

DERLEME

İkiuçlu Depresyonun Akut ve İdame Tedavisi

Acute and Maintenance Treatment of Bipolar Depression

Evrım ERTEN¹

Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı., İstanbul, Türkiye

ÖZ

İki uçlu bozukluk (İUB) için, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşam boyu yaygınlığı İUB-I, İUB-II ve İUB eşikaltı tipleri için %2,4 olarak bildirmektedir. İUB tanılı birçok hasta için depresif dönemler manik dönemlere oranla daha yaygındır. Çalışmalar tedavi altında olsalar bile depresif duygudurumun yaşamın 2/3'ünde sürdüğünü göstermektedir. İlk hastalık döneminin depresyon olması, İUB tanısını koymayı zorlaştırabilmektedir. Doğru tanı ve tedavinin 6-8 yıl gecikebildiği, ergenlik döneminde başlayan hastalıkta daha uzun sürebildiği bildirilmektedir. Başlangıçta tek uçlu olarak tanı alan hastaların izlemde %40'nın İUB olarak tanı aldığı bildirilmektedir. İUB depresif dönem tanısını destekleyen ve tek uçlu depresyondan ayırt etmemizi sağlayan özellikler: 1) ailede İUB veya psikoz öyküsü olması 2) özellikle depresif dönemle olan erken hastalık başlangıcı 3) siklotimik mizaç özellikleri 4) 10 yıllık sürede 4 ya da daha

fazla depresif dönem 5) özellikle ajitasyon, öfke, uykusuzluk, sinirlilik çok konuşma ya da diğer "karma" veya hipomanik özellikler ya da psikotik belirtilerle giden depresyon 6) antidepresan tedavi sonrasında karma belirtilerin ortaya çıkmasının getirdiği klinik "kötüleşme" 7) intihar düşünceleri ve girişimleri 8) madde kötüye kullanımı 9) depresif dönemde hipersomni ya da gün içinde fazla uyuma, aşırı yeme ve psikomotor ajitasyonun eşlik etmesi olarak sıralanabilir. İUB depresif dönem tedavisiyle ilgili olarak yapılan çalışma sayısı sınırlı olup, bilgiler çoğunlukla çalışmalar içerisinde bu gruba ait verilerin derlenmesiyle ya da tek uçlu depresyon tedavisinden elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Yazıda tedavi algoritmalarına göre İUB'de depresif dönemlerin akut ve idame tedavilerinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk I, bipolar bozukluk II, tedavi

ABSTRACT

The World Health Organization reported a lifetime prevalence of 2.4% for BD-I, BD-II and sub-threshold types of bipolar disorder (BD). Depressive episodes are more common than manic episodes for many BD patients. Studies show that depressive mood persists in 2/3 of life, even if they are under treatment. It may be difficult to diagnose BD in the event of depression in the first episode. The correct diagnosis and the treatment can be delayed for 6-8 years, and even longer if disorder starts in adolescence. It is reported that 40% of the patients who were initially diagnosed as unipolar were later diagnosed as BD. The features that enable us to diagnose BD depressive episode: 1) family history of BD or psychosis 2) early onset with depression 3) cyclothymic temperament characteristics 4) four or more depressive episodes in 10 years 5) agitation,

anger, insomnia, irritability, excessive talkativeness or other 'mixed' or hypomanic features or psychotic symptoms during depressive episode, 6) clinical 'worsening' caused by the appearance of mixed symptoms after AD treatment 7) suicidal thoughts and attempts 8) substance abuse 9) hypersomnia in the depressive episode or sleeping too much during the day, overeating, psychomotor agitation. The number of studies conducted on BD depressive treatment is limited, the information was obtained by excluding this group from the studies or by compiling the information obtained from the treatment of unipolar depression. In this review, acute and maintenance treatment of the depressive episodes of BD will be discussed according to the treatment algorithms.

Keywords: Bipolar disorder I, bipolar disorder II, treatment**Cite this article as:** Erten E. İkiuçlu Depresyonun Akut ve İdame Tedavisi. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:(Ek 1):31-40.

GİRİŞ

İkiuçlu bozukluk (İUB) belirgin kalıcı hasar ve ölüm riski de içeren ruhsal bir hastalık olup toplum içinde yaygınlığı değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşam boyu yaygınlığı İUB-I, İUB-II ve İUB eşikaltı tipleri için %2,4 olarak bildirmektedir. İUB depresif dönem için; DSM-5 kriterleri DSM-IV'ten farklılık göstermemiştir. Depresyon tanısı en az 2 hafta süren çökkün duygudurum ve/veya anhedoni ile; uyku, iştah/vücut ağırlığı, enerji, psikomotor aktivite değişiklikleri, konsantrasyon azlığı, suçluluk ve değersizlik şeklinde düşünce içeriği ve intihar düşüncelerinden en az 4'ünün bulunması sonucunda konur. İUB tanılı birçok hasta için depresif uç, manik uca oranla daha yaygın olmakta ve daha zor yaşanmakta, hastayı dermansız bırakmaktadır. Çalışmalar İUB'de, hasta tedavi altında olsa bile depresif duygudurumun yaşamın 2/3'ünde sürdüğünü göstermektedir (1-4).

DSM-5, İUB depresif dönem için kaygılı sıkıntılı, karma özellikler gösteren, hızlı döngülü, melankolik özellikler, atipik özellikler, duygudurumla-uyumlu veya duygudurumla uyumlu olmayan psikotik özellikler, doğumla ilişkili başlangıç (peripartum onset: doğum öncesi ya da sonrası başlangıç) ve mevsimsel ilişkililik gösteren (4) olmak üzere birçok belirleyici içermektedir.

İUB'de eşikaltı depresif belirtiler tedaviye dirençli olmakta, bu durum hastalarda işlev kaybının temel ve yaygın nedenini oluşturmaktadır, bu nedenle dikkatli bir şekilde ele alınmalı ve mutlaka tedavi edilmelidir (5-9).

İUB'de yaşam kalitesinin ve psikososyal işlevselliğin araştırıldığı çalışmalarda, bunu en fazla etkileyen faktörün depresif belirtiler (10-12) olduğu bildirilmektedir. Daha uzun süreli hastalık dönemleri ya da

erken başlangıç ve dolayısıyla uzun hastalık süresi (12, 13) ve nörobilişsel işlevlerde azalma da bunu etkileyen diğer özelliklerdendir (14).

Tanısal Güçlükler

İUB'de, bazen ilk hastalık döneminin depresyon olması nedeniyle tek uçlu depresif bozukluk tanısından uzaklaşmak ve İUB tanısı koymak zor olabilmekte ve doğru tanı gecikebilmektedir. Bu konudaki yapılmış araştırmalarda doğru tanı ve dolayısıyla tedavinin 6-8 yıl gecikebildiği hatta ergenlik döneminde başlayan hastalıkta daha da uzun sürebildiği saptanmıştır (15-18). Başlangıçta tek uçlu depresyon olarak tanı alan hastaların %40'nın sonraki yıllarda İUB olarak tanı aldığı bildirilmektedir (19). Bu bilinmezlik, depresif dönemin İUB'de en fazla görülen uç olduğuna da işaret etmektedir. İUB'de hastalık başlangıcında depresif dönemler kadar; kaygılı ya da karma özellikli dönemlerin de ileride görülebilecek depresif dönemleri işaret ettiği bildirilmektedir (20).

İUB'si olan hastaların depresyonun belirtilerini fark edip bunlarla ilgili yardım istemeleri zor olabilir. Klinik olarak geçerli olan duygudurumda biraz yükselme, libido ve enerji artışı gibi hipomanik belirtiler, ki bunlar hasta tarafından da tercih edilen durumlardır, hasta tarafından sıklıkla bir başvuru nedeni olarak nitelendirilmediğinden tanı koymak zor olabilir. Bu nedenle hastalık başlangıcında, tanının tam olarak konulamadığı durumlarda, mutlaka bir aile üyesinden veya yakın arkadaşından bilgi alınmalıdır (21).

İUB depresif dönem tanısı koymak ve bunu tek uçlu depresyondan ayırt etmemizi sağlayan özellikler: 1) ailede İUB, psikoz, psikiyatrik hastalık nedeniyle hastaneye yatış, hasta dilinde "sinir bozukluğu" şeklinde ifade edilen hastalık öyküsü varlığı 2) özellikle depresif dönemle olan erken hastalık başlangıcı 3) siklotimik mizaç özellikleri 4) 10 yıllık sürede dört veya daha fazla depresif dönem 5) özellikle ajitasyon, öfke, uykusuzluk, sinirlilik, çok konuşma ya da diğer "karma" veya hipomanik özellikler ya da psikotik belirtilerle giden depresyon 6) antidepresan (AD) tedaviyle kliniğe karma belirtilerin eklenmesiyle ortaya çıkan klinik "kötüleşme" 7) intihar düşünceleri ve girişimleri 8) madde kötüye kullanımı 9) depresif tabloda hipersomni ya da gün içinde fazla uyuma, aşırı yeme, psikomotor ajitasyon gibi atipik özelliklerin varlığı olarak sıralanabilir.

İUB depresif dönem tanısı ile ayırıcı tanıda en fazla karışıklık yaratan bozukluk yukarıda belirtildiği üzere tek uçlu depresif bozukluktur. Hastaların geçmiş hipomanik/manik dönemlerini hatırlama olasılıkları düşüktür ve bunların patolojik olduğunu kabul ettiklerine de pek rastlamayız. Akut depresif dönemde hastanın içgörüsü ve hatırlaması, konsantrasyon bozukluğu ve unutkanlık gibi bellek problemleri nedeniyle bir miktar bozulmuş olabilir (22, 23).

İUB depresif dönem tanısı konulurken daha baştan, özellikle anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları gibi diğer psikiyatrik durumların birlikteliğine dikkat edilmelidir. Bu durumun yeti kaybı ve genç hastalarda artmış intihar riskine yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda ise tanı koyarken daha çok tıbbi hastalıkların birliktelik gösterebileceğine dikkat edilmelidir (20, 24).

Kaygılı Sıkıntılı Özellikler

DSM-5'te yer alan "kaygı ve sıkıntıyla birlikte" giden belirleyicisi, tek uçlu, İUB ve ilişkili bozukluklarda birçok duygudurum bozukluğu kriterleri arasında yer almayan ancak izlemde sorun yaratabilecek ve gidışı kötüleştirebilecek ve bu nedenle tedaviyi planlamada değişiklikler yaratabilen; geçmişte DSM-IV'ün "başka türlü adlandırılmayanlar" bölümünde yer alan, duygudurum dönemleri içindeki örtülü olarak yer almış anksiyete belirtilerine klinisyenlerin dikkatini çekebilmek için konmuştur (25). Kaygı belirtileri; sıklıkla bir depresif dönem sırasında görülebilir ve daha kalıcı depresif belirtiler ve artmış intihar düşüncesi riskinin ön belirleyicisini oluşturabilir (26, 27).

Karma Özellikler

DSM-IV'te karma dönem mani ve depresif dönem belirtilerinin aynı anda bir hafta süreyle birlikte bulunması şeklinde tanımlanmıştı ve bu klinik izlemde çok nadir bulunabilen bir durumu oluşturuyordu, ancak bir duygudurum dönemine karşı dönemin belirtilerinin eşlik etmesi daha sık gözlenen bir durumdur. DSM-5'te karma dönem tanı sisteminden çıkartıldı ve manik, hipomanik ve depresif duygudurum içinde karma özellikler olması bir belirleyici olarak tanımlandı. Bu belirleyiciye göre karşı kutup ya da uçtaki listeden en az üç ve daha fazla belirtinin dönem sırasında izlenmesi gerekiyordu. Manik dönem için örneğin kaygı, suçluluk duygusu, kendisi hakkında olumsuz düşünme, ümitsizlik, intihar düşüncesi ya da davranışı, anhedoni, yorgunluk ya da psikomotor yavaşlama gibi belirtilerin mevcut tabloya eşlik etmesi gibi... (DSM-5). İUB depresif dönemde hastaların birçoğunda eşikaltı hipomanik/manik özelliklerin izlendiği ve bu durumun daha şiddetli depresif belirtiler, yüksek oranda madde kullanımı ve kardiyovasküler hastalıkla birlikte olduğu bildirilmektedir (2, 28).

İKİ UÇLU DEPRESYON VE İŞLEVSELLİK

İUB'de depresif dönemlerin hastalık süresinin İUB-I için %72, İUB-II için %81'ini oluşturduğu bildirilmektedir (28). Depresyonun İUB'de bu kadar yüksek oranda izlenmesi, hastalıktaki işlev kaybı, azalmış akademik ve iş başarısıyla birliktedir. Hastaların %30-40'ında çalışma yılları sürecinde uzamış işsizlik dönemleri vardır (3). İUB işlevselliğinin ele alındığı bir gözden geçirme yazısında, kişilerarası işlevselliğin manik dönem sayısından depresif dönem sayısının artmasıyla belirlendiği, işlevselliğin genel değerlendirilmesi ölçeğinde yine depresif haftaların işlevselliğin azalmasını belirlediği, depresif dönemler iyileştiğinde özellikle sosyal işlevselliğin düzeldiği bildirilmektedir. Yine ötimik dönemde izlenen eşikaltı depresif belirtilerin işlevselliğin her alanında azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (9).

İKİ UÇLU DEPRESYONDA İNTİHAR RİSKİ

İki uçlu bozuklukta intihar riski açısından depresif dönem önemlidir ve hastalık sürecinde intihar girişimlerinin %70'inden fazlası bu dönemde gerçekleşir (24, 29). Karma özellikler gösteren depresif dönemlerin ise intihar girişimi ve ölüm açısından daha da riskli olduğu bildirilmiştir (30).

Hastalığın iyilik döneminde; hastayla beraber kriz dönemlerinde uygulanmak üzere stratejiler belirlenmeli, kimden destek alınacağına dair yazılı bir güvenlik planı oluşturulmalıdır. Bu hasta grubunda en fazla intihar girişimi ilaçla zehirlenme yoluyla olmaktadır. Bu ilaçlardan da en fazla kullanılanlar, tedavide etkinlikleri az olsa da öldürücü düzeyde alınan opioid ve benzodiazepinlerdir (31). DSÖ tarafından bildirilen ortalama yıllık intihar oranı tüm dünyada 15,4/100.000 olarak bildirilirken İUB için bu oran %20 olarak bildirilmektedir (32, 33).

Tanısal açıdan baktığımızda intihar riski İUB-I ve İUB-II için eşit olup, özellikle karma ve psikotik özellikler gösterenlerde riskin en yüksek olduğu, bunu hastanede yatarak tedavi gören majör depresyon tanılı hastaların ve sonrasında ayaktan tedavi gören orta şiddette depresif bozukluğu olan hastaların takip ettiği bildirilmektedir. (33) Hastaneden çıktıktan sonraki ilk günler intihar girişimi açısından en riskli dönemi oluşturmaktadır ve bu dönemde hasta kısa süre içinde kontrole çağırılmalı, sık aralıklarla ve dikkatli izlenmelidir. (34, 35)

İki Uçlu Depresyon Tedavisinde Genel Değerlendirme

İUB'de birincil tedavi amacı, hastanın iyileşmesinin sağlanması, bunun sürdürülmesi, yinelemenin önlenmesi ve işlevselliğin tümünden yerine gelmesi olmalıdır. Akut dönemin tedavisi için seçim yapılırken uzun dönemli idame tedavisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun dönemli tedavi ve akut dönem etkinlik için güvenli bir ilaç seçilmeli ve yan etkilere dikkat edilmelidir (36).

İki uçlu bozukluk depresif dönem tanısını koyduktan sonra yapılması gereken değerlendirmenin başında klinik değerlendirme gelir. Bu dönemde depresif belirtilerin şiddetinin, psikotik belirtilerin eşlik edip etmediğinin, kendine zarar verme ya da intihar düşüncelerinin ve intihar girişimi niyetinin mutlaka araştırılması, geçmiş tedavi uyumunun belirlenmesi, sosyal desteğinin ne kadar uygun olduğunun değerlendirilmesi, hem hastalık süresince ve hem de o sıradaki depresif dönemdeki psikososyal işlev kaybının belirlenmesi gerekmektedir.

Bu dönemde yine yapılması gereken laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), lipid profili (TG, VLDL, HDL, LDL), Elektrolitler, Ca, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, 40 yaş üzerindeki hastalarda EKG, üreme çağındaki kadın hastalar için gebelik testi, madde kullanım bozukluğu şüphesi varsa üriner toksikoloji testleridir. Tedavi başlanmadan önce alkol/madde kullanımına bağlı belirtiler, hastanın kullandığı diğer ilaçlara ve diğer tıbbi durumlara bağlı ortaya çıkabilecek belirtilerin depresyonla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Geçmiş duygudurum dönemlerinin ayrıntılı öyküsü, bu dönemlerde uygulanan ve fayda görülen tedaviler ve bunlara bağlı yan etkiler mutlaka kaydedilmelidir. Depresif dönem öncesi kesilen ilacın olup olmadığı ve belirtilerin bu kesilmeye bağlı olarak ortaya çıkıp çıkmadığı araştırılmalıdır. Tetkik sonuçlarına göre hasta için en uygun ve güvenli tedavi seçimi belirlenmelidir. (37-40)

İÜB Depresif Dönem Akut Tedavisi

İki uçlu depresyon tedavisine yönelik olarak yapılan çalışma sayısı sınırlı olup bu konudaki bilgiler ya önceki çalışmalar içerisinde elde edilen bu gruba ilişkin verilere ya da tek uçlu depresyon tedavisinden elde edilen bilgilere dayanmaktadır. (37-40) Elimizdeki bu kısıtlı bilgi daha çok İÜB-I için geçerli olup, İÜB-II depresif dönem için tedavi belirsizlik taşımaktadır. İÜB-II için AD kullanımı hipomani, karma durumlar veya hızlı döngülülük için risk oluşturmaktadır. Yine İÜB'de tek uçlu depresyondan farklı olarak bilişsel davranışçı terapiler (BDT) ile ilgili olumsuz sonuçlar yer almaktadır (37-40).

CANMAT'ta (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders guidelines) (2018) İÜB depresif

dönem için ketiyapın, lurasidon +lityum/valproik asit, Lityum, lamotrijin, lurasidon+lamotrijin önerilirken (38), BAP'da (British Association for Psychopharmacology guidelines-2016) akut İÜB depresif dönem tedavisinde ilk sırada ketiyapın, lurasidon veya olanzapın önerilmektedir (39). Diğer yandan NIH'de (National Institute for Health and Care Excellence guidelines -2018) olanzapın+fluoksetin veya ketiyapın önerilirken, WFSBP'de (World Federation of Societies of Biological Psychiatry-2010) yalnızca ketiyapın ilk sırada yer almaktadır (37, 41). Bu arada RANZCP'de (the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists-2015) ketiyapın, lurasidon, olanzapın, Lityum, lamotrijin, Valproik asit İÜB depresif dönem tedavisinde ilk sırada yer almaktadır (40). Çift-kör randomize kontrollü çalışmaların analizi sonucunda ketiyapının İÜB depresif dönemde plaseboya göre kaygı/anksiyete belirtilerinin tedavisinde daha etkili olduğu, yine olanzapın+fluoksetin kombinasyonunun da etkin bir tedavi olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (42, 43).

Yine bir analiz çalışmasında tek uçlu depresyonda, depresif belirtiler kadar anksiyete belirtilerinde de lurasidonun etkili olduğu bildirilmiştir (44). Valproik asit, risperidon ve lamotrijinin kaygı giderici etkilerinin sınırlı olduğu görülmektedir (45).

Karma özellikler gösteren İÜB depresif dönem için güvenilir bir tedavinin henüz açıkça etkili bulunmadığı bildirilmekte ve bu grup hastada atipik AP'lerin tedavinin başlangıç aşamasında kullanılması gerektiği bildirilmektedir (46). Yine bu grup hastalarda asenapinin, lurasidonun ve olanzapın+fluoksetin kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmektedir (47). ISBD görev grubu karma özellikler gösteren İÜB depresif dönem hastalarında AD kullanımını önermemektedir (48).

Tedavi algoritmalarına göre İÜB depresif dönemin akut dönem tedavisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

İÜB Depresif Dönem Akut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Lityum

İÜB tedavisinde lityumun temel bir tedavi olarak çok uzun yıllardır kullanıldığı ve bazı tedavi algoritmalarında ilk sıra tedavi olarak yer aldığı

İKİ UÇLU BOZUKLUK DEPRESYON TEDAVİSİ

Kanada Duygudurum ve Anksiyete (CANMAT) ve Uluslararası İki Uçlu Bozukluk (İÜB) Topluluğu (ISBD) 2018: İÜB olan hastalar için Tedavi Kılavuzu

- İlk sıra: (a) ketiyapın; (b) lurasidon + lityum/valproat; (c) lityum; (d) lamotrijin; (e) lurasidon; (e) lamotrijin (ekleme tedavi)
- İkinci sıra: (a) valproat; (b) SSRI / bupropion + antimanik / antipsikotik; (c) EKT; (d) Kariprazin; (e) olanzapın + fluoksetin
- Üçüncü sıra: (Alfabetik sırayla, ekleme tedavisi olarak)
(a) aripiprazol; (b) armodafinil; (c) asenapine; (d) karbamazepin; (e) eikozapentaenoik asit (EPA); (f) ketamin (IV); (g) ışık terapisi ± total uyku deprivasyonu; (h) levotiroksin; (i) modafinil (ekleme tedavi); (j) N-asetilsistein; (k) olanzapın; (l) pramipeksol (m) yineleyici transmanyetik uyarım (rTMS); (n) SNRI/MAOI

İngiliz Psikofarmakoloji Birliği (British Association for Psychopharmacology) 2016

- Uzun dönem koruyucu tedavi almayan hastalar için: (a) ketiyapın; (b) lurasidon; (c) olanzapın
- lamotrijin + duygudurum dengeleyici/mani yinelemesini önlemek üzere antipsikotik
- Eğer antidepresan tedavi düşünülüyorsa birlikte antimanik / antipsikotikle birlikte verin, özellikle mani öyküsü olan hastalarda tercih edin. Olanzapın + fluoksetin tedavi kombinasyonu olarak seçilebilir.
- Eğer depresif belirtiler daha az şiddetliyse lityum tercih edilmeli
- Tedaviye dirençli, yüksek intihar riski, psikozda, depresyon nedeniyle yemeyen/içmeyen ve gebelik dönemi şiddetli olgularda EKT tercih edilmelidir.
- Bilişsel davranışçı terapi, aile odaklı terapi/kişilerarası ritim terapisinin tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

Uluslararası Nöro-psikofarmakoloji Heyeti (International College of Neuro-Psychopharmacology-CINP) Erişkin İÜB tedavi kılavuzu: 2017

- İlk sıra: ketiyapın / lurasidon. Tedaviye ek olarak ve hastanın tercihine ya da uygunluğuna göre eklenebilir.
- İkinci adım: (a) olanzapın ± fluoksetin; (b) duygudurum dengeleyici + lurasidon, modafinil /pramipeksol; (c) lityum + lamotrijin; (d) Varolan tedaviye essitalopram veya fluoksetin eklenmesi
- Üçüncü adım: (a)valproat, aripiprazol, imipramin, fenelzin, karbamazepin veya lamotrijin monoterapisi; (b) lityum+ L-sülpirid
- Dördüncü adım: (a) tranilsipramin/ lityum monoterapi (b) venlafaksin + antimanik; (c) armodafinil veya IV ketamin+ duygudurum dengeleyici; (d) Lityum + fluoksetin/ lamotrijin; (e) duygudurum dengeleyici + levotiroksin (L-T4); (f) lityum + okskarbazepin
- Beşinci adım: EKT veya klinisyenin ya da hastanın deneyimine göre çeşitli ilaç kombinasyonları

görülmektedir (38, 39) ancak aslında İUB'de depresif dönemde test edilmemiştir. Ketiyyapinin birincil ilaç olarak araştırıldığı bir çalışmada lityumun plaseboya oranla tedavide bir fark yaratmadığı ancak bu çalışmada ortalama lityum düzeylerinin 0,65 meq/lt olduğu, hastaların da %35'inde bu oranın daha da düşük olduğu, lityumun idame depresif dönemleri önlemede daha yüksek (0,8-1,2 meq/lt) dozlarda etki ettiği belirtilmektedir (49).

Bunun yanında lityumun İUB depresif dönemin yinelemesini önlemede ve hipomani/manik dönemin ve karma dönemin ortaya çıkmasını azaltmada koruyucu etkisi olduğu (39, 50-52), bunun da ötesinde lityumun intihar riskini azalttığı bilinmektedir (53, 54).

Antikonvülzanlar

Lamotrijin (LMT): Lamotrijinin akut İUB depresif dönemdeki etkinliği kesinleştirilememiştir. Plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada İUB depresif dönemde yararlı olduğu bildirilmiştir ve bir başka çalışmada da benzer sonuç bulunmuştur (55). Lamotrijinin İUB'nin depresif döneminin yinelemesini önlemede, uzun dönemli koruyucu tedavisinde FDA (US Food and Drug Administration: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı bulunmaktadır (20, 56). CEQUEL çalışmasında ketiyyapın alan İUB hastalarına tedaviye Lamotrijin eklenerek plaseboyla karşılaştırılmış, erken dönemde depresif belirtiler üzerinde ve bir yıllık izlemde iyileşme üzerinde önemli yararları olduğu bildirilmiştir (57). Lamotrijinin Lityuma eklenmesiyle İUB depresif dönem tedavisinde etkili olduğunu bildiren bir çalışma bulunmaktadır. Lamotrijin dozunun tedavi başlangıcında dermatolojik yan etki riskini azaltmak amaçlı yavaşça yükseltilmesinin gerektiği, Valproik asit ile birlikte kullanıldığında LMT dozunun %50 azaltılmasının önerildiği unutulmamalıdır (58).

Valproik Asit: Dört küçük örneklemler çalışmada akut İUB depresif dönem tedavisinde etkili olabileceği bildirilmişse de İU depresyonun akut ya da uzun dönemli tedavisinde FDA tarafından onaylanmamıştır. Ayrıca üreme çağındaki kadın hastalarda kullanımında, yeni doğanda teratojenik risk oluşturma riski nedeniyle, dikkatli olunmalıdır (59).

Antidepresanlar

Antidepresanların depresif dönemlerin tedavisinde kullanılması ve İUB depresif dönemin klinik bulgularının görece tek uçlu depresif dönemin özelliklerine benzemesi, AD'lerin yıllarca İUB depresif dönem tedavisinde tek başına kullanılmalarına yol açmıştır (60). Bununla birlikte zaman içinde AD tedavinin İUB depresif dönemde kullanımının özellikle İUB-l'de olası tehlikeli bir ajitasyon ya da maniye yol açabileceği ile ilgili bir kanı oluşmuştur (61, 62). Bu tür risklerin uzun süreli izlemde İUB için DMÖ (depresyon-mani-ötimi) gidiş paternine sahip hastalarda MDÖ (mani-depresyon-ötimi) gidiş paternine sahip hastalara göre daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (63). Bununla birlikte kendiliğinden kayma ile AD'ye bağlı kaymayı (13,8 % [12,2-15,3] karşın 15,3 % [14,5-16,1]) İUB'de ayırt edebilmek zor olabilir, bu anlamda kayma oranları benzer görünmektedir (64).

Tedavide AD'lara duygudurum düzenleyici ya da antipsikotik ilaç eklenmesiyle kaymadan kaçınabileceği düşünülmüşse de bu çerçevede yapılmış randomize karşılaştırmalı çalışmalar sınırlıdır (60, 64). Kısa süreli AD kullanımının, duygudurum dengeleyici (DDD) ile birlikte kullanılması ya da kullanılmasının, yeni manik dönem oluşumu riski açısından plaseboyla karşılaştırıldığında çok az riskli olduğu belirtilmiştir (63). Bununla beraber DDD'nin kullanılmadığı ancak tedaviye AD eklendiği durumlarda İUB'de kayma riskinin dokuz aylık izlemde 2,8 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (65). Bütün bunlar, AD'lerin İUB'de kullanımının son derece dikkatli yapılması gerektiği, mümkünse kısa süreyle kullanılmaları, doz artırımının yavaşça olması gerektiği, hipomani açısından yakından izleminin uygun olduğu ve etkin bir DDD ile birlikte kullanılması

gerektiği ile ilgili ortak klinik görüş oluşturmaktadır. İUB-l'de trisiklik antidepresan (TSA) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor- SNRI) kullanımından özellikle geçmişte manik döneme kayma öyküsü olan ya da AD kullanımı olmadan da hızlı döngülenmenin olduğu ve karma özellikler gösteren hastalarda kaçınmak ya da çok dikkatlice kullanmak gerekmektedir (64, 66). Tedavi kılavuzlarında AD tedavinin (mümkünse serotonin geri alım inhibitörü-SSRI veya bupropion) Lityum/Valproik aside veya AAP'ye eklenmesi, ekleme tedavisi altında 2. sırada önerilmektedir (38). Bir meta analiz çalışması düşük bir etkinlik gücü bildirmesine rağmen bunu desteklemektedir (65, 66). Eğer mutlaka kullanmak gerekiyorsa hasta ve yakınları duygudurum değişiklikleri ve hızlı döngülenme konusunda eğitilmeli, böyle bir durum ortaya çıktığında AD tedavi kesilmelidir. Sonuç olarak İUB tedavisinde AD monoterapisi önerilmemektedir (48).

Atipik Antipsikotikler (AAP)

AAP'ler arasında kariprazin, lurasidon, olanzapin+fluoksetin ve ketiyyapın FDA tarafından İUB'de depresif dönemlerin akut dönem tedavisinde onaylanan ilaçlardır (53, 67, 68). Bu ilaçların içinden sadece ketiyyapinin yıllar içinde birçok çalışmada plasebo karşısında üstünlüğü gösterilmiş, 300 mg/gün ve 600 mg/gün için benzer sonuçlar elde edilse de FDA 300 mg/gün'ü tedavi dozu olarak kabul etmiştir (69). Olanzapin-fluoksetin kombinasyonu plaseboya karşı üstünken tek başına olanzapinin daha az etkili olduğu bulunmuştur (70). Olanzapin ve ketiyyapinin her ikisi de antimanik etkiye sahiptir ve manik kayma riski plaseboya göre beklendiği üzere daha az bulunmuştur (68). Akut İUB depresif dönem tedavisindeki etkileri orta düzeyde bulunan bu ilaçların, uzun dönemli koruyucu etkilerini anlayabilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Etkin dozdaki antipsikotiklerin aşırı sedasyon ve akatizi gibi yan etkileri olabilir (71).

Yine kilo alımı, tip-2 DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun diğer bileşenleri izlemde göz önünde bulundurulmalıdır (20, 72). Bu tip yan etkiler AAP'lerin, İUB depresif dönemin uzun dönemli tedavisindeki olası yerini sınırlandırmaktadır. Özetle; kariprazin, lurasidon, ketiyyapin ve olanzapin- fluoksetin kombinasyonu İUB depresif dönemin tedavisinde bazı riskleriyle birlikte etkili olan ilaçlardır (73).

Aripiprazol monoterapisiyle (5-30 mg/gün) yapılan sekiz haftalık, randomize, çift-kör plasebo kontrollü iki benzer desenli çalışmada, aripiprazol monoterapisi plasebodan üstün bulunmamıştır (74).

Brekspiprazol: Serotonin ve dopamin reseptör modülatörüdür. Serotonin 5-HT_{2A} ve α 1A adrenerjik reseptörler için sub-nanomolar güçte bir antagonist ve serotonin 5-HT_{1A} ve dopamin D₂ reseptörleri için parsiyel agonisttir. Sekiz haftalık açık etiketli bir çalışmada 4 mg/gün olarak kullanılan brekspiprazolün olumlu etki sağladığı bildirilmektedir. Yine bu çalışmada sekiz hafta sonunda yaşam kalitesinde artış ve bilişsel işlevlerde düzelme sağladığı bildirilmektedir (75).

Diğer Tedaviler

Modafinil: Modafinil düşük düzeyde dopamin transportunu inhibe eder. Duygudurum düzenleyici+AD kombinasyonuna ekleyerek yapılmış altı haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada belirgin anlamda yanıt ve iyileşme izlenmiştir (76).

Pramipeksol: D₂/D₃ reseptör agonistidir, iki küçük ölçekli, altı haftalık randomize kontrollü çalışmada duygudurum dengeleyicilere eklenerek İUB depresif dönem tedavisinde kullanılmış ve plaseboya oranla daha iyi yanıt alınmıştır (77, 78).

Ketamin: Glutamat reseptörlerinde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinde antagonist etkisi vardır. Ek olarak, ketamin ve onun aktif S-enantiomeri (esketamin), noradrenalin ve serotoninin taşınmasını

inhibe ederek hızlı bir şekilde depresif belirtilerin giderilmesinde ve intihar düşüncelerinin kısa sürede ortadan kaldırılmasında etkilidir. İUB depresif dönem hastalarında da etki gösterdiği bildirilmektedir ancak bu hasta grubunda intihar davranışı üzerine olan etkisi halen tam belirlenememiştir (79). Rasemik veya s-ketamin tedavisinin durdurulması sonrası aksi klinik yanıtların olabileceğine dair endişeler bulunmaktadır. Ketaminin sadece hastane koşullarında ve anesteziyolojiyle birlikte uygulanması gerekliliği kullanımında zorluk oluşturmaktadır, bu yüzden intranasal uygulanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir. Yan etkileri arasında baş dönmesi, bulanık görme, huzursuzluk, bulantı veya kusma ve baş ağrısı yer almaktadır. Yan etkilerin genellikle geçici ve orta şiddette olduğu bildirilmektedir. Tekrarlayıcı olarak intravenöz kullanımın toksik etkilere yol açacağı, kan basıncını arttırabileceği geçici psikometrik etkilere yol açabileceği ancak kalıcı psikotik belirtiler ya da duygudurum dalgalanmasına neden olmayacağı bildirilmektedir (80, 81).

Riluzol: Glutamat salınımını durdurur. Glutamat geri alımını ve AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit) değiş tokuşunu kolaylaştırır. Na bağlı voltaj kanallarını durdurur. 8 haftalık açık bir çalışmada 14 İUB tanılı, orta şiddette depresyonu olan hastada, lityuma ekleme tedavisinde etkili bulunmuşken, monoterapi olarak kullanıldığı, sekiz haftalık plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada etkin bulunmadığı için tedaviye son verilmiştir (82, 83).

N-asetil sistein: Beyinde glutatyon düzeylerini arttırarak oksidatif stresin ve inflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmektedir. Yirmi dört haftalık çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, idame dönemde, her zamanki tedaviye eklendiğinde plaseboya oranla Montgomery ve Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeęi (MADRS) skorlarında belirgin düzelme görüldüğü bildirilmiştir (38, 84).

İUB'nin birçok tıbbi durumla birlikteliğinin olduğu gözlemi üzerine, multisistem anti-inflamatuar bir hastalık olduğu öne sürülmüş ve anti-inflamatuar ilaçlar tedavide ekleme olarak uygulanmıştır. Bunlar arasında nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, omega-3 doymamış yağ asitleri, N-asetil sistein ve pioglitazonun belirgin antidepresan etki gösterdiği öne sürülmektedir (38, 85)

Selekoksisib: İUB depresif dönemde olan hastaların yer aldığı, sekiz haftalık plasebo-kontrollü bir çalışmada siklooksijenaz-2 inhibitörü olan selekoksisib, essitalopram tedavisine eklenmiş ve plaseboya oranla oldukça iyi yanıt alınmıştır (86).

T3: Tiroid hormonları beyinde serotonin, katekolamin ve dopamin sistemlerinin fonksiyonunu etkiler. Karşılaştırmalı bir çalışmada İUB depresif alt-grubunda tedaviye eklendiğinde bir hafta sonra kontrol grubuna göre depresyon şiddetinde belirgin azalma görülmüştür (87).

Elektrokonvülsif Tedavi (EKT): EKT'nin İUB depresif dönemde özellikle tedaviye dirençli olgularda intihar riski olan durumlarda yaşam kurtarıcı olduğu, EKT sonrası antidepresan yanıtını %68'e çıktığı bildirilmektedir (88). Akut dönemde tedaviye direnç varsa, yüksek intihar riski, psikotik belirtiler görülüyorsa; şiddetli ve retarde depresyonda, hastanın yemediği ve içmediği durumlarda EKT tedavisine başvurulabilir (39).

Diğer yöntemlerden transmanyetik stimülasyon, vagal sinir uyarımı ve derin beyin uyarımı tedaviye dirençli depresyon olgularında araştırılmaktadır.

Farmakolojik olmayan diğer tedaviler arasında yoğun-ışık terapisi ve uyku deprivasyonu İUB depresif dönemde test edilmesi gereken olası adaylar arasında yer almaktadır (89). Vagal-sinir uyarımı FDA tarafından tedaviye dirençli hem tek uçlu hem de iki uçlu depresyon olgularında bir ölçüde manik kayma riski olmasına rağmen önerilmektedir (90).

İUB depresif dönem için genellikle psikoterapi tedaviye ekleme anlamında önerilmektedir. Bunlar arasında kognitif davranışçı terapiler, aile odaklı psikoterapiler ve kişilerarası sosyal ritim terapisi yer almaktadır (39). Bu çalışmalardaki başlıca kısıtlılık uzun dönemli tedavilere hastaların kendi isteğiyle başvurması, İUB örnekleminin tamamına sonuçların yansıtılamaması olmaktadır.

İki Uçlu Bozukluk Depresif Dönem İdame Tedavisi

İdame dönemi tedavisinde ilaç seçerken, ilaca hasta ve hasta yakınıyla birlikte karar vermek gerekir. Bu sırada geçmiş ve hala kullanılmakta olan ilaca yanıt, yan etkiler, uzunlamasına izlemde hangi duygudurum döneminin baskın olduğu ve prognozu etkileyebilecek klinik özellikler dikkate alınmalıdır. Lityumun, depresif belirtilerin eşlik etmediği öforik manide, Mani-Depresyon-Ötimi şeklinde hastalık seyri olan hastalarda, daha az sayıda duygudurum epizodu olanlarda, ailede İUB öyküsü ve Lityuma iyi yanıtı olanlarda öncelikle seçilmesi önerilmektedir (91, 92).

Valproat; klasik manide ve disforik özellikler gösteren manide, çoklu duygudurum dönemleri olanlarda, irritabl, disforik ya da karma özellikler gösterenlerde ve/veya eşlik eden madde kullanımı ve kafa travması öyküsü olanlarda önerilmektedir (92, 93). Üreme çağındaki kadınlarda teratojenik olası yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

İdame döneminde genellikle, kılavuzlarda daha aşağıdaki seçenekler içinde yer alsın bile, önceki duygudurum döneminde yanıt alınan ilaç ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (40, 41). İlaç Lityum, ketiyapın ya da bunların ikili kombinasyonu gibi ilk sıra seçeneklerden ise devam edilmesi ya da daha önceki yanıt/yanıtsızlık durumuna göre, hangi duygudurum dönemi baskınsa ona göre seçim yapılması önerilmektedir.

Diğer kılavuzlarda idame yerine uzun süreli tedavi olarak idame dönemini de içine alan tedavi protokollerinden bahsedilmektedir (41). Tedavideki amacın yeni duygudurum dönemlerini önlemek ve aralıklı tedavi yerine sürekli olarak ilacın kullanılması olması gerektiği belirtilmektedir. Yapılmış randomize kontrollü çalışmalar sonucunda lityum, ketiyapın, risperidonun uzun etkili intramusküler formu ve valproatın farklı etkinlik düzeyinde manik dönemin ortaya çıkışını önlediği bildirilmektedir. Lamotrijin, lityum ve ketiyapının depresif dönemin ortaya çıkışını önlemede etkili olduğu bildirilmektedir. Son dönemde lurasidon için de benzer öneride bulunulduğu görülmektedir. Bu dönemdeki tedavilerle ilgili güçlü kanıtlardan biri de, lityumun idame döneminde akut dönemde yeterli yanıt oluşturmayan hastalarda dahi koruyucu olduğu üzerinedir. Bütün bu çalışmaların çoğu İUB-I hastalarında yapılmıştır. Akut bir stresör, uykusuzluk ya da kaygı durumunda dopamin antagonist/parsiyel agonistlerinin kısa süreli olarak tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

Çift-kör kontrollü, doğal çalışmalar ve hastaneye yatış süreleri incelendiğinde başlangıç tedavisi olarak lityumun seçilmesi önerilmektedir. Tercih sırası olarak sırasıyla lityum > valproat > olanzapin > lamotrijin > ketiyapın önerilmektedir. Yine lityum hem manik, hem depresif hem de karma dönemlerin tedavisinde, intihar önleyici etkisi ile diğer ilaçlara göre daha etkili bulunmuştur. İdame dönemi için 0,6-0,8 mmol/L önerilmektedir.

Doğal izlem çalışmalarında, valproatın da uzun dönemli tedavide duygudurum dengeleyici olarak yer alabileceği belirtilmektedir. Lamotrijinin İUB-I idame tedavisinde antimanik özellikli bir ajanla birlikte kullanılması önerilmektedir. Eğer bir hasta monoterapiye yanıt vermez ve eşikaltı depresif belirtiler ya da duygudurum dönemleri yeniden ortaya çıkar ise ilaçların uzun dönemli birlikte kullanımı gerekmektedir. Depresif dönemler ön plandaysa lityum, lamotrijin, ketiyapın, lurasidon veya olanzapinin birlikte kullanımı önerilmektedir. Antidepresanların tam iyileşme belirtileri görüldükten en az 12 hafta sonra yavaşça azaltılarak

kesilmesi, kesilme sonrası depresif belirtiler ortaya çıkıyorsa daha uzun dönemli bir tedaviye geçilmesi de öneriler arasındadır (40, 41).

İdame EKT, akut dönemde EKT'ye iyi yanıt veren ancak oral tedaviye yanıt alınamamış hastalarda göz önünde bulundurulabilir (41).

İdame döneminde planlanması gereken bir başka müdahale de psikoeğitimin tedaviye dâhil edilmesidir. Psikoeğitim geniş anlamda hastalığın doğası, tedavisi ve hastalıkla nasıl başa çıkılacağıyla ilgili olarak hasta ve ailesine bilgi verilmesidir. Var olan psikoeğitim modelleri içinde depresyon ve manik dönemin erken dönem belirtilerinin farkına varılması, süregiden stres oluşturu durumlara yönetme, sorun çözme becerilerini geliştirme, hastalığın inkâr edilmesini önleme, tedaviye uyumu sağlama, düzenli ve sağlıklı bir yaşam için gerekenlerin (örnek: uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi, alkol-madde kullanımının, kafein ya da diğer uyarıcıların azaltılması gibi,) uygulanması yer almaktadır. Temel hedef, hasta için başa çıkma becerilerinin kişiselleştirilmesi ve geliştirilmesi olmalıdır. Psikoeğitim bireysel ya da grup eğitimi olarak yüz yüze planlanabilir. Son dönemde çevrimiçi uygulamalar da tedavide yer almaktadır (40).

İKİ UÇLU II BOZUKLUĞU (İUB-II) – DEPRESİF DÖNEM

İUB-II, İUB-I'den farklı olup tanısı bir veya daha fazla hipomani ve bir veya daha fazla depresif dönemin olması ve herhangi bir manik dönemin olmaması ile konur. Hipomani için DSM-5 tanı kriterleri mani için olan kriterlere benzer olup, bu belirtilerin bireyin kişisel özelliklerinden farklı olması, tamamen diğerleri tarafından dışarıdan fark edilmesi ve en az dört gün ardışık olarak devam etmesi şeklindedir. Maninin tersine işlevsellikte belirgin derecede bozulma ve hastaneye yatış gerekmez ve psikotik öğeler içermemektedir. DSM-5 ile karma özellikler de tabloya eklenmiştir. İUB-II tanısı alan hastalar süreçte genelde aynı şekilde izlenirler ancak bir grup hastada hastalığın erken döneminde İUB-I'e geçiş görülebilir (94).

Hipomani maniden klinik anlamda daha az şiddetliyse de İUB-II, İUB-I ile karşılaştırıldığında ekonomik yük 4 kat fazla olabilmektedir (95). Bunun da sebebi İUB-II hastalarının, süre olarak İUB-I hastaları kadar semptomatik olmalarıdır. Duygudurum belirtilerinin de genelde depresif dönem olarak görüldüğü bilinmekte, depresif dönemin hipomanik döneme oranının 39:1 olduğu bildirilmektedir (96). İUB-II ve İUB-I hastalarında intihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranı benzer olup, İUB-II hastalarının üçte biri hastalık süresince intihar girişiminde bulunmakta, yirmi beşte biri de intihar sonucu ölmektedir. İUB-I'de depresif dönem sıklıkla şiddetlidir; bilişsel bozulmalarla seyreden, hastanın psikomotor aktivitesini azaltan ve kardiyovasküler hastalık ve intihar sonucu ölüme yol açabilen bir süreçtir. Hipomanik dönemler bazı hastalar için keyifli olsa da kadınların üçte ikisinde ve erkeklerin %40'ında tabloya disforik özellikler eşlik etmekte, hastalar kaygılı, ajite, irritabl ve baskı altında hissetmekte ve bundan hoşlanmamaktadırlar (97).

İUB-II'nin tedavisi İUB-I'e oranla daha az çalışılmıştır, bunun nedeni hastalığın daha uzun süreli ve daha az şiddetli olarak görülmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca birçok çalışmada İUB-II ve İUB-I hastalar birlikte çalışmaya dâhil edilmiştir ve sonuçlar ayrılarak açıklanmıştır. Bu da iki bozukluk arasında tedaviye yanıt anlamında klinik anlamda farklılık olup olmadığını belirlemede zorluk oluşturur. Bu nedenle birçok çalışmada İUB-II ve İUB-I bozuklukta duygudurum dengeleyicilerin ve antipsikotiklere yanıtın benzer olduğu belirtilirken bu durumun böyle olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (98).

Örneğin yapılan çalışmada hasta grubunun yarısını İUB-II hastaları oluşturuyorsa, çalışmanın sonucu İUB-II hastaları için uzman görüşü olarak olarak belirtilmemektedir (38). Metodolojik olarak büyük örneklemli klinik çalışmaların olmaması kanıta dayalı tedavi rehberleri için tartışmalı durumlar ortaya koymaktadır. İUB-II hastaları için, İUB-I

hastalarına göre ilk sıra tedavi önerileri için yüksek kanıt düzeyinde daha az tedavi önerisi bulunmaktadır. Bu nedenle bu konudaki bilgiler daha çok klinik deneyime dayanmakta, bazı var olan çalışmalarda verilerin daha detaylı derlenmesi gerekmektedir. Ve yine İUB-II'nin tüm dönemleri için yeterli güçte çalışmalara gerek duyulmaktadır (40).

İUB-II Depresif Dönemin Akut Tedavisi

İUB-II depresif dönemin tedavisinde ilk önerilen ilaç ketiyapindir. Beş benzer çalışmanın bir araya getirilmesi sonucunda plasebodan daha etkili olduğu ve İUB-I ve İUB-II'de depresif dönemde eşit düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda İUB-II hastalarında daha az etki gösterdiği belirtilse de İUB-II hastalarının sayısal oranı bu çalışmalarda oldukça azdır, bu da sonuç olarak İUB-II için istatistiksel güçü azaltmaktadır (99).

İUB-II hastalarında depresif dönemde ikinci sırada önerilen ilaç olarak lityum (0,8-1,2 mEq/L düzeyinde) gelmektedir. Lityum, İUB-II hastalarında depresif dönemde plasebo kontrollü bir çalışmada etkisiz bulunmuştur (100, 101). Lityumun ikinci sıraya düşmesinin sebebi olarak 16 haftalık çift kör bir çalışmada lityumun sertralin kadar etkili olduğunun, yine altı hafta süren lamotrijin çalışmasında, lamotrijine benzer etkide olduğunun bildirilmesidir. Bu çalışmalarda plasebo kolu bulunmamaktadır. (96, 102, 103)

On iki haftalık randomize kontrollü bir çalışmada ise lityum, venlafaksinden daha az etkili bulunmuştur (104). Bir meta-analiz çalışmasında İUB-I, İUB-II ve tek uçlu depresyon hastalarında AD'ye bağlı duygudurumda yükselmeler incelenmiş İUB-II'de bu oranın düşük olduğu ya da hipomani düzeyinde kaldığı görülmüştür (61). Bütün AD'lere ait İUB-II akut depresif dönemde yapılmış çalışma bulunmadığından AD kullanımı sertralin, bupropion ve venlafaksinle sınırlandırılmıştır. Fluoksetin daha alt sırada yer almaktadır. ISBD görev grubu İUB-II için monoterapide AD kullanılabileceğini, ancak öyküde hızlı döngülülük ya da manik kayma varsa duygudurum dengeleyicilerle birlikte kullanılması gerektiğini bildirmektedir (48).

Lamotrijin de İUB-II hastalarında depresif dönemde ikinci sırada önerilmektedir. Bir meta analiz çalışmasında etkisiz bulunmuşken, tek-kör randomize kontrollü bir çalışmada İUB-II hastalarında, daha uzun sürede (16 hafta), daha yüksek dozlarda (300 mg/gün) lityum kadar etkili bulunmuştur (100). İki büyük randomize kontrollü çalışma ve 12 haftalık açık etiketli bir çalışmada tedaviye lamotrijin eklendiğinde iyi yanıt alındığı belirtilmekte ancak bu çalışmalarda hastalar tüm duygudurum bozukluğu hastalarını kapsamakta, İUB-II hastaları ayrı olarak ele alınmamaktadır (49, 58).

EKT özellikle tedaviye dirençli hastalarda ve hızlı yanıtın gerektiği durumlarda, ikinci sırada önerilmektedir (105).

Üçüncü sırada Valproat monoterapisi, depresyonun ön planda olduğu hastalarda ise fluoksetin, transilpromin veya ziprasidon önerilmektedir (38). Yine İUB-I'de olduğu gibi agomelatin, bupropion, N-asetilsistein, pramipeksol ve tiroid hormonu eklenebileceği bildirilmektedir. Diğer tedavi kılavuzlarında İUB-II için ayrı bir bölüm açılmamış, İUB-II için tedaviler İUB depresif dönem içinde anlatılmıştır (37, 40, 41).

İUB-II Depresif Dönemin İdame Tedavisi

İUB-I'de olduğu gibi idame tedavisinin amacı hastalığın yinelemesini önlemek, eşikaltı belirtileri iyileştirmek ve yaşam kalitesini arttırmak olmalıdır. Bu dönem için ketiyapin 1. sırada, lamotrijin ve lityum ikinci sırada önerilmektedir. Ketiyapinle ilgili yapılan iki ayrı 52 haftalık idame dönemi çalışmasında depresif dönemde ketiyapin ile iyileşme sağlanan İUB-II hastaları sonrasında ketiyapin monoterapisi ya da plasebo olarak iki kola ayrılmıştır. Ketiyapin monoterapisinde kalanlarda herhangi bir duygudurum döneminin ya da depresif dönemin yinelemesi anlamlı

düzeyde daha geç olmuştur. Ketiypinin, idame tedavisinde İUB-I kadar İUB-II'de de etkili olduğu bildirilmektedir. İzlemde herhangi bir duygudurum döneminin gelişme riskini %42, depresyon dönemini %48 ve manik dönem gelişme riskini %30 azalttığı bildirilmektedir (106). Altı ay takip süresi içeren bir çalışmada hastaların hâlihazırdaki tedavisine sırayla lityum ya da ketiypin eklenmiş, her iki ilaç da yinelemeyi önlemede ölçüde etkili bulunmuştur (107).

Uzun dönemli doğal izlem çalışması sonuçları lityum için bazı veriler sağlamıştır. Altı yıllık bir çalışmada herhangi bir İUB-I ve İUB-II tanılı hastada (bunların %39'unu İUB-II tanılı hastalar oluşturmaktadır), lityum kullanmadan önceki döneme göre; lityumun hipomani/mani gelişimini %61, depresyon ortaya çıkışını %53 oranında azalttığı bulunmuştur (108).

Altı aylık, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, lamotrijin İUB-I ve İUB-II tanılı, hızlı döngülülük gösteren hastalarda kullanılmış, post hoc analizlerde İUB-II grubundaki hastaların kiniklerinin daha stabil seyrettiği ve yeni bir duygudurum döneminin gelişmediği bildirilirken, İUB-I'de plasebodan farklı bulunmadığı bildirilmiştir (109).

Altı ay süreli randomize kontrollü bir çalışmada, İUB-II'nin akut döneminde venlafaksin ya da lityuma hipomanik kayma olmadan yanıt verenler için, venlafaksinle tedavi görenlerde depresyonun yineleme oranı daha düşük bulunmuştur. Yine her iki grup için venlafaksine olan yanıtın daha kalıcı ve uzun süreli olduğu bildirilmektedir. Her iki grupta da izlemde hipomanik dönem gözlenmemiştir (110).

Fluoksetinle yapılan 50 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada, fluoksetin kullananlarda depresyona giriş süresinin lityum veya plasebodan anlamlı derecede uzun olduğu bulunmuştur (111). Yine altı aylık plasebo karşılaştırmalı küçük bir çalışmada, plaseboyla karşılaştırıldığında fluoksetinle yineleme oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir (112).

Valproatin, karbamazepinin, essitalopramın ve diğer antidepresanların ve risperidonun 3. sıra seçenekler arasında yer almaktadırlar (38).

SONUÇ

İUB depresif dönemle ilgili olarak ilk önemli durum, İUB hastalarının erken dönemde doğru tanınması ve tedavisinin dikkatlice yapılabilmesi gerektiğidir. Hastaların çoğunda ilk dönem depresyondur ve tek uçlu bozukluk tanısıyla hastalar AD monoterapisi almakta, yanlış tedavi edilmektedirler (113).

Birçok İUB tanılı hastaya bir çeşit kişilik bozukluğu tanısı konabilmekte ve yine sıklıkla bu hastalar uzun süre uygunsuz bir şekilde psikoterapi ve AD tedavi alabilmektedirler. Tedavideki başka bir sorun da sıklıkla 2-3 çeşit ilaçla tedavinin her aşamasında etkinlik sağlanabilmiş olması ve hiçbirinin uzun dönemli tedavide yeterli oranda hastada tam iyileşmeyi sağlayamamış olmasıdır. Tüm hastalık sürecine bakıldığında hastalık dönemleri hastalığın çok az bir süresini oluştururken, eşikaltı veya tam bir klinik sendrom oluşturmayan belirtiler belirgin yeti yitimine ve yüke neden olmaktadır (1, 114). Birçok yazar tedavilerin daha çok belirtilerin azalmasını sağladığını ancak yeti yitiminin tamamen ortadan kalkması ve tamamen iyileşme gibi hedeflere ulaşmayı sağlayamadığını belirtmektedir (115, 116). Bu durum özellikle İUB depresif dönem için geçerlidir. Buradaki tedaviye dirençli zihinsel süreç intihar açısından yüksek risk oluşturmakta ve işlevsellikte uzun süreli kayba neden olmaktadır (116).

AD tedavilerin kısa süreli "güvenli" kullanımı hala tartışmalıdır ve uzun dönemli kullanımları ile ilgili hala yeterli veri olmadığından, disforik ve karma belirtiler tabloya eklendiğinde kullanılmasından kaçınılmalıdır. AAP'lerin İUB depresif dönem tedavisinde kısa sürede etki gösterdikleri bildirilirken, lityum ve lamotrijinin daha uzun süreli koruyucu etkilerinden bahsedilmekte ancak kısa dönemli tedavide yeterince araştırılmadıkları

görülmektedir. Diğer antikonvülanların iki uçlu depresyon tedavisindeki kısa veya uzun dönem etkinliklerine dair çok az kanıt bulunmaktadır. Bütün bunlar göz önüne alındığında İUB'nin tek uçlu bozukluğa göre daha az araştırıldığı ve standart AD'lerin güvenilirlik ve tolere edilebilirlik açısından İUB tedavisindeki yerinin tartışmalı olduğunu belirtebiliriz.

Tüm bunlara ek olarak İUB depresif dönemde kullanılan hemen tüm tedavilerin metabolik veya nörolojik yan etkileri de bulunmaktadır (20). Bu nedenlerle İUB depresif dönemin tek uçlu depresif dönemlerden ayırımına yönelik stratejilere ve tedaviye yönelik uzun dönemli koruyuculukları kanıtlanmış, morbidite ve mortaliteyi azaltıcı yeni etkin ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Çıkar Çatışması: Hayır.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek ve yardım almamıştır.

KAYNAKLAR

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-537. [Crossref]
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck Jr. PE, McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart Method. J Clin Psychiatry 2003;64:680-690. [Crossref]
- Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. J Affect Disord 2015;178:71-78. [Crossref]
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. Bipolar Disord 2004;6:379-385. [Crossref]
- Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. Compr Psychiatry 2001;42:190-195. [Crossref]
- Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63:807-811. [Crossref]
- Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, Allen MH. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. J Affect Disord 2009;114:58-67. [Crossref]
- Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: a review of functional outcomes and their implications for treatment. J Affect Disord 2017;209:147-154. [Crossref]
- Van Rheen TE, Rossell SL. Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: an investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. J Affect Disord 2014;162:134-141. [Crossref]
- Rosa A, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Arán A, Ugarte A, Fernández M, Vieta E. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2012;125:335-341. [Crossref]
- Oldis M, Murray G, Macneil CA, Hasty MK, Daglas R, Berk M, Conus P, Cotton SM. Trajectory and predictors of quality of life in first episode psychotic mania. J Affect Disord 2016;195:148-155. [Crossref]
- Michalak EE, Torres IJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. The relationship between clinical outcomes and quality of life in first-episode mania: a longitudinal analysis. Bipolar Disord 2013;15:188-198. [Crossref]
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Ueland T, Romm KL, Hellvin T, Melle I, Friis S, Andreassen OA. Psychosocial function in schizophrenia and bipolar disorder: relationship to neurocognition and clinical symptoms. J Int Neuropsychol Soc 2010;16:771-783. [Crossref]
- Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck P E, McElroy SL, Altshuler L L, Frye MA, Luckenbaugh D A, Rowe M, Grunze H, Suppes T, Nolen WA. Early-onset bipolar depression and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. J Clin Psychiatry 2010;71:864-872. [Crossref]

16. Tondo L, Visioli C, Preti A, Baldessarini RJ. Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors. *J Affect Disord* 2014;167:44–49. [Crossref]
17. Bschor T, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Young AH, Krüger S. Are bipolar disorders underdiagnosed in patients with depressive episodes? Results of the multicenter BRIDGE screening study in Germany. *J Affect Disord* 2012;142:45–52. [Crossref]
18. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, Mathieu F, Gard S, Mbailara K, Zanouy L, Kahn JP, Cohen RF, Wajsbrot-Elgrabli O, Leboyer M, Scott J, Bellivier F. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:136–144. [Crossref]
19. Shen H, Zhang L, Xu C, Zhu J, Chen M, Fang Y. Analysis of misdiagnosis of bipolar disorder in an outpatient setting. *Shanghai Arch Psychiatry* 2018;30:93–101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5936046/>
20. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. *Chapt 4: Unmet needs in psychiatry: bipolar depression*. In: Pompili M, McIntyre RS, Fiorillo A, Sartorius N, editors. *New Directions in Psychiatry*. New York: Springer Press; 2020. p.38–82. [Crossref]
21. Vöhringer PA, Perlis RH. Discriminating between bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2016;39:1–10. [Crossref]
22. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008;10:144–152. [Crossref]
23. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;125:103–110. [Crossref]
24. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:174–86. [Crossref]
25. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 2013;12:92–98. [Crossref]
26. Coryell W, Fiedorowicz JG, Solomon D, Leon AC, Rice JP, Keller MB. Effects of anxiety on the long-term course of depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2012;200:210–215. [Crossref]
27. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and nonanxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993;29:49–52. [Crossref]
28. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009;166:173–181. [Crossref]
29. Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Leppamäki S, Isometsä E. Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: prospective 18-month follow-up study. *Bipolar Disord* 2015;17:821–835. [Crossref]
30. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003;64:44–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720484/>
31. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, Sokero TP, Oquendo MA, Isometsä ET. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:652–661. [Crossref]
32. Schaffer A, Sinyor M, Howlett A, Cheung A. Suicide by overdose in a bipolar disorder cohort. *Eur Psychiatry* 2012;27. [Crossref]
33. WHO (World Health Organization). *International Suicide Rates*; 2018.
34. Baldessarini RJ, Tondo L, Pinna N, Nuñez GH, Vázquez GH. Suicidal risk factors in major affective disorders. *Br J Psychiatry* 2019;215:621–626. [Crossref]
35. Olfson M, Wall M, Wang S, Crystal S, Liu SM, Gerhard T, Blanco C. Short-term suicide risk after psychiatric hospital discharge. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1119–1126. [Crossref]
36. Forte A, Buscaioni A, Fiorillo A, Pompili M, Baldessarini RJ. Suicidal risk following hospital discharge: review. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27:209–216. [Crossref]
37. Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Bipolar Disorder: A Novel, Practical, Patient-Centered Guide for Clinicians. *J Clin Psychiatry* 2016;77:920–926. [Crossref]
38. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97–170. [Crossref]
39. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson J, Barnes T, Cipriani A, Coghlin DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafo M, Paton C, Sahakian BJ, Saunders K, Sinclair JMA, Taylor D, Vieta E, Young A. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30:495–553. [Crossref]
40. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087–1206. [Crossref]
41. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:81–109. [Crossref]
42. Lydiard RB, Culppepper L, Schioler H, Gustafsson U, Paulsson B. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:215–225. [Crossref]
43. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D, Xu W, Corya S. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord* 2007;104:137–146. [Crossref]
44. Tsai J, Thase ME, Mao Y, Ng-Mak D, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and anxiety: a post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr* 2017;22:236–245. [Crossref]
45. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Treating nonspecific anxiety and anxiety disorders in patients with bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2011;72:81–90. [Crossref]
46. McIntyre RS. Mixed Features and Mixed States in Psychiatry: From Calculus to Geometry. *CNS Spectr* 2017;22:116–117. [Crossref]
47. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, Perna G, Valchera A, Veronese N, Solmi M, Gananca L. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Int J Mol Sci* 2016;17:241. [Crossref]
48. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Post RM, Berk M, Goodwin GM, Sachs GS, Tondo L, Findling RL, Youngstrom EA, Tohen M, Undurraga J, González-Pinto A, Goldberg JF, Yildiz A, Altshuler LL, Calabrese JR, Mitchell PB, Thase ME, Koukopoulos A, Colom F, Frye MA, Malhi GS, Fountoulakis KN, Vázquez G, Perlis RH, Ketter TA, Cassidy F, Akiskal H, Azorin JM, Valentí M, Mazzei DH, Lafer B, Kato T, Mazarini L, Martínez-Aran A, Parker G, Souery D, Özerdem A, McElroy SL, Girardi P, Bauer M, Yatham LN, Zarate CA, Nierenberg AA, Birmaher B, Kanba S, El-Mallakh RS, Serretti A, Rihmer Z, Young AH, Kotzalidis GD, MacQueen GM, Bowden CL, Ghaemi SN, Lopez-Jaramillo C, Rybakowski J, Ha K, Perugi G, Kasper S, Amsterdam JD, Hirschfeld RM, Kapczinski F, Vieta E. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170:1249–1262. [Crossref]
49. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. Double-blind, placebo-controlled study (EMBOLDEN I) of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2010;71:150–162. [Crossref]
50. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vázquez G, Marangoni C, Serra G, Tondo L. Antidepressant-associated moodswitching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;148:129–135. [Crossref]
51. Bschor T. Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs* 2014;74:855–862. [Crossref]
52. Sani G, Fiorillo A. Use of lithium in mixed states. *CNS Spectr* 2020;25:449–451. [Crossref]
53. Tondo L, Baldessarini RJ. Antisuicidal effects in mood disorders: are they unique to lithium? *Pharmacopsychiatry* 2018;51:177–188. [Crossref]
54. Song J, Sjolander A, Joas E, Bergen SE, Runeson B, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2017;174:795–802. [Crossref]
55. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh

- DA, Corá-Locatelli G, Leverich GS, Post RM. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607–614. [\[Crossref\]](#)
56. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, Greene P, Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432–441. [\[Crossref\]](#)
 57. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Voysey M, Tunbridge E, Hinds C, Yu L-M, Hainsworth J, Attenburrow MJ, Simon J, Goodwin GM, Harrison PJ. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2016;3:31–39. [\[Crossref\]](#)
 58. van der Loos MLM, Mulder PGH, Hartong EGTM, Blom MBJ, Vergouwen AC, de Keyzer HUEM, Notten PJH, Luteijn ML, Timmermans MA, Vieta E, Nolen WA. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:223–231. [\[Crossref\]](#)
 59. Health Product InfoWatch. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-april-2017-page-2.html>
 60. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2019;24:198–217. [\[Crossref\]](#)
 61. Bond DJ, Noronha M, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1589–1601. [\[Crossref\]](#)
 62. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Tondo L, Vázquez G, Vieta E. Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *J Affect Disord* 2012;139:89–93. [\[Crossref\]](#)
 63. Koukopoulos A, Reginaldi D, Tondo L, Visioli C, Baldessarini RJ. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias. *J Affect Disord* 2013;151:105–110. [\[Crossref\]](#)
 64. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:404–414. [\[Crossref\]](#)
 65. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PKE, Landén M. Risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry* 2014;171:1067–1073. [\[Crossref\]](#)
 66. Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;223:41–48. [\[Crossref\]](#)
 67. Ragguett RM, McIntyre RS. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. *Expert Rev Neurother* 2019;19:317–323. [\[Crossref\]](#)
 68. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:43–52. [\[Crossref\]](#)
 69. McElroy SL, Weisler RH, Chan W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH. Double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163–174. [\[Crossref\]](#)
 70. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079–1088. [\[Crossref\]](#)
 71. Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, Vázquez GH, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:813–832. [\[Crossref\]](#)
 72. Vázquez GH, Holtzman J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. *J Affect Disord* 2015;183:258–262. [\[Crossref\]](#)
 73. Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, Yatham L, Grunze H, Blier P, Moeller HJ, Kasper S. Unmet needs in the treatment of bipolar disorder and recommendations for future research. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:196–205. [\[Crossref\]](#)
 74. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:13–20. [\[Crossref\]](#)
 75. Brown ES, Khaleghi N, Van Enkevort E, Ivleva E, Nakamura A, Holmes T, Mason BL, Escalante C. A pilot study of brexpiprazole for bipolar depression. *J Affect Disord* 2019;249:315–318. [\[Crossref\]](#)
 76. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Walden J, Leverich GS, Alshuler LL, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Post RM. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242–1249. [\[Crossref\]](#)
 77. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:564–566. [\[Crossref\]](#)
 78. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS, Manji HK. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004;56:54–60. [\[Crossref\]](#)
 79. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today* 2019;24:606–615. [\[Crossref\]](#)
 80. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M, Bartova L, Gryglewski G, Papageorgiou K, Lanzenberger R, Willeit M, Winkler D, Rybakowski JK, Kasper S. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:2–12. [\[Crossref\]](#)
 81. Schatzberg AF. A word to the wise about intranasal esketamine. *Am J Psychiatry* 2019;176:422–424. [\[Crossref\]](#)
 82. Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57:430–432. [\[Crossref\]](#)
 83. Park LT, Lener MS, Hopkins M, Iadorola N, Machado-Vieira R, Ballard E, Nugent A, Zarate CA Jr. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Study of Riluzole Monotherapy for Acute Bipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:355–358. [\[Crossref\]](#)
 84. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Bush AI. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008;64:468–475. [\[Crossref\]](#)
 85. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, Mansur RB, Brietzke E, Goldstein BI, McIntyre RS. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2016;18:89–101. [\[Crossref\]](#)
 86. Edberg D, Hoppensteadt D, Walborn A, Fareed J, Sinacore J, Halaris A. Plasma C-reactive protein levels in bipolar depression during cyclooxygenase-2 inhibitor combination treatment. *J Psychiatr Res* 2018;102:1–7. [\[Crossref\]](#)
 87. Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord* 2009;116:222–226. [\[Crossref\]](#)
 88. Fink M, Kellner CH, McCall WV. Role of ECT in suicide prevention. *J ECT* 2014;30:5–9. [\[Crossref\]](#)
 89. Tseng PT, Chen YW, Tu KY, Chung W, Wang HY, Wu CK, Lin PY. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1037–1047. [\[Crossref\]](#)
 90. Cimpianu CL, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: systematic review of the available evidence. *J Neural Transm* 2017;124:145–158. [\[Crossref\]](#)
 91. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:257–265. [\[Crossref\]](#)
 92. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:530–536. [\[Crossref\]](#)
 93. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disord* 2012;14:22–36. [\[Crossref\]](#)
 94. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008;10:163–178. [\[Crossref\]](#)
 95. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord* 2011;129:79–83. [\[Crossref\]](#)
 96. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261–269. [\[Crossref\]](#)
 97. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, Moreno DH, Turecki G, Reis C, Cassidy F, Sinyor M, Azorin J-M, Kessing LV, Ha K, Goldstein T, Weizman A, Beautrais A, Chou Y-H, Diazgranados N, Levitt AJ, Zarate CA, Rihmer Z, Yatham LN.

- International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:1-16. [\[Crossref\]](#)
98. Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler L L, Kupka RW, Frye MA, Keck P E, Nolen WA, Leverich GS, Grunze H, Rush AJ, Post RM. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1089-1096. [\[Crossref\]](#)
 99. Datto C, Pottorf WJ, Feeley L, LaPorte S, Liss C. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression. *Ann Gen Psychiatry* 2016;15:9. [\[Crossref\]](#)
 100. Malhi G S, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord* 2017;217:266-280. [\[Crossref\]](#)
 101. Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, Seo HJ, Hong SC, Jon DI, Min KJ, Yoon BH. Efficacy of quetiapine in patients with bipolar I and II depression: a multicenter, prospective, open-label, observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:197-204. [\[Crossref\]](#)
 102. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, Kelly DI, Fischer EG, Zboyan HA, Snow DE, Martinez M, Jurdi RA, Shivakumar G, Sureddi S, Gonzalez R. I. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord* 2008;111:334-43. [\[Crossref\]](#)
 103. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008;10:323-33. [\[Crossref\]](#)
 104. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry* 2016;208:359-365. [\[Crossref\]](#)
 105. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Bjoern H, Auestad BH, Per Bergsholm P, Ulrik F, Malt UF, Gunnar Morken G, Ketil J, Oedegaard KJ, Vaaler A. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2015;172:41-51. [\[Crossref\]](#)
 106. Vohringer PA, Ostacher MJ, El-Mallakh RS, Holtzman NS, Thommi SB, Whitham EA, Sullivan MC, Baldassano CF, Goodwin FK, Baldessarini RJ, Ghaemi SN. Antidepressants in Type II Versus Type I Bipolar Depression: A Randomized Discontinuation Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:605-608. [\[Crossref\]](#)
 107. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES, Ketter TA, Shelton RC, Deckersbach T, McClinnis MG, Bowden CL, Tohen M, Kocsis JH, Calabrese JR, Kinrys G, Bobo WV, Singh V, Kamali M, Kemp D, Brody B, Reilly-Harrington NA, Sylvia LG, Shesler LW, Bernstein EE, Schoenfeld D, Rabideau DJ, Leon AC, Faraone S, Thase ME. Bipolar CHOICE (clinical health outcomes initiative in comparative effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:90-99. [\[Crossref\]](#)
 108. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001;178:184-190. [\[Crossref\]](#)
 109. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher JA, Earl NL, Greene PL, Monaghan ET. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling Bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841-850. [\[Crossref\]](#)
 110. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: a randomized, double-blind, parallel-group, Prospective study. *J Affect Disord* 2015;185:31-37. [\[Crossref\]](#)
 111. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167:792-800. [\[Crossref\]](#)
 112. Amsterdam JD, Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:257-264. [\[Crossref\]](#)
 113. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry* 2014;171:1023-1026. [\[Crossref\]](#)
 114. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:326-337. [\[Crossref\]](#)
 115. McElroy SL. Pros and cons of approved therapies for bipolar depression and ongoing unmet needs. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e26 [\[Crossref\]](#)
 116. Frye MA, Prieto ML, Bobo WV, Kung S, Veldic M, Alarcon RD, Moore KM, Choi DS, Biernacka JM, Tye SJ. Current landscape, unmet needs, and future directions for treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2014;169:S17-S23. [\[Crossref\]](#)