valproatas arba lamotriginas. Šių variantų įrodymai geriausiai atveju buvo vidutiniai, o santykinai lėta veikimo pradžia yra bendra visiems šiems variantams. Antidepresantai, litis ir lamotriginas turi itin uždelsimą, kol jie parodo visą naudingą poveikį, todėl papildomas simptominis gydymas raminamaisiais, pvz., lorazepamu, dažnai yra reikalingas.

Neseniai kvetiapienas ir OFD išplėtė mūsų gydymo galimybes, be to, įrodytas abiejų vaistų vidutinis veiksmingumas, anksti nutraukus placebo. Atsižvelgiant į ūminei bipolinei depresijai būdingą savizudybės pavojų, tai gali būti laikoma dideliu žingsniu į priekį.

Daugelio gydymo galimybių įrodymai nėra tiesioginiai, bet gauti ir pritaikyti iš kelių tyrimų, kurie dauguma atvejų nepatikimi. Beje, pakankamai atsargiai galime apibendrinti kai kurias pagrindines išvadas:

- Yra patikimų įrodymų, kad kvetiapino 300 mg/d. monoterapija yra veiksminga tiek I, tiek II tipo bipolinei depresijai gydyti, nors yra trumpalaikio toleravimo problemų ir ilgalaikio saugumo problemų, kurias turėtų apsvarstyti gydytojas ir pacientas.

- Yra patikimų olanzapino-fluoksetino derinio veiksmingumo įrodymų. Šis tyrimas turi toleravimo ir saugumo problemų, kurias gydytojas ir pacientas taip pat turi išspręsti.

- Yra gerų fluoksetino ir kitų antidepresantų, kai jie vartojami kartu su antimaniakiniu vaistu, pvz., tranilcipromino, bupropiono, sertralino, venlafaksino ir imipramino įrodymų. GAAI problema, atrodo, yra kontroliuojama (bent jau SSRI), kartu vartojant antimaniakinį vaistą.

- Lamotrigino monoterapija bendroje analizėje parodė veiksmingumą sunkiau sergantiems pacientams. Lamotriginas kaip ličio papildymas iš dalies ar visai nereaguojantiems pacientams turėtų būti apsvarstytas.

- Nors įrodymai nėra tokie patikimi, gydymas modafiniliu ir papildymas pramipeksoliu (pastarasis, gydant II tipo bipoline depresija sergančius pacientus) turėtų būti apsvarstytas.

Iš nefarmakologinių bipolinės depresijos gydymo metodų papildomos psichologinės terapijos, pavyzdžiui, KET, TAT ir socialinių ritmų terapija gali pagerinti rezultatus, nors jų pagrindinė įrodymų bazė yra susijusi su naujų epizodų profilaktika. Iš fizinius gydymo metodų iki šiol pTMS arba KNS rezultatai, gydant bipolinę depresiją, nėra palankūs arba jų nėra. EKT išlieka veiksmingu ypač gydymo atsparai bipolinei depresijai gydyti.

Nors darbo grupė sutinka, kad buvo padaryta esminė pažanga nuo pirmojo šių gairių leidimo (Grunze ir kt., 2002), yra daug sričių, kurios vis dar reikalauja aktyvių mokslinių tyrimų, siekiant optimizuoti, kaip nurodyta Kasper ir kt. (2008): 2 II tipo bipolinės depresijos, psichozinės bipolinės depresijos, vaikų, paauglių ir pagyvenusio amžiaus žmonių, sergančių bipoline depresija, pacientų, turinčių komorbidines būkles, pacientų, turinčių savizudybės riziką, mišrios depresijos, nereaguojančių į pirmojo ir antrojo gydymo parinkimo pacientų gydymą, taip pat reikia skirtingų gydymo būdų lyginamųjų ir identifikuojančių pacientų pogrupius, kurie geriau reaguoja į specifinius medikamentus arba jų derinius, tyrimų. Taip pat būtina nuodugniai apsvarstyti tyrimo metodikas, atsižvelgiant į nuolat augantį atsako į placebo dažnį ir nepavykusius tyrimus.

Aiškliai apibrėžtos diagnostinės grupės ir tyrimo įtraukimo kriterijai kartu su atidžia vietos atranka yra būtini siekiant geriausių prieinamų įrodymų.

### **PBPDF Bipolinių sutrikimų gydymo gairių Darbo grupė**

Siegfried Kasper (Pirmininkas, Austrija), Guy Goodwin (Kopirmininkas, JK), Charles Bowden (Kopirmininkas, JAV), Heinz Grunze (Sekretorius, UK), Hans-Jürgen Möller (PBPDF buvęs pirmininkas, Vokietija), Rasmus W. Licht (Danija), Eduard Vieta (Ispanija), Hagop Akiskal (JAV), José Luis Ayuso-Gutierrez (Ispanija), Michael Bauer (Vokietija), Per Bech (Danija), Michael Berk (Australija), Istvan Bitter (Vengrija), Graham Burrows (Australija), Joseph Calabrese (JAV), Giovanni Cassano (Italija), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John C. Cookson (UK), I. Nicol Ferrier (JK), Wagner F. Gattaz (Brazilija), Frederik K. Goodwin (JAV), Gerhard Heinze (Meksika), Teruhiko Higuchi (Japonija), Robert M. Hirschfeld (JAV), Cyril Hoeschl (Čekijos Respublika), Edith Holsboer-Trachsler (Šveicarija), Kay Redfield Jamison (JAV), Cornelius Katona (JK), Martin Keller (JAV), E. Kostukova (Rusija), Hever Kruger (Peru), Parmanand Kulhara (Indija), Yves Lecruibier (Prancūzija), Veronica Larach (Čilė), Odd Lingjaerde (Norvegija), Henrik Liublinas (Danija), Mario Maj (Italija), Julien Mendlewicz (Belgija), Roberto Miranda Camacho (Meksika), Philip Mitchell (Australija), S. Mosolov (Rusija), Stuart Montgomery (JK), Charles Nemeroff (JAV), Willem Nolen (Nyderlandai), Eugene S. Paykel (JK), Robert M. Post (JAV), Stanislaw Puzynski (Lenkija), Zoltan Rihmer (Vengrija), Janusz K. Rybakowski (Lenkija), Per Vestergaard (Danija), Peter C. Whybrow (JAV), Kazuo Yamada (Japonija).

### **PADĖKOS**

Norėtume nuoširdžiai padėkoti poniai Berenikėi Oppermann, PBPDF biuras Vienoje, už bendrą ir redagavimo pagalbą.

HG ir EV taip pat išreiškia padėką dr. Konstantinos Fountoulakis, nes daug įrodymų, panaudotų šiame straipsnyje, buvo surinkta iš dviejų naujų apžvalgiųjų straipsnių, kur dr. Fountoulakis buvo kuratorius.

### **PAGRINDINIŲ AUTORIŲ FINANSAVIMAS**

Heinz Grunze gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bial“, „BMS“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen-Cilag“, „Organon“, „Pfizer Inc“, „Sanofi-Aventis“, „Servier“, „UBC“ ir „UCB Belgija“.

Eduard Vieta gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Almirall“, „AstraZeneca“, „Bial“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „Forest Tyrimų Instituto“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen-Cilag“, „Jazz“, „Lundbeck“, „Merck-Sharp“ ir „Dohme“, „Novartis“, „Organon“, „Otsuka“, „Pfizer Inc“, „Sanofi-Aventis“, „Servier“, „Shering-Plough“, „UBC“ ir „Wyeth“.

Guy Goodwin gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „P1 Vital Sanofi-Aventis“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Charles Bowden dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Abbott Laboratories“, „Astra Zeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen“, „Lilly Research“, Nacionalinio Psichinės sveikatos instituto, „Pfizer“, „R.W. Johnson Farmacijos instituto“, „Sanofi-Aventis“, „Repligen“ ir „Stanley“ Medicinos Mokslinių Tyrimų Fondo.

Rasmus W. Licht gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Astra-Zeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Sanofi-Adventis“.

Hans-Jürgen Möller gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius

trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eisai“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „Merck“, „Novartis Organon“, „Pfizer“, „Sanofi-Aventis“, „Sepracor“, „Servier“, „Wyeth“.

Siegfried Kasper gavo dotacijas, paramą moksliniams tyrimams, konsultacijų mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „CSC“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Pharmaceutica“, „Lundbeck“, „MSD“, „Novartis“, „Organon“, „Pierre Fabre“, „Pfizer“, „Schwabe“, „Sepracor“, „Servier“, „Wyeth“.

Rekomendacijas vertė LSMU Psichiatrijos klinikos gydytojas-rezidentas Artiom Charkavliuk

## REFERENCES:

- Adli M, Bsehor T, Canata B, Döpfner S, Bauer M. 1998. Lithium in der Behandlung der akuten Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66:435–441.
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. 2005. Agitated „uni-polar“ depression reconceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 85:245–258.
- Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. 1983. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 5:115–128.
- Altshuler LL, Keck PE, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, et al. 1999. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1:61–65.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE, Frye MA, et al. 2003a. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 160:1252–1262.
- Altshuler LL, Frye MA, Gitlin MJ. 2003b. Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression. *Biol Psychiatry* 53:691–700.
- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE, Nolen WA, Frye MA, et al. 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 67:1551–1560.
- Altshuler, LL, Post, RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, et al. 2009. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry*, 70:450–457.
- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th revised ed. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Amsterdam J. 1998. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18:414–417.
- Amsterdam JD, Brunswick DJ. 2003. Antidepressant monotherapy for bipolar type II major depression. *Bipolar Disord* 5:388–395.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F. 2000. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 59:225–229.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. 1998. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18:435–440.
- Anderson J. 2000. On variability of effects for a metaanalysis of rheumatoid arthritis radiographic progression. *J Rheumatol* 27:540–542.
- Andrade C. 2004. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 65:987–993.
- Angst J. 1985. Switch from depression to mania – a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 18:140–154.
- Angst J. 2006. Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 51:3–5.
- Angst J, Gamma A. 2002. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar disorders* 4 (Suppl 1):11–14.
- Ayuso-Gutierrez JL. 2005. Depressive subtypes and efficacy of antidepressive pharmacotherapy. *World J Biol Psychiatry* 6(Suppl 2):31–37.
- Baldassano CF, Ghaemi SN, Chang A, Lyman A, Lipari M. 2004. Acute treatment of bipolar depression with adjunctive zonisamide: a retrospective chart review. *Bipolar Disord* 6:432–434.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. 2003. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 64(Suppl 5):44–52.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. 2006. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 8:625–639.
- Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. 2006. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry* 67:277–286.
- Ballenger JC. 1988. The clinical use of carbamazepine in affective disorder. *J Clin Psychiatry* 49(Suppl 4):13–19.
- Ballenger JC, Post RM. 1980. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 137:782–790.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Zohar J, et al. 2008. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 9:248–312.
- Barbey JT, Roose SP. 1998. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 15):42–48.
- Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, et al. 2000. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* CD002791.
- Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M. 1975. Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 32:1107–1111.
- Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. 1998. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18:444–455.
- Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler LL, et al. 2005. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry* 10:456–469.
- Bech P. 2002. The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand* 106:252–264.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571.
- Benazzi F. 2004a. Agitated depression: a valid depression subtype? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:1279–1285.
- Benazzi F. 2004b. Mixed states in bipolar II disorder: should full hypomania always be required? *Psychiatry Res* 127:247–257.
- Benazzi F, Akiskal HS. 2006. Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry Res* 141:81–88.
- Benazzi F, Akiskal HS. 2008. How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: Superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord* 107:77–88.
- Berk M, Malhi GS, Cahill C, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, Hawkins MT, et al. 2007. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 9:571–579.
- Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaiz I, et al. 2008. N-Acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 64:468–475.
- Bhagwagar Z, Goodwin GM. 2002. The role of lithium in the treatment of bipolar depression. *Clin Neurosci Res* 2:222–227.
- Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. 1998. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 59:374–379.
- Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant’Anna M, Lam RW, Yatham LN. 2008. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 69:1589–1601.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller H-J. 1998. Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:296–300.
- Bowden CL, Singh V. 2005. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand* Suppl 13–20.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. 2000. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57:481–489.
- Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. 2004. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 27:173–184.
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP, Brent DA. 2009. Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 166:42–49.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, et al. 2009. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 12(6):773–782.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Delder A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. 2006. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 67:1025–1033.
- Bunney WE, Murphy DL, Goodwin FK, Borge GF. 1972. The "switch process" in manic-

- depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes. *Arch Gen Psychiatry* 27:295–302.
51. Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD, Kimmel SE. 1998. Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 38:185–191.
  52. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd G, for the Lamictal 602 Study Group. 1999a. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60:79–88.
  53. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. 1999b. Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 9(Suppl 4):109–112.
  54. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. 2005. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of Bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162:1351–1360.
  55. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. 2008. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 10:323–333.
  56. Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet EJ. 2007. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9:851–859.
  57. Carta MG, Hardoy MC, Hardoy MJ, Grunze H, Carpiniello B. 2003. The clinical use of gabapentin in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 75:83–91.
  58. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. 2009. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373:746–758.
  59. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. 1989. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4:313–322.
  60. Colom F, Vieta E. 2004. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 6:480–486.
  61. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. 2000. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 61:549–555.
  62. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 93:13–17.
  63. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. 1999. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 86:267–270.
  64. Corya SA, Perlis RH, Keck PE, Lin DY, Case MG, Williamson DJ, Tohen MF. 2006. A 24-week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 67:798–806.
  65. Crossley NA, Bauer M. 2007. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68:935–940.
  66. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. 2008. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 110:1–15.
  67. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. 2005. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 85:259–266.
  68. Dilaver SC, Swann SC, Chen YW, Shoaib A, Joe B, Krajewski KJ, et al. 1996. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry* 40:935–937.
  69. Dunner DL, Dunbar GC. 1992. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 53(Suppl):21–26.
  70. Evins EA, Demopulos C, Yovel I, Culhane M, Ogutha J, Grandin LD, et al. 2006. Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. *Bipolar Disord* 8:168–174.
  71. FDA Public Health Advisory. 2004. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. Electronic Citation US Food and Drug Administration.
  72. Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Kapczinski F. 2009. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: A potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatr Res* 43:1200–1204.
  73. Fetter JC, Askland KD. 2005. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1546–1548.
  74. Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. 2008. Treatment of bipolar depression: An update. *J Affect Disord* 109:21–34.
  75. Frangou S, Lewis M, McCrone P. 2006. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 188:46–50.
  76. Frank E. 2007. Interpersonal and social rhythm therapy: a means of improving depression and preventing relapse in bipolar disorder. *J Clin Psychol* 63:463–473.
  77. Frey R, Schreiner D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. 2000. Suicide by antidepressant intoxication at autopsy in Vienna between 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 10:133–142.
  78. Frye M, Ketter T, Kimbrell TA, Dunn R, Speer A, Osuch E, et al. 2000. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20:607–614.
  79. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Walden J, et al. 2007. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 164:1242–1249.
  80. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, et al. 2009. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 166:164–172.
  81. Gajwani P, Forsthoft A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, et al. 2005. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 46(Suppl 4):38–44.
  82. Gao K, Ganocy SJ, Gajwani P, Mühlbauer HD, Kemp DE, Calabrese JR. 2008a. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. *J Clin Psychiatry* 69:302–309.
  83. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. 2008b. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 28:203–209.
  84. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. 2009. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 194:4–9.
  85. Ghaemi SN, Goodwin FK. 2005. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1545–1546.
  86. Ghaemi SN, Ko JK, Goodwin FK. 2002. "Cade's Disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 47:125–134.
  87. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs G. 2006a. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 57:660–665.
  88. Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM, Dunn RT, Pardo TB, Isenstein E, Baldassano CF. 2006b. An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 26:385–388.
  89. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. 2007. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 68:1840–1844.
  90. Ghaemi SN, Shirzadi AA, Filkowski M. 2008a. Publication bias and the pharmaceutical industry: the case of lamotrigine in bipolar disorder. *Medscape J Med* 10:211.
  91. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. 2008b. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: metaanalyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 118:347–356.
  92. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, Herings RM, Mann JJ. 2007. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 164:1356–1363.
  93. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. 2004. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 161:1537–1547.
  94. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. 2004. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161:564–566.
  95. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, et al. 2007. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 164:1348–1355.
  96. Goldberg JF, Brooks JO III, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. 2009a. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 70:155–162.
  97. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, et al. 2009b. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 166:173–181.
  98. Gonzalez-Pinto A, Gonzalez C, Enjuto S, Fernandez dC, Lopez P, Palomo J, et al. 2004. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: an update. *Acta Psychiatr Scand* 109:83–90.
  99. Goodnick PJ, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Sackeim HA. 2001. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2:1061–1063.
  100. Goodwin FK, Jamison KR. 2007. Manic-depressive illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
  101. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE. 1972. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 129:44–47.
  102. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. 2004. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65:432–441.
  103. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, et al. 2008. ECNP consensus meeting. Bipolar Depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:535–549.
  104. Grunze H. 2003. Lithium in the acute treatment of bipolar disorders—a stocktaking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:115–119.
  105. Grunze H. 2006. Carbamazepine, other anticonvulsants and augmenting agents. In: Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar psychopharmacotherapy: Caring for the patient*. London: John Wiley & Sons. p 63–84.
  106. Grunze H, Walden J. 2002. Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 72(Suppl 1):15–21.
  107. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. 2002b. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I: Treatment of Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry* 3:115–124.
  108. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. 2009. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *World J Biol Psychiatry* 10:85–116.
  109. Grunze HC. 2008a. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 13:790–795.
  110. Grunze HC. 2008b. Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 13:790–795.
  111. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. 2003. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 28:1374–1382.
  112. Hallam KT, Smith DI, Berk M. 2009. Differences between subjective and objective assessments of the utility of Electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 112:212–218.
  113. Hamilton M. 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278–296.
  114. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. 2006. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 163:185–194.
  115. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. 1982. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis* 170:628–634.
  116. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. 1991. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 148:910–916.

117. Hirschfeld RM, Fochtmann LJ, McIntyre JS. 2005. Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry* 162:1546–1547.
118. Hurley SC. 2002. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother* 36:860–873.
119. Jensen NH, Rodriguez RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. 2008. N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 33:2303–2312.
120. Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. 2008. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 10:1–10.
121. Jones S. 2004. Psychotherapy of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 80:101–114.
122. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. 2002. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59:530–537.
123. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. 2008. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 65:386–394.
124. Kantowitz JT, Citrome L. 2008. Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opin Drug Saf* 7:761–769.
125. Kasper S, Calabrese JR, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Viguera AC, et al. 2008. International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. *J Clin Psychiatry* 69:1632–1646.
126. Keck PE, Corya SA, Altshuler LL, Ketter TA, McElroy SL, Case M, et al. 2005. Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66:611–616.
127. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. 2006. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 60:1020–1022.
128. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. 2008. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5:e45.
129. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Luther JF, Houck PR, Swartz HA, Mallinger AG. 2000. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. *Acta Neuropsychiatr* 12:3–114.
130. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. 2007. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 9:531–535.
131. Lader MH. 1996. Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 57(Suppl 2):39–44.
132. Lambert PA. 1984. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA, editors. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam, Oxford, Princeton: Elsevier Science Publishers. p 33–44.
133. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr, et al. 2006. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163:232–239.
134. Leverich GS, Post RM, Keck PE, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW, et al. 2007. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr* 150:485–490.
135. Lewis JL, Winokur G. 1982. The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 39:303–306.
136. Lexchin J, Light DW. 2006. Commercial influence and the content of medical journals. *Br Med J* 332:1444–1447.
137. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. 2003. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Br Med J* 326:1167–1170.
138. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. 2003. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* Suppl 1–22.
139. Licht RW, Qvitzau S, Allerup P, Bech P. 2005. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 111:144–149.
140. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. 2008. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 118:337–346.
141. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 353:1209–1223.
142. Macedo-Souares MB, Moreno RA, Rigonatti SP, Lafer B. 2005. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *J ECT* 21:31–34.
143. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. 2003. Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. *Am J Psychiatry* 160:2134–2140.
144. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, et al. 2009. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: Data from STEP-BD. *J Affect Disord* 114:58–67.
145. Masan PS. 2004. Atypical antipsychotics in the treatment of affective symptoms: a review. *Ann Clin Psychiatry* 16:3–13.
146. Matkowski K, Rybakowski J. 1992. Karbamazepin w leczeniu chorob depresyjnych. *Psychiatr Pol* 26:251–258.
147. McAllister-Williams RH. 2008. Do antidepressants work? A commentary on "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration" by Kirsch et al. *Evid Based Ment Health* 11:66–68.
148. McCormack PL, Wiseman LR. 2004. Olanzapine: a review of its use in the management of bipolar I disorder. *Drugs* 64:2709–2726.
149. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Black D, Frye MA, Altshuler LL, et al. 2005. Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *J Clin Psychiatry* 66:617–624.
150. McElroy SL, Young AH, Carlsson A, Olausson B, Nordenhem A, Paulsson B, Brecher M. 2008. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and paroxetine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Bipolar Disord* 10(Suppl 1):59.
151. McIntyre RS, Mancini DA, Parikh S, Kennedy SH. 2001. Lithium revisited. *Can J Psychiatry* 46:322–327.
152. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. 2002. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord* 4:207–213.
153. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs Cantrell DT, Cohen M, et al. 2009. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 360:1597–1605.
154. Mendlewicz J, Youdim MB. 1980. Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenil in affective illness. *J Affect Disord* 2:137–146.
155. Miklowitz DJ, Otto MW. 2007. Psychosocial interventions for bipolar disorder: a review of literature and introduction of the systematic treatment enhancement program. *Psychopharmacol Bull* 40:116–131.
156. Miklowitz DJ, Frank E, George EL. 1996. New psychosocial treatments for the outpatient management of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 32:613–621.
157. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME, Calabrese JR, Marangell LB, Ostacher MJ, Patel J, Thomas MR, Araga M, Gonzalez JM, Wisniewski SR. 2007. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 164:1340–1347.
158. Mitchell PB, Malhi GS. 2004. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 6:530–539.
159. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. 2008. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 10:144–152.
160. Möller HJ. 2008. Isn't the efficacy of antidepressants clinically relevant? A critical comment on the results of the metaanalysis by Kirsch et al. 2008. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:451–455.
161. Möller HJ. 2009. Standardised rating scales in Psychiatry: Methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales. *World J Biol Psychiatry* 10:6–26.
162. Möller HJ, Berzewski H, Eckmann F, Gonzalves N, Kissling W, Knorr W, et al. 1993. Double-blind multicenter study of paroxetine and amitriptyline in depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry* 26:75–78.
163. Möller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J. 2001. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 67:141–146.
164. Möller HJ, Grunze H, Broich K. 2006. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256:1–16.
165. Moller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, Kasper S, Okasha A, Stein DJ, Tandon R, Versiani M. 2008. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 3:3–23.
166. Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382–389.
167. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, Lam RW, Lepine JP, Moller HJ, Nutt DJ, Rouillon F, Schatzberg AF, Thase ME. 2007. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 22:323–329.
168. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:193–198.
169. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Felber W. 2006. The suicidepreventive and mortality reducing effect of lithium. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (eds) *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Informa Healthcare, Oxfordshire, UK: pp 179–192.
170. Muzina DJ, Ganocy SJ, Khalife S, and Gao K. A double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended-release in newly-diagnosed mood stabilizer naive patients with acute bipolar depression. Presented at the 48th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting (NCDEU), May 2008, Phoenix, AZ. 2008. Ref Type: Conference Proceeding.
171. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. 2003. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 5:40–47.
172. National Collaborating Centre for Mental Health(2006) Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. CG38: NICE Guideline. Electronic Citation National Institute for Health and Clinical Excellence.
173. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. 2001. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158:906–912.
174. Neumann J, Seidel K, Wunderlich H-P. 1984. Comparative studies of the effect of carbamazepine and trimipramine in depression. In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA (eds) *Anticonvulsants in affective disorders*. Elsevier Science, Amsterdam: pp 160–166.
175. Ng F, Dodd S, Berk M. 2007. The effects of physical activity in the acute treatment of bipolar depression: a pilot study. *J Affect Disord* 101:259–262.
176. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR, Sachs GS. 2006. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163:210–216.
177. Nolen WA, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Altshuler LL, Leverich GS, Suppes T, Keck PE, Jr., McElroy S, Grunze H, Mintz J, Post RM. 2007. Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 115:360–365.
178. Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ, Knoppert-van der Klein EAM, Honig A, Reichart CG, Goossens PJJ, Daemen P, Ravelli DP. 2008. Richtlijn bipolaire stoornissen. 2 ed. De Tijdstrom uitgeverij BV, Utrecht.
179. O'Donovan C, Gamham JC, Hajek T, Alda M. 2008. Antidepressant monotherapy in pre-bipolar depression: Predictive value and inherent risk. *J Affect Disord* 107:293–298.

180. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. 2006. SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord* 92:205–214.
181. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. 2000. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 403:17–25.
182. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. 2005. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 162:1957–1960.
183. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. 2006. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 163:225–231.
184. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS. 2002. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol* 22:584–591.
185. Pichot P. 1995. The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 10–11.
186. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck PE, et al. 2003. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord* 5:310–319.
187. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. 2006. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 189:124–131.
188. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. 1981. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 38:902–907.
189. Riemann D, Voderholzer U, Berger M. 2002. Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology* 45(Suppl 1):13–19.
190. Rihmer Z. 2005. Prediction and prevention of suicide in bipolar disorders. *Clin Neuropsychiatry* 2:48–54.
191. Rihmer Z, Akiskal H. 2006. Do antidepressants (t)hreat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 94:3–13.
192. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. 2004. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 38:280–305.
193. Rush AJ, Giles DE, Schlesler MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. 1986. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res* 18:65–87.
194. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. 2000. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47:276–286.
195. Sachs G, Collins MA, Altshuler L, Ketter T, Suppes T, Rasgon N, et al. 2002. Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression. *APA 2002 Syllabus & Proceedings Summary*.
196. Sachs G, Lombardo I, Yang R, Kremer C, Pappadopoulos E. 2009. Learnings from the ziprasidone bipolar depression program. *ISCTM 5th Annual Meeting, Arlington VA* 3–5 March.
197. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF. 1994. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 55:391–393.
198. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, et al. 2003. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 53:1028–1042.
199. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. 2007. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *New Engl J Med* 356:1711–1722.
200. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, et al. 2001. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 285:1299–1307.
201. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, et al. 2007. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 10(Suppl 1):1–207.
202. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. 2006. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 96:95–99.
203. Severus WE, Kleindienst N, Evonuk G, Bowden C, Moller HJ, Bohus M, et al. 2009. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord* 115:466–470.
204. Silverstone T. 2001. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 104:104–109.
205. Silverstone PH, Silverstone T. 2004. A review of acute treatments for bipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 19:113–124.
206. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. 2006. Suicide risk during antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry* 163:41–47.
207. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, Bauer MS, Miyahara S, Wisniewski SR, et al. 2004. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol* 24:512–520.
208. Small JG. 1990. Anticonvulsants in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 26:25–36.
209. Sokolski KN, Denson TF. 2003. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:863–866.
210. Spina E, Pisani F, Perucca E. 1996. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 31:198–214.
211. Suppes T. 2008. Effectiveness of the new extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression (trial D144CC00002). Presented at the Eighth International Review of Bipolar Disorder Conference, Copenhagen, Denmark, 14–16 April, 2008.
212. Suppes T, Kelly DI, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, et al. 2007. Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol* 22:376–381.
213. Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. 2008. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 9:198–211.
214. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR. 2006. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26:600–609.
215. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. 2008. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 28:13–20.
216. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. 2003. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:1079–1088.
217. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 11:453–473.
218. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, et al. 2007. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 68:1472–1479.
219. Valenti M, Benabarre A, Bernardo M, Garcia-Amador M, Amann B, Vieta E. 2007. La terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la depresión bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 35:199–207.
220. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, et al. 2009. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 70:223–231.
221. Vieta E. 2005. The package of care for patients with bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(Suppl 5):34–39.
222. Vieta E. 2008. Antidepressants in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 118:335–336.
223. Vieta E, Suppes T. 2008. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 10:163–178.
224. Vieta E, Martínez-Aran A, Nieto E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. 2000. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 15:433–437.
225. Vieta E, Martínez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. 2002. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 63:508–512.
226. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W. 2007. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 9:413–425.
227. Visser HM, Van der Mast RC. 2005. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania. A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 6:231–241.
228. Wehr TA, Goodwin FK. 1987. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144:1403–1411.
229. Weissman MM. 1997. Interpersonal psychotherapy: current status. *Keio J Med* 46:105–110.
230. Wilson MS, Findling RL. 2007. Zonisamide for bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother* 8:111–113.
231. Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal H. 1993. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 150:1176–1181.
232. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. 2001. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 67:207–212.
233. Woo YS, Chae JH, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. 2008. The bipolar diathesis of treatment-resistant major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Practice* 12:142–146.
234. World Health Organization. 1992. The ICD-10 Classification of Mental and behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: WHO.
235. Wu JC, Kelson JR, Schachat C, Bunney BG, Demodena A, Golshan S, et al. 2009. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 66:298–301.
236. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Calabrese JR. 2008. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:119–130.
237. Yasmin S, Carpenter LL, Leon Z, Siniscalchi JM, Price LH. 2001. Adjunctive gabapentin in treatment-resistant depression: a retrospective chart review. *J Affect Disord* 63:243–247.
238. Yatham LN, Srisurapanont M, Zis AP, Kusumakar V. 1997. Comparative studies of the biological distinction between unipolar and bipolar depressions. *Life Sci* 61:1445–1455.
239. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. 2006. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 8:721–739.
240. Young AH, Newham JL. 2006. Lithium in maintenance therapy for bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 20:17–22.
241. Young LT, Robb JC, Patelis S, I, MacDonald C, Joffe RT. 1997. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry* 42:851–853.
242. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. 2000. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157:124–126.
243. Young AH, Carlsson A, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. 2008. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression (Embolden). *Bipolar Disord* 10(Suppl 1):451.
244. Zarate CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. 2004. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56:54–60.
245. Zaretsky AE, Segal ZV, Gemar M. 1999. Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. *Can J Psychiatry* 44:491–494.
246. Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS. 2002. APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder. Electronic Citation [http://www.psych.org/clin\\_res/pg\\_bipolar.cfm](http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm)
247. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG, et al. 2007. Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 41:360–369.
248. Zornberg GL, Pope HG. 1993. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13:397–408.