

ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE

TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Katarina Čeranić Ninić, dr. med, spec. psih.

*Enota za forenzično psihiatrijo,
Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katarina.ceranicninic@ukc-mb.si

1 UVOD

Bipolarna motnja je duševna motnja, za katero sta značilni vsaj ena epizoda privzdignjenega razpoloženja (manije oz. hipomanije) in vsaj ena epizoda znižanega razpoloženja (depresije). Pojavlja se pri 1 % do 3 % splošne populacije in je enako pogosta pri moških in ženskah (1). Podtipi bipolarnе motnje so: bipolarna motnja tipa I (značilna vsaj ena epizoda manije ali ena mešana epizoda ter vsaj ena epizoda depresije), bipolarna motnja tipa II (značilna epizoda hipomanije in hude depresije, ne pa tudi manije) in hitrokrožna oblika bipolarnе motnje (4 obdobja manije ali depresije ali mešane slike letno) (2).

2 SIMPTOMI IN ZNAKI BIPOLARNE MOTNJE

Po diagnostičnih kriterijih Ameriškega združenja psihiatrov (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*;

POVZETEK

Bipolarna motnja je duševna motnja, za katero sta značilni vsaj ena epizoda privzdignjenega razpoloženja (manije oz. hipomanije) in vsaj ena epizoda znižanega razpoloženja (depresije). V tem preglednem članku so opisane klinične značilnosti bipolarnе motnje ter principi obravnave tovrstnih pacientov. Poudarek je predvsem na farmakoterapiji manije, depresije, mešanih epizod ter hitrokrožne oblike bipolarnе motnje. Opisane so tudi specifike pri zdravljenju pediatrične in geriatrične populacije.

KLJUČNE BESEDE:

bipolarna motnja razpoloženja, bipolarna depresija, manija, farmakoterapija

ABSTRACT

Bipolar disorder is a mental disorder characterized by at least one episode of high mood (mania or hypomania) and at least one episode of low mood (depression). This article reviews the clinical features of bipolar disorder and the principles of treatment of such patients. The emphasis is primarily on the pharmacotherapy of mania, depression, mixed episodes, and rapid cycling forms of bipolar disorder. Specifics in the treatment of the pediatric and geriatric populations are also described.

KEY WORDS:

bipolar mood disorder, bipolar depression, mania, pharmacotherapy

DSM 5) in Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) med simptome in znake bipolarnе motnje sodijo (2, 3):

Manija – za katero je značilno, da imajo osebe obdobja izrazitega privzdignjenega razpoloženja ali razdražljivosti ter izjemno povišane energije, ki traja vsaj en teden in je prisotna večino dneva. Privzdignjeno razpoloženje običajno ni v skladu s pacientovimi socialnimi okoliščinami in se lahko giblje od brezskrbne jovialnosti do nekontrolirane vznemirljenosti. Poleg tega so pretirano samozavestni in pogosto grandiozni. Zmanjšana je potreba po spanju, so nenehno v gibanju, izrazito zgovorni in ne zmorejo ohranjati koncentracije. Ob tem so prepirljivi, lahko tudi agresivni, zmanjša se ali popolnoma izgubi stik z realnostjo. Samospoštovanje je pogosto napihnjeno s prevelikim samozaupanjem. Vedenje je brezobzirno, predrzno, okoliščinam neustrezno in mimo običajne narave. V tem obdobju si osebe lahko na-

redijo ogromno škode, ker sledijo trenutnim impulzom (neustrezno spolno vedenje, pretirani nakupi, nespametne poslovne naložbe, konflikti, ki se lahko stopnjujejo do fizične agresije). Lahko so prisotne še blodnje (navadno veličanske) ali halucinacije (navadno glasovi, ki govorijo neposredno pacientu), ali pa je opaziti vzburljenje, pretirano motorično aktivnost in vrvežavost, ki so tako izraziti, da je oseba nedojemljiva ali nedostopna za običajno komuniciranje. Praviloma je nujno potrebno hospitalno zdravljenje.

Hipomanija – gre za blažjo obliko manije. Pri tej motnji je značilno blago privzdignjeno razpoloženje in povišana energija. Osebe so počutijo tako dobro, da teh sprememb niti ne zaznajo kot bolezenskega stanja. Poudarjen je občutek telesne in duševne učinkovitosti. Pogosto so prisotne povečana sociabilnost, zgovornost, prevelika familiarnost, povišana spolna energija in zmanjšana potreba po spanju, vendar ne toliko, da bi resneje zmotile vključevanje v delo ali povzročile izgubo stika z realnostjo. Razdražljivost, domišljavost, neolikano, surovo vedenje lahko zamenjajo bolj običajno evforično sociabilnost. Motenj razpoloženja in vedenja ne spremljajo halucinacije in blodnje. Ob ohranjenem sodelovanju ali dobri podpori svojcev ni vedno nujno potrebna hospitalizacija.

Depresija – glavne značilnosti so žalost, občutki nevrednosti in brezupa, zmanjšana energija, huda utrujenost ter izguba zanimanja in nezmožnost uživanja v dejavnostih, ki so posameznike prej veselile. Pogosto so prisotne težave z motnjami spanja (nespečnost ali pretirana zaspanost), spremembe apetita (izguba teka ali pretirana ješčnost). Oseba je bolj razdražljiva, počasneje razmišlja in govori, težko se skoncentrira. Lahko se pojavijo telesni simptomi (bolečine, prebavne motnje, glavobol) in samomorilne misli brez ali z načrtom ter celo resni poskusi samomora.

Mešana epizoda – obsega tako simptome manije ali hipomanije kot tudi depresije. Znake depresije spremljajo vznemirjenje, razdražljivost, tesnoba, nespečnost in beganje misli. Ta kombinacija presežka energije in depresivnega razpoloženja poveča samomorilno ogroženost, ki je pri bipolarni motnji tudi sicer zelo visoka.

3 DIAGNOSTIKA BIPOLARNE MOTNJE

Diagnoza bipolarne motnje se navadno postavi zelo pozno. Pacienti praviloma obiščejo psihiatra v obdobju depresije, ko se počutijo zelo slabo, redkeje v manični oz. hipomanični

fazi, ko se počutijo dobro. Zato pogosto traja več let, preden se postavi prava diagnoza.

Pri diagnostiki je potrebno upoštevati (4):

- a) simptome in znake trenutnega stanja – depresija, manija, tesnoba, impulzivnost itd.;
- b) vse pretekle epizode – koliko epizod je bolnik imel, v kakšnih presledkih, katere epizode so prevladovale;
- c) pridružene motnje – motnja kontrole impulzov, mejna osebnostna motnja, bulimija, zloraba prepovedanih drog in alkohola, obsesivno kompulzivna motnja, panična motnja in agorafobija, socialna fobija in generalizirana anksiozna motnja.

Vsekakor je pomembno tudi izključiti sekundarne vzroke bipolarne motnje oz. vzroke organske etiologije. To posebej velja pri diagnostiki bipolarne motnje pri otrocih in mladostnikih ter populaciji starejših pacientov, ker je verjetna širša etiologija težav. Zato v klinični praksi naredimo razširjeno diagnostiko, in sicer laboratorijske preiskave krvi: hemogram, hepatogram, retenti, elektroliti, vrednosti krvnega sladkorja, CRP, določimo serumske vrednosti folatov, vitamina B₁₂ in ščitničnih hormonov. Prav tako opravimo slikovno diagnostiko – računalniško tomografijo ali magnetno resonanco možganov (5).

4 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bipolarne motnje je predvsem medikamentozno. Uporablja se cela paleta zdravil: stabilizatorji razpoloženja, antipsihotiki, antidepresivi, benzodiazepini in hipnotiki. V preglednici 1 so kategorizirana zdravila za zdravljenje bipolarne motnje.

Na splošno se bipolarna motnja zdravi akutno in preventivno oziroma vzdrževalno. Princip zdravljenja je odvisen od faze bolezni, v kateri je pacient.

4.1 ZDRAVLJENJE MANIČNE EPIZODE

Večina pacientov z manijo potrebuje hospitalno obravnavo (7). Še vedno nobena psihoterapija ne zagotavlja alternativne oblike zdravljenju z zdravili (8).

Za paciente s hudo manijo se predlaga začetno zdravljenje z litijem in antipsihotikom ali valproatom in antipsihotikom. Litij ali valproat se običajno kombinira z aripiprazolom, haloperidolom, olanzapinom, kvetiapiinom ali risperidonom. Drugi antipsihotiki, ki se uporabljajo manj pogosto, vklju-

Preglednica 1: Kategorizacija zdravil za zdravljenje bipolarnе motnje (6).

Table 1: Categorization of drugs for the treatment of bipolar disorder (6).

Antipsihotiki	Stabilizatorji razpoloženja
Antipsihotiki prve generacije (tipični): • haloperidol, flufenazin, zuklopentiksol, promazin	• litij • <u>antiepileptiki</u> : valproat oz. valprojska kislina, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin
Antipsihotiki druge generacije (atipični): • kvetiapin, risperidon, olanzapin, paliperidon, lurasidon, ziprazidon, klozapin, asenapin • <u>delni agonisti dopaminskih receptorjev</u> : aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin	

čujejo asenapin, kariprazin ali paliperidon, pa tudi kateri antipsihotik prve generacije, ki ni haloperidol. Atipični antipsihotiki imajo prednost pred klasičnimi zaradi boljšega profila neželenih učinkov v kratkotrajnem zdravljenju (4). Predpisovanje kombinacij zdravil za hudo manijo je skladno z več smernicami zdravljenja (9, 10, 11, 12).

Izbira ustreznega zdravila ali kombinacije zdravil temelji na naslednjih dejavnikih: pacientov pretekli odziv na zdravila, pretekli odziv družinskih članov z bipolarno motnjo na zdravila, specifični manični simptomi, profili neželenih učinkov, splošno zdravstveno stanje, možnost interakcij med zdravili, razpoložljivost zdravil in način apliciranja (npr. intramuskularno ali peroralno) (10, 11, 12). Tako se na primer pri pacientih z:

- ledvično boleznijo – izogibamo litiju,
- okvaro jeter – izogibamo valproatu,
- pri občutljivih na ekstrapiramidne neželene učinke – izogibamo aripiprazolu in risperidonu,
- pri debelosti – izogibamo olanzapinu, kvetiapinu in risperidonu,
- pri bolezni ščitnice – izogibamo litiju,
- pri ženskah v rodni dobi – zaradi teratogenosti izogibamo valproatu.

Na podlagi rezultatov več randomiziranih študij je pri pacientih s hudo manijo kombinacija litija ali valproata in antipsihotika učinkovitejša od monoterapije (13).

Zelo agitirani pacienti običajno potrebujejo za kontrolo vedenja kratkotrajno parenteralno zdravljenje (4). Običajno uporabimo antipsihotike (tudi klasične) in benzodiazepine v najnižjih učinkovitih odmerkih (npr. lorazepam) (1, 8). Benzodiazepini so indicirani tudi kot dodatno zdravljenje, kadar je potrebno doseči umiritev pacienta in/ali izboljšanje spanja (4). Njihova uporaba zmanjša potrebo po zelo visokih odmerkih antipsihotikov (4).

Same smernice ne opredelijo, ali izbrati atipični antipsihotik ali stabilizator razpoloženja kot monoterapijo. V klinični praksi odločitev sprejmemo na podlagi resnosti klinične slike ter

vsakega pacienta posamezno. Prav tako smernice prepuščajo, da se vsak zdravnik odloči, ali bo pacienta zdravil z monoterapijo ali kombinirano terapijo (10). Ta odločitev običajno temelji na potrebi hitrosti odziva (npr. kombinirano zdravljenje navadno deluje hitreje), ali je imel pacient v preteklosti delni odziv na monoterapijo, resnosti manije ter pripravljenosti samega pacienta za kombinirano zdravljenje (10).

4.2 ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE EPIZODE

Pri zdravljenju bipolarnе depresije se moramo zavedati nevarnosti, da se depresija lahko obrne v manijo (4). Odsvetuje se zdravljenje z antidepresivom v monoterapiji, ker lahko pomembno zviša tveganje za obrat faze in za spremembo poteka bolezni v smislu hitre menjave faz (14). Več aktualnih smernic priporoča, da zdravljenje začnemo s kombinacijo antidepresiva in stabilizatorja razpoloženja ali atipičnega antipsihotika (14). Od stabilizatorjev razpoloženja se priporočajo lamotrigin, litij, valproat in karbamazepin, od atipičnih antipsihotikov se priporoča uvedba kvetiapina, olanzapina ali lurasidona (10, 11, 15). Če v dosedanjem poteku bolezni prevladujejo depresivne epizode, izberemo lamotrigin, če prevladujejo manične, pa druge stabilizatorje razpoloženja ali atipični antipsihotik (16). Ob manj intenzivni depresivni simptomatiki in odsotni samomorilni ogroženosti je možno pričeti zdravljenje tudi s stabilizatorjem razpoloženja ali atipičnim antipsihotikom v monoterapiji (4).

4.3 ZDRAVLJENJE MEŠANIH EPIZOD IN HITROKROŽNIH OBLIK

4.3.1 Mešane epizode

Podatkov glede zdravljenja mešanih epizod je manj. Priporočilo je, da je zdravljenje usmerjeno v uravnavanje razpoloženja, ne pa v posamezne simptome (4). Pri zdravljenju

mešanih stanj je večja potreba po kombiniranem zdravljenju kot pri ostalih epizodah (4, 17). Uspešno zdravljenje maničnega dela mešane epizode bi moralo privedi tudi do upada depresivnih simptomov (18).

4.3.2 Hitrokrožna oblika bipolarni motnje

Zdravljenje maničnih in hipomaničnih epizod pri pacientih s hitrokrožno bipolarno motnjo je primerljivo z zdravljenjem manije ali hipomanije pri pacientih brez hitrokrožne oblike (10, 11). Medtem ko hitrokrožna manija vedno zahteva farmakoterapijo, so hipomanične epizode lahko tako blage, da akutna farmakoterapija ni potrebna (10). Zdravili prve izbire za akutno zdravljenje sta litij ali valproat, ki se lahko kombinirata z aripiprazolom, haloperidolom, olanzapinom, kvetiapiinom ali risperidonom (9, 10, 11, 12).

Pri hitrokrožni bipolarni depresiji je prvi priporočeni ukrep ukinitve antidepresiva ter optimizacija že uvedenega stabilizatorja razpoloženja (ustrezni odmerki in serumski nivoji) (4, 10, 11). Kot zdravilo prve izbire pri depresiji se priporoča kvetiapin (19). Če ni učinka, lahko zamenjamo oz. dodamo še lamotrigin, litij in olanzapin (20).

Primarni cilj zdravljenja je preprečiti nadaljnje epizode.

4.4 VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

Cilji vzdrževalnega zdravljenja so preprečevanje ponovitev epizod oz. upočasnitev frekvence ponavljanja, zmanjšanje

suicidalne ogroženosti, ojačitev stabilnosti razpoloženja in izboljšanje kakovosti življenja pacienta (4). Vzdrževalno zdravljenje naj bi sledilo dvema maničnima epizodama oziroma manični in depresivni epizodi ali pa eni manični, če je bila ta huda in/ali je prisotna pomembna družinska anamneza bipolarnih motenj ali hudih depresivnih motenj (4, 21). Pri načrtovanju dolgoročnega farmakološkega zdravljenja za preprečevanje ponovitve bolezni upoštevamo zdravila, ki so bila učinkovita med epizodami manije ali bipolarni depresije (15). Po veljavnih evropskih smernicah se priporoča, da če je možno, uvedemo litij kot monoterapijo, ker je več dokazov, da je učinkovit pri preprečevanju tako manične kot depresivne epizode (15).

V preglednici 2 so prikazani antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja, ki so odobreni s strani EMA (*European Medicines Agency*) in FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) za posamezne indikacije bipolarni motnje.

4.5 ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Pri otrocih in mladostnikih zbolelih z bipolarno motnjo je bilo izvedenih manj študij kot pri odraslih pacientih, zato zdravljenje pogosto temelji na študijah za odrasle (24). Vendar se moramo zavedati, da se odziv na določena zdravila med mladimi in odraslimi lahko razlikuje. Čeprav je farma-

Preglednica 2. Antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja, ki so odobreni s strani EMA in FDA (22, 23).

Table 2. Antipsychotics and mood stabilizers approved by EMA and FDA (22, 23).

Zdravila	Manija		Depresija		Mešane epizode		Vzdrževalno zdravljenje	
	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA
aripiprazol	✓	✓					✓	✓
kariprazin		✓		✓		✓		
lurasidon				✓		✓		
olanzapin	✓	✓		✓		✓	✓	✓
kvetiapin	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
risperidon	✓	✓					✓	✓
ziprazidon	✓	✓			✓	✓		✓
haloperidol	✓							
flufenazin	✓							
karbamazepin	✓	✓					✓	
lamotrigin							✓	✓
litij	✓	✓					✓	✓
valproat	✓	✓					✓	



koterapija indicirana za skoraj vse mladostnike z bipolarno motnjo, približno tretjina pacientov ne prejema zdravil (25). Kot začetna terapija pri maniji se priporočajo atipični antipsihotiki, kot so aripiprazol, olanzapin, kvetiapin, risperidon ali ziprasidon (26, 27, 28). V primeru nezadostnega učinka se lahko zamenja za litij ali valproat (29). Če sta bili neuspešni dve monoterapiji, se lahko izbere kombinacija dveh zdravil. Priporočene kombinacije so: litij in valproat; litij in atipični antipsihotik; valproat in atipični antipsihotik; karbamazepin in atipični antipsihotik (4).

Na podlagi novejših randomiziranih študij se kot prva izbira terapije za zdravljenje otrok in mladostnikov z bipolarno hudo depresijo priporoča monoterapija z lurasidonom ali alternativnim atipičnim antipsihotikom in selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI) (30). Atipični antipsihotiki, ki jih uporabljamo v vsakodnevni praksi, vključujejo aripiprazol, olanzapin, kvetiapin in risperidon. SSRI, ki se običajno uporabljajo, vključujejo escitalopram, fluoksetin in sertralin. Pri pacientih, ki se ne odzovejo na tovrstno terapijo, se lahko uvede lamotrigin ali litij (31).

4.6 ZDRAVLJENJE BIPOLARNE MOTNJE PRI GERIATRIČNI POPULACIJI

Pri zdravljenju starejših oseb moramo upoštevati nekatere njihove značilnosti: zmanjšano zmožnost presnavljanja zdravil, večjo občutljivost na neželene učinke in pogostejše spremljajoče bolezni (4). Na podlagi randomiziranih študij pri starejših bolnikih prva zdravila za akutno manijo in hipomanijo vključujejo litij, valproat, olanzapin, risperidon in kvetiapin (32, 33). Pri uporabi litija, ki je sicer učinkovit stabilizator razpoloženja, moramo biti previdni, ker so neželeni učinki pogostejši kot pri mlajših.

Pri zdravljenju bipolarnе depresije se po novejših smernicah priporoča kvetiapin ali lurasidon (34, 35). Zelo učinkovit je tudi lamotrigin, lahko tudi litij ali valproat (32). V primeru hujših oblik depresije se dodaja antidepresiv, predvsem pa antidepresivi iz skupine SSRI ali SNRI (36).

V splošnem so odmerki zdravil pri starejših nižji in predstavljajo 1/2 do 2/3 dnevnega odmerka, namenjenega mlajšim osebam (32).

5 NEFARMAKOLOŠKI UKREPI

Pacienta je predvsem pomembno podučiti o rednem jemanju predpisane terapije, saj je izid zdravljenja odvisen od

dobrega sodelovanja z zdravnikom. Pomembno je pacientu tudi svetovati, da redno opazujejo in tudi zabeležijo spremembe v razpoloženju ter da se v takšnih primerih čim prej oglasijo na kontrolnem pregledu. Hkrati izobrazimo tudi svojce, da pomagajo prepoznati spremembe razpoloženja bližnjih ter jih spodbujajo k rednemu jemanju terapije. Spregovoriti moramo tudi o dejavnih tveganja, ki lahko destabilizirajo razpoloženje (nezdrav življenjski slog, izpostavljenost dolgotrajnemu stresu, neurejen ritem spanje-budnost).

6 ZAKLJUČEK

Bipolarna motnja je kronična bolezen, ki zahteva dolgotrajno, pogosto doživljenjsko zdravljenje. V klinični praksi je uveljavljeno, da po prvi epizodi bipolarnе motnje zdravljenje traja običajno dve leti, po drugi epizodi pet let, po tretji pa vse življenje.

Poleg farmakoterapije, ki je vsekakor nujna, so potrebni tudi izobraževanje pacientov in njihovih svojcev ter psihoterapevtski/psihosocialni pristopi, ki lahko pomembno izboljšajo sodelovanje pacientov pri zdravljenju. Dobro zastavljeno zdravljenje lahko prispeva k zmanjšanju števila in resnosti ponavljajočih se epizod, zniža stopnjo suicidalnosti ter predvsem omogoča ljudem z bipolarno motnjo živeti kakovostno življenje.

7 LITERATURA

1. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders, *JAMA Psychiatry*. 2014 May; 71(5): 573–581.
2. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5)*, 2013: 124–125.
3. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). *Pregledni seznam bolezni*, Šesta izdaja 2008; str. 254.
4. Kores-Plesničar B, Dernovšek MZ et al. Smernice za zdravljenje bipolarnе motnje razpoloženja, *Zdrav vestnik* 2006; 75: 225–233.
5. Larson EW, Richelson E. *Organic Causes of Mania*, *Mayo Clinic Proceedings Volume 63, Issue 9, September 1988, Pages 906–912*.
6. Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M et al. *Psihiatrija, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani in Psihiatrična klinika Ljubljana, Prva izdaja 2013, str. 351, 371, 372*.

7. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1–50.
8. Goodwin GM. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149–173.
9. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. *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*. 2009; 10(2): 85.
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. *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(2):97. Epub 2018 Mar 14.
11. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(6): 495. Epub 2016 Mar 15.
12. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E et al. *The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; 20(2): 180.
13. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. *Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(4): 442.
14. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA et al. *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders*. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(11): 1249.
15. NICE National Institute for Health and Care Excellence. *Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care*. September 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG185>.
16. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD et al. *Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder*. *J Affect Disord* 2000; 59: 39–56.
17. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. *A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder*. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024.
18. Swann AC, Bowden CL, Morris D et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex*. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
19. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM et al. *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*. 2007; 9(4): 413.
20. Ketter TA, Wang PW. *Management of rapid-cycling bipolar disorders*. In: *Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders*, Ketter TA (Ed), American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC 2010. p.331.
21. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, et al. *Report on the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000*. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 288–299. <https://www.ema.europa.eu>
22. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
23. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. *Bipolar disorder*. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1561.
24. Dusetzina SB, Gaynes BN, Weinberger M et al. *Receipt of guideline-concordant pharmacotherapy among children with new diagnoses of bipolar disorder*. *Psychiatr Serv*. 2011 Dec; 62(12): 1443–1449.
25. Findling RL, Nylas M, Forbes RA, McQuade RD et al. *Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct; 70(10): 1441–1451.
26. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM et al. *A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar; 45(3): 305–313.
27. Haas M, Delbello MP, Pandina G et al. *Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Bipolar Disord*. 2009 Nov; 11(7): 687–700.
28. Walkup JT, Wagner KD, Miller L et al. *Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Dec;54(12):1008-19. Epub 2015 Oct 8.
29. DelBello MP, Goldman R, Phillips D et al. *Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56(12): 1015. Epub 2017 Oct 13.
30. Thomas-Lakia T, Levy J, Findling RL. *Bipolar disorders*. In: *Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology, Third Edition*, McVoy M, Findling RL (Eds), American Psychiatric Association Publishing, Arlington, VA 2017. p. 264.
31. Sajatovic M, Chen P. *Geriatric bipolar disorder*. *Psychiatr Clin North Am*. 2011; 34(2): 319.
32. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M et al. *Lithium in late-life mania: a systematic review*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:755. Epub 2017 Mar 9.
33. Sajatovic M, Paulsson B. *Quetiapine for the treatment of depressive episodes in adults aged 55 to 65 years with bipolar disorder*. March 1-4, 2007. American Association of Geriatric Psychiatry Annual Meeting, New Orleans, LA.
34. Sajatovic M, Forester BP, Tsai J et al. *Efficacy of Lurasidone in Adults Aged 55 Years and Older With Bipolar Depression: Post Hoc Analysis of 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Studies*. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(10): e1324.
35. Garei P, Falconi U, De Fazio P, De Sarro G. *Conventional and new antidepressant drugs in the elderly*. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 353–396.

