

# Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi

## *Long-term Treatment in Bipolar Disorder*

Meliha Zengin Eroğlu <sup>1</sup>, Nurgül Özpoğraz <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

### ÖZET

Bipolar bozuklukta uzun dönemde koruyucu tedavinin öneminin tartışılmazlığına rağmen bunun nasıl yapılacağı ve tedavi yanıtının nasıl değerlendirileceğiyle ilgili tartışmalar sürüp gitmektedir. Etkin bir koruyucu tedavi mortalite ve morbiditeyi düşürür ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır. Koruyucu tedavinin etkinliğini ölçerken aynı zamanda hastalık seyriyle ilişkili olan ideal yanıt kavramı da açık olarak tanımlanmalıdır. Bu yazıda günümüzde koruyucu sağaltımın etkinliğini belirleyen geçerli, güvenilir, duyarlı ölçütlerimiz ve yöntemlerimizin olup olmadığının değerlendirilmesi ve sunulan veriler çerçevesinde klinisyenlerin farmakolojik korumada kullanılan ilaçlar hakkında genel olarak bilgilendirilmesi amaçlanmıştır.

*Anahtar Sözcükler: Bipolar Bozukluk, Koruyucu Tedavi, Uzun Dönem, Tedavi*

### ABSTRACT

Although the importance of long-term prophylactic treatment is certain in bipolar disorder, there is still debate on how to which patients and evaluate the treatment response. Efficacious long-term treatment can reduce morbidity and mortality significantly and improve quality of life of bipolar patients. The concept of ideal response should also be defined very clearly in order to discuss the difficulties of measuring the effectiveness of the prophylactic treatment. The aims of this paper are to determine whether our currently methods and criteria are valid, reliable and sensitive evaluating the efficacy of the treatment response and to briefly inform the clinicians about the drugs used in pharmacologic prophylaxis in accordance with relevant data.

*Keywords: Bipolar Disorder, Long-term, Treatment, Maintenance, Prophylaxis*

*(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(2):206-236)*

*Çevrimiçi adresi/ Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol2/no2/](http://www.cappsy.org/archives/vol2/no2/)*

*Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 22 Şubat 2010 / February 22, 2010*

**B**ipolar Bozukluk kronik seyir gösteren, ciddi ve sürekli tedavi gerektiren ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. Yüksek morbidite ve özkıyım riski nedeniyle yüksek mortaliteye sahip olduğu ve tahmin edilenden çok daha sık görüldüğü için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hasta ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkiler ve belirgin yeti yitimine neden olur.[1] Yapılan araştırmalarda bipolar I bozukluğun prevalansı

(yaygınlığı) %1.6 olarak saptanmıştır. Diğer bipolar bozukluk tipleri de dahil edildiğinde bu rakam %3'e dek yükselmektedir.[2-4] Bipolar bozukluğun erkeklerde görülme sıklığı 9-15/100.000, kadınlarda 7.4-30/100.000'dir.[5-7]

İlk psikiyatriste başvuru sırasında bu hastaların %69'una tanı konamamaktadır.[8] Ek tanılı durumların fazla olması tanı koymayı güçleştiren en önemli faktörlerden biridir. Belirtilerin başlangıcından tanı konana kadar ortalama yaklaşık 10 yıllık bir süre geçmektedir.[9-10] Hastalık hastaların büyük bir kısmında (kadınların %75'i erkeklerin %67'si) bir depresyon atağı ile başlar. İlk tanısı majör depresyon olan hastaların %5-10 kadarı 6-10 yıl sonra bir manik atak yaşarlar. Hastalığın yıkıcı etkileri her atakla daha da belirginleşir ve hasta iş, aile ve sosyal yaşantısında ciddi sorunlarla karşı karşıya kalabilir.

Hastalığın tedavisinde en az akut dönem tedavisi kadar önemli olan bir diğer basamak da koruyucu tedavidir. Depreşme ve yinelemelerin önlenmesi, eşikaltı belirtilerin ortadan kaldırılması ve hastaların hastalık öncesi işlevsellik düzeylerini sürdürmesi koruyucu tedavinin temel hedefleridir. Bu amaçla lityum ve bazı antiepileptikler (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) duygudurum düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Son dönemde atipik antipsikotikler de koruyucu tedavide klinisyenler tarafından tercih edilmeye başlanmıştır. Tedavi seçeneklerinin çoğalması özellikle dirençli durumlar ya da yan etki gibi olumsuzluklara çözüm sunsa da her ilacın aynı olguda aynı düzeyde etkinlik sağlamayacağı bir gerçektir.

Bipolar bozukluğun uzun dönemdeki koruyucu tedavisinde çoğu zaman duygudurum düzenleyiciler ya da benzer etki gösteren antipsikotik ilaçlar tek başına kullanılmamakta, kombinasyon tedavisi sıklıkla hastalara uygulanmaktadır. Bu yazıda bipolar bozukluk koruyucu tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlikleriyle ilgili bir değerlendirme yapmak ve tedavi seçenekleri konusunda klinisyenleri aydınlatılması amaçlandığından, daha çok adı geçen ilaçların tek başlarına kullanıldıklarındaki etkinlikleri ve koruyucu tedaviye katkıları ele alınmıştır. İlgili bölümler değerlendirilirken kombinasyon tedavilerinin de önemli bir tedavi seçeneği olduğu akılda bulundurulmalıdır.

## **Koruyucu Tedavinin Önemi**

İnsanlık tarihi kadar eski olan bu hastalığın tanımlanması sonrası tedavi yöntemleri de zaman içerisinde değişiklik göstermiştir. 1899'da Kraepelin'in bipolar bozukluk ve depresyon kavramlarını ortaya atmasını, 1970'lerde bipolar bozuklukla ilgili klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ve tedavi önerileri izlemiştir. Hastalığın kendine özgü manik ve depresif dönemlerinin

tanınması ve ayrıştırılması araştırmaları özellikle hastalığın duygudurum yönüne doğru kaydırmıştır. Hastalığı gruplama çabaları bipolar bozukluk I ve II şeklinde başlamış ardından bipolar spektrum bozukluğu kavramıyla genişleyerek devam etmiştir. Bipolar spektrum kavramı; aslında hastalığın sadece klasik mani ve depresyon döngülerinden ibaret olmadığı, çeşitli duygudurum dönemlerinin karışımı ve bu dönemler arasındaki karmaşık ilişkiler ve geçişlerle karakterize olduğunu göstermiştir.

Bipolar bozukluğun akut döneminin baskılanması sonrasında hastalığın kısa ya da uzun vadede seyrini en azından kötüleştirmeyen tedavi yolları izlenmelidir. Atakların tekrarlaması, özkıyım riski, atakların doğuracağı psikososyal sonuçlar ve eşlik eden bozukluklar (alkol ve madde kullanım bozuklukları) nedeniyle koruyucu tedavinin gerekliliği tartışılmaz bir durumdur.[11,12] Hastalık yineleyici özelliktedir, bu nedenle öngörülebilir ve engellenebilir bir durumdur. Geçirilen her atak yeni bir atak geçirme riskini artırır. Hastalığın neden olduğu yeti yitimi ve kayıplar her atakla birlikte ağırlaşır. Bu durum özellikle koruyucu hekimlik açasından da hastaların yıkıcı ataklardan korunmasını gündeme getirir. Koruyucu tedavinin temel hedefi rekürrensin (yinelemenin) ve özkıyım girişimlerinin önlenmesi, ataklar arası dönemde işlevselliğin artırılması, eşikaltı belirtilerin azaltılması, ataklar arası sürenin uzatılması ve duygudurum dalgalanmalarının önlenmesidir.

Tedavide önemli bir basamak sayılan koruyucu tedavinin önemi ancak 1970 sonrası yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır.[13,14] Angst [15] tarafından yapılan bir çalışmada; hastaneye yatırıldıktan sonra 18 yıl süreyle izlenen bipolar bozukluk hastalarının %95'nin hastalıklarının yinelediği ve ortalama 4 atak geçirdikleri saptanmıştır. Hastalığın yol açtığı maddi kayıplar da son derece yüksektir. bipolar bozukluk hastalarının sağlık harcamaları genel tıbbi hastalığa sahip hastaların, diyabet hastalarının ve depresyon hastalarının harcamalarının iki katıdır.[16] 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) yapılan kesitsel bir çalışmada bipolar bozukluk hastaları için toplam 45 milyon dolar harcandığı saptanmıştır.[17] Yaşamboyu kayıplar göz önüne alındığında 25 yaşında hasta olan bir kadının yaşam beklentisinden 9, üretkenliğinden 14 yıl kaybettiği belirlenmiştir. Tedavi ile bu süreler 6.5 ve 10 yıla gerilemiştir. Bu nedenle bipolar bozuklukta koruyucu tedavinin en önemli amacı depresyonların ve yinelemelerin önlenmesidir.

## **Koruyucu Tedavi Uygulama Ölçütleri**

Aslında hastaların büyük bir kısmı bipolar bozukluk tanısı almadan önce birkaç atak geçirdikleri için koruma tedavinine ihtiyaç duyarlar. Bu noktada klinisyenler koruma tedavinine kimlerin alınacağı, hasta uyumu, koruma

tedavinine başlama zamanı, süresi, ilaç seçimi, ilaç yan etkileri gibi pek çok sorunla karşı karşıya kalır. Koruyucu tedaviye kimlerin alınacağıyla ilgili kesin ölçütler ortaya konmamıştır ve konuyla ilgili pek çok farklı görüş söz konusudur. Bu görüş ve öneriler Tablo.1.'de gösterilmiştir.

---

**Tablo.1. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedaviye Alma Ölçüt Önerileri**

---

1. Montgomery, Cassano [18]

Bipolar bozukluk I hastalar için:

- Ara dönemler göz önüne alınmaksızın 3 mani ya da depresyon atağının bulunması
- Beş yıl içinde 2 mani ya da depresyon atağı
- Ailede bipolar bozukluk I ya da ciddi hastalık öyküsünün olması ve 2 atağın bulunması

Bipolar bozukluk II hastaları için:

- Ara dönemler göz önüne alınmaksızın 3 hipomanik ya da depresif atağın bulunması
- Beş yıl içinde 2 hipomani ya da depresyon atağı

2. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health; NIMH) uzlaşma konferansı [19]

1. Üç ya da daha fazla mani-depresyon-ötimi dönemlerinin birbirini izlediği bipolar hastalar
2. İki kez mani-depresyon-ötimi dönemi ve
3. Aşağıdakilerden birisinin bulunması
  - a. Bir ya da daha fazla birinci derece akrabada bipolar bozukluk öyküsü olanlar
  - b. Sürdürüm tedavinin kesilmesinin ardından bir yıl içinde atak yinelemesi olanlar
  - c. Aile öyküsünde yineleyen mani-depresyon-ötimi olanlar
  - d. hastalığı 20 yaşından önce başlayanlar
  - e. Son 3 yıl içinde ani başlayan, ağır ve yaşamı tehdit eden depresyon ve mani atakları olanlar

3. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) [20]

- İkinci ataktan sonra

4. Goodwin ve Jamison [21]

- ilk atağı mani olanlar,
- erkekler,
- ani başlangıçlı atakları olanlar,
- otuz yaş üzerinde başlayanlar,
- şiddetli ve psikotik özellikli atakları olanlar,
- özkiyim riski olanlar,
- dış etkenlerden bağımsız atak geçirenler,
- aile desteği yetersiz olanlar,
- ergenlikte başlangıç,
- genetik yükünlük varsa

5. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Uygulama Kılavuzu [22]

- İlk manik atak sonrası

6. Türk Psikiyatri Derneği'nin İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları Tedavi Kılavuzu [23]

---

- Atak şiddetinin ağır ya da psikotik olması
- Atak sırasında hastanın sergilemiş olduğu davranışların, yaşamsal ya da psikososyal alanlarda ağır sonuçlar yaratabilecek potansiyelde olması
- Hastanın sosyal açıdan kritik bir yaşam döneminde bulunuyor olması (örn.okul ya da iş yaşamındaki koşulların, bir yineleme durumunda onarılmaz kayıplar riskini içermesi)
- Ailede bipolar bozukluğu öyküsü bulunması
- İlk dönemden sonra yaşam kalitesi bozulmuş ya da hastalık öncesi döneme geri dönmemiş olması
- Hastanın kendisinin korumayı talep ediyor olması ilk ataktan sonra koruyucu tedavi başlanmasında önemli faktörlerdir.

7. İngiliz Psikofarmakoloji Birliği (British Association of Psychopharmacology) Bipolar Bozukluk Tedavi Kılavuzu [24]

- İlk manik atak sonrası

8. Kanada Duygudurum Bozuklukları ve Anksiyete Bozuklukları Tedavi Kılavuzu (CANMAT) [25]

- İlk manik atak sonrası

9. İngiliz Ulusal Sağlık ve Klinik Uygulama Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [26]

- Ciddi sonuçlar doğuran bir manik atak sonrası
- İki ya da daha fazla atak geçirmiş Bipolar bozukluk I hastaları
- Sık atak geçiren ya da özkıyım riski olan Bipolar bozukluk II hastaları

Koruyucu tedavinin kimler için gerekli olduğu kadar kimler için gerekli olmadığı da tartışılan diğer bir konudur. Özellikle, tek atak, hafif atak geçirilenlere ve atak araları uzun olanlara koruyucu tedavi başlanmaması gerektiği düşünülmektedir.[27]

Koruyucu tedavi biçimi saptanırken hastalığın süresi, geçirilmiş atakların sayısı ve niteliği, döngü sıklığı, ani başlangıçlı olup olmadığı, mevsimselliği, eşlik eden bedensel hastalıklar ve bunlar için kullanılan ilaçlar, tıbbi kontraindikasyonlar, daha önce koruyucu tedavi uygulanıp uygulanmadığı, koruma tedavinine verdiği yanıtlar, yineleme özellikleri, ailede bipolar bozukluk öyküsü ve tedavi yanıtları, hastanın ve ailenin işbirliği potansiyeli, hastanın yaşam koşulları saptanmalıdır. Koruma tedavinine genellikle hasta ikinci duygudurum dönemini geçirdikten sonra başlanır. Çünkü hastalığın doğal seyri bireyler arasında farklılıklar gösterebilir. Bu yolla klinisyen iki dönem arasındaki sağlıklı kalınan süreyi doğal olarak gözler ve koruyucu ilacın başarısıyla ilgili fikir sahibi olur. Ancak hasta özellikleri göz önüne alınarak ilk ataktan sonra da koruyucu tedavi önerilebilir.

Koruma tedavisinde ilk basamak hastanın ve yakın çevresinin bilgilendirilmesidir. Bilgilendirmenin, atakların öncü belirtilerinin tanınması ve ataklar şiddetlenmeden önlem alınmasını sağlayıcı katkısı vardır. Düzleme döneminde hastalığın doğası ve yüksek yenileme riskinin olduğu anlatıldığında hastanın koruyucu tedavisi kabullenmesi daha kolay olacaktır.

Koruyucu tedavi sırasında karşılaşılan en büyük sorunlardan biri ilaç uyumudur. Colom ve arkadaşları ilaç uyumsuzluğunun bipolar bozukluk hastaları arasında %64'lere vardığını ve tedavi sırasında en sık yineleme nedeni olduğunu bildirmiştir.[28] İlaç uyumsuzluğunun pek çok farklı nedeni olabilir. Bunlardan bazıları; kişinin süregen seyirli bir hastalığı olduğunu reddetmesi, duygularını kontrol eden bir ilacı kullanmak istememe ve ilaç yan etkileridir.[29] Ağır ataklar yaşayan, sık hastaneye yatan ve kişilik bozukluğu ek tanısı olmayan hastalar koruyucu tedaviye daha sıcak bakarken, genç erişkinler, mani/hipomani dönemini daha iyi olarak algılayan ve yan etkilere hassas olan hastaların koruyucu tedavi fikri konusunda daha dirençlidir.

İlaçla korumanın haricinde kişinin de stres faktörlerinin azaltma, düzenli bir yaşam tarzını benimseme, uyku düzenini sağlama, alkol ve madde kullanımından kaçınma gibi atakları engelleyici koruyucu önlemler alabileceği hastayla konuşulmalıdır. Koruyucu tedaviye karar verirken atak sayısı ve şiddeti yanında bir önceki atağın doğurduğu sonuçlar gözden geçirilmeli ve hastanın koruma tedavisi için istekli olup olmadığı değerlendirilmelidir.[30] Sürdürüm tedavisindeki ilaçla koruyucu tedaviye başlanılmalı, koruma tedavisi olabildiğince yalınlaştırılmalıdır. Koruyucu tedavi belirli bir süre için değil, hastanın çok kararlı kesim talep ya da gerekçesi olmadıkça, yaşam boyu uygulanacak gibi planlanmalıdır. Hastayı ne olursa olsun koruma tedavinine zorlamak yerine, hastalıkla ilgili tüm riskler ortaya konmalı ve son karar hastaya bırakılmalıdır.

## Koruyucu Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

### İdeal Yanıt

Koruyucu tedavide her zaman hedef "ideal yanıt" olmalıdır. İdeal yanıt, hastanın ilacı kullandıktan sonra hiçbir atak ya da belirti yaşamamasıdır. Ancak şu an kullanımda olan duygudurum düzenleyicilerin hiç biri bu şartların hepsini karşılamamaktadır. "Altın standart" kabul edilen lityumun bile zaman içerisinde yan etkilerinin ne kadar çok olduğu ve etkinliği tartışılır olmuştur.[31] Koruyucu tedaviye ideal yanıt oranı son derece düşüktür. Klinik uygulamada en sık "kısmi yanıt" ile karşılaşılmaktadır. Kısmi yanıt, koruyucu tedavi ile atak şiddetinde azalma ve atak süresinin kısalma ile karakterizedir.[21]

Bipolar bozukluğun ortaya çıkışı ve seyri kadar tedavi yanıtının değerlendirilmesi de karmaşık bir süreçtir. Unipolar depresyon için tanımlanan tam düzelleme (remisyon) kavramı gibi bir iyileşme kavramı bipolar bozukluk için henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Bipolar bozukluk;

major depresyon, mani ve hipomani atakları, dirençli depresif, irritabl ve anksiyöz belirtiler ve işlevsellikte genel bir kayıpla karakterizedir. İyileşmeden söz edebilmek için sayılan tüm bu klinik durumların düzelmesi gereklidir. Dolayısıyla iyileşmenin olup olmadığı ancak bu klinik durumların sistematik bir ölçümle değerlendirilmesiyle karar verilebilir.[32]

## Yanıt Ölçümünün Önemi

Psikiyatrik girişimlerin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmaların yapılması, hastalara tanı koymada ve klinik izlem sırasında sabit ve tutarlı yöntemler kullanmayı gerekli kılmıştır. Ardından hastaların kendini ve hekimlerin hastayı değerlendirdiği ölçekler kullanılması önerilmiştir. Değerlendirme ölçekleri, klinik çalışmalar sırasında yaygın olarak kullanılmasına rağmen pek çok klinisyen tanı ve hastalık gidiş değerlendirmesini hastadan aldığı öykü ve klinik gözlemleri çerçevesinde yapmaktadır.[32]

Hastaları değerlendirirken sadece değerlendirme puanlarına bağlı kalmak hastayı yok saymak, ölçek uygulamamak da hastayı eksik verilerle değerlendirmek demektir. Belirtileri ölçme klinik yaklaşıma esneklik, hassasiyet, uzun seyirli gidiş değerlendirme, kayıtları kolay anlama, hasta ve bakımverenlerle yeterli iletişimi sağlama imkanı sunar. Ancak standart ölçüm yöntemleri kullanmanın da bazı riskleri söz konusudur. Hastaların ölçeklerden yüksek puanlar alması yanıltıcı olabilir. Hastaların kendilerini değerlendirdikleri ölçeklerde alınan puanlar subjektiftir. Hiçbir hastalık tanısı yalnızca ölçek puanlarıyla konmamaktadır. Ayrıca değerlendirme ölçekleri rutin kullanıldığında görüşmedeki uyumu bozabilir ve ek zaman gerektirir. Sadece hasta öyküsü ve klinik gözlemlere bağlı kalmak modern ölçüm yöntemleri kullanmamak bipolar bozukluk'un karmaşık seyrini anlamayı önemli ölçüde zorlaştırır, tedaviye alınan yanıtı ve değişiklik ihtiyacı gerekip gerekmediğini saptamayı zorlaştırır.[32]

### **Tablo.2. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinin Avantajları [32]**

Ölçmenin avantajları

- Verilerin kesitsel ve boylamsal tam olarak elde etme
- Klinisyenin sistematik olmasını kolaylaştırma ve ihmalen kaynaklanan hataları engelleme
- Belleğe bağlılığı azaltma
- Klinisyenin otoritesi ile hastanın otonomisini kaynaştırma
- Tekrarlanan olaylarda hastayla hekimin ortak karar vermesini artırma
- Hastayı tüm belirtilerin dağılımı konusunda bilgilendirme

## Yanıtı Ölçmede Kullanılan Belirteçler

Koruyucu tedaviye yanıtın belirlenmesinde ilacın sadece yeni atakları ve diğer uca kaymayı engellemesi yetersizdir. Bazı belirtiler hasta iyileşme dönemindeyken bile subsendromal düzeyde sürer, kişinin sosyal yaşamını olumsuz yönde etkiler ve bakımverenlerin yükünü artırır.[32]

Literatürde koruyucu tedavinin etkinliği çok farklı yöntemlerle örneğin paralel grup çalışmaları, ayna imgelemleri çalışmaları, doğal izlem çalışmaları ve kesitsel araştırmalar ile incelenmiştir. En sık ayna imgelemleri çalışma yöntemi kullanılmış, aynı hastaların ilaç öncesi ve sonrası dönemleri çeşitli özellikleri açısından karşılaştırılmıştır.[33] Tedavi yanıtını ölçen ve farklı yöntemler kullanan çalışmaların her birinin kendine has kısıtlılıkları mevcuttur. Doğal izlem çalışmalarının çoğu özgül bir ilacı incelediği için diğer ilaçlarla ilgili bilgi sağlamamaktadır. İlaç uyumsuzluğunun etkisinin bilinmemesi ve çalışmalarda tanısal ölçütlerin, yapılandırılmış görüşmelerin kullanılmaması da yanıtların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Çalışılan hasta gruplarının sadece hastanede yatan ya da sadece ayaktan takip edilen hastalar şeklinde daraltılması ya da sadece belirli tanılarına sahip hasta gruplarıyla çalışılması bu çalışmaların sonuçlarının genellenmesine engel olmaktadır.[32,33]

Koruyucu tedavi amacıyla kullanılan bir ilacın etkinliğini kusursuz bir şekilde değerlendiren ölçekler mevcut değildir. Tedavi başarısını değerlendirmede en büyük güçlük ilaç koruması olmadığı zaman hastalığın nasıl bir seyir göstereceğinin bilinmemesidir. Özellikle toplam atak sayısı düşük olan, ataklar arası dönemi uzun olan, düzensiz ataklar yaşayan ve atakları psikososyal streslerle tetiklenen hasta gruplarında ilaçla müdahale edilmediğinde seyrin nasıl olacağı belirsizdir. Bu durumda koruyucu tedavinin ne denli başarılı olduğu da tartışmaya açıktır.

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda koruyucu tedavinin değerlendirilmesinde, koruma öncesi ve sonrası dönemlere ait bazı belirteçlerin karşılaştırılması yöntemi kullanılmıştır; Bu belirteçler arasında; ilaç kullanımına rağmen yeni atakların yaşanması, ek ilaca gereksinim duyulması, belirli bir sürede yaşanan atak sayısı, atak şiddeti, atak süresi, hastalıkla geçirilen süre oranları ve belirti örüntüsünde değişiklik sayılabilir. Bunlara ek olarak ataklararası süre ortalamaları, döngü uzunluğu, atak sayısı, yaş, ve atak süresinin de koruyucu tedavinin başarısını etkileyebileceği kanısına varılmıştır.[33] Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise daha farklı yanıt ölçütleri olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır. Bowden ve arkadaşları, lityum ve valproik asitin etkinliğiyle ilgili yaptıkları randomize, kontrollü çift kör bir çalışmada; koruma altındayken ilk атаğa kadar geçen



süreyi, koruyucu tedavide kalma süresini, erken ilaç kesme oranını ve relaps (depresme) nedeniyle ilaç kesme oranını gidiş ölçütü olarak kullanmıştır.[34]

Bipolar bozukluğun manik ve depresyon alevlenme dönemlerine klinik müdahale erken dönemde yapılır. Ancak koruyucu tedavi dönemi için genellikle aynı özen gösterilmemektedir. Koruyucu tedavinin ertelenmesi ise hastayı hastalığın yıkıcı tekrarlarına karşı savunmasız bırakır. Özkıyım girişimlerinin hastalığın başlangıç yıllarında ve koruyucu tedavi öncesinde gerçekleşme olasılığı artmaktadır. Hastalık süresinin uzun olması, geçirilmiş atak sayısının fazla olması, döngüsellığı ve atak sürelerinin uzamasını artırarak hastalık seyrini olumsuz etkiler. Tedavinin gecikmesinin sonraki dönemde koruyucu tedavinin etkisini sınırlayıp sınırlamadığı da yanıtlanması gereken diğer bir sorudur. Tedavisiz kalınan sürenin uzun olması veya geçirilmiş atak sayısının fazla olması lityuma yanıtın iyi olmayacağıyla ilgili bir kanı uyandırabilir. Ancak arada böyle bir ilişkinin olup olmadığı belirsizdir.[35,36]

Hastalığın ilk belirtilerinin başladığı dönemden duygudurum düzenleyici ilaçların kullanılmaya başlandığı döneme kadar geçen süreye "latans"(latency) denir. Latans süresinin ve tedavi öncesi atak sayısının koruyucu tedaviye yanıtı etkileyip etkilemediğiyle ilgili yapılan bir çalışmada, bu iki faktörün koruma altındayken ilk atağa kadar geçen süre, tedavi sırasındaki morbidite (yıllık atak oranı) ve yıllık hastalık yüzdesi ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta tedavi latansının ve koruyucu tedavi öncesindeki atak sayısının hastalık morbiditesiyle ilişkisiz olduğu saptanmıştır.[37] Aynı araştırmacılar cinsiyetin koruyucu tedavi üzerine etkisini sorguladıkları bir çalışmada koruyucu tedavisi değerlendirme ölçütü olarak; yılda toplam atak oranı, yılda mani oranı, yılda depresyon oranı, hastane yatışı sayısını ve ilk atağa kadar geçen süreyi kullanmıştır. Yanıt ölçütü olarak daha çok hastaların hastalığın aktif olduğu dönemler baz alınmış; bir yıl boyunca hastane yatışı (%hastane yatışı), hastalık süresi (%hastalık süresi), mani süresi (%mani süresi) ve depresyon süresi (%depresyon süresi) yüzde olarak değerlendirilerek tedavi yanıtları değerlendirilmeye çalışılmıştır.[38]

Günümüzde koruyucu tedaviye yanıtı somut olarak ölçen ölçeklerden biri Grof ve arkadaşları tarafından geliştirilen Koruyucu Tedaviye Değerlendirme Ölçeğidir.[39] Bu ölçek koruyucu tedavinin hastalık seyri üzerindeki iyileştirici etkisini (A ölçütü) klinik faktörleri (B ölçütleri) de hesaba katarak değerlendiren bir ölçektir. A ölçütü koruyucu tedavi sırasında geçirilen duygudurum atak sıklığını, 5 maddeden oluşan B ölçütü ise koruyucu tedavi öncesi atak sayısını (B1), atak sıklığını (B2), koruyucu tedavi süresi (B3), koruyucu tedaviye uyum (B4), ve ek tedavi kullanımı ve düzelenin ek tedaviyle ilişkisini değerlendirir. B ölçütünün toplam puanı her

maddeden alınan puanları toplamıyla saptanır. Ölçeğin toplam puanı B ölçütünden alınan puanın A ölçütünden alınan puandan çıkarılmasıyla saptanır. Toplam puan maksimum 10, minimum 0 olabilir. A ölçütünün 5'ten fazla olması sağaltıma %50 yanıt verme olarak kabul edilirken toplam puanın 7 ve üstü olması tam yanıt kabul edilmektedir. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirliği son derece yüksek bulunmuştur.

## **Koruyucu Tedavide Duygudurum Düzenleyiciler**

Koruyucu tedavi temelde duygudurum düzenleyiciler ile yapılmaktadır. "Duygudurum düzenleyici" kavramı ilk kez 1980'lerde gündeme gelmiş ve genel olarak kabul görmüştür. İlk tanımlaması; bipolar bozukluğun en azından bir yönüne etki eden (mani, depresyon, döngü sıklığı, dönem sayısı, eşikaltı belirtiler) ve hastalığın diğer yönlerini daha kötü hale getirmeyen ilaçlar şeklindedir.[40] Aslında ideal bir duygudurum düzenleyici ilaç, hastalığın her iki ucuna kaymayı engelleyen, yan etkisi az, güven aralığı geniş, ilaç-ilaç etkileşimi olmayan, her yaş grubunda kullanılabilen, etkin ve ucuz olmalıdır. Günümüzde ise duygudurum düzenleyici kavramı hastalığın bir ucuna karşı etkin olan ve diğer uca kaymayı da engelleyebilen ilaçlar için kullanılmaktadır.[41]

Lityumun bir grup hastada beklenen etkiyi göstermemesi ve yan etkileri nedeniyle kullanılamaması yeni ilaçların duygudurum düzenleyici olup olamayacağı tartışmasını gündeme getirmiştir. Karbamazepin, valproat, lamotrijin, gabapentin, topiramet gibi antiepileptikler ve atipik antipsikotikler hızla klinisyenlerin kullanımına sunulmuştur. Yeni ilaçların kullanıma girmesinde özellikle manik atakların önlenmesi fikri etkili olmuştur. Mani, bipolar bozukluğun seyri sırasında görülen en dramatik tablolardan biridir. Sıklıkla hastane yatışlarıyla sonuçlanan ve acil önlem alınması gereken bir durumdur. Ancak bipolar bozukluğun depresyon ucu görmezlikten gelinmemelidir. Hastalar mani/hipomani belirtilerini yaşadıkları sürenin üç katı süre depresif dönemde kalırlar.[42] Sonuçta hastalığın bu karmaşık seyri tedavi yöntemlerini de karmaşık bir hale getirmiştir.

## **Lityum**

Lityum, 1800lü yılların başında İsveçli Arfvedson tarafından keşfedilmiş ve ardından bazı böbrek hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda özellikle depresyonun akut ve koruyucu tedavisinde etkin olduğu ilk kez 1886 yılında fark edilmiş ancak bu alanda çalışma yapılmamıştır. Psikiyatri alanında ilk kullanımı 1950'lerde başlamış olsa da gerçek anlamda kullanımı 1970li yıllara kadar uzanır. 1949'da Cade, deney

hayvanlarında lityum üratın yüksek dozlarda letarji oluşturduğunu fark etmiş ve sonrasında lityum karbonatın etkin bir antimanik ajan olduğunu saptamıştır.[43] Çözünürlüğü yüksek olan ve pek çok iyonun yerine geçip kimyasal süreçlere katılabilen bir alkali metaldir. Lityum en yaygın olarak karbonat tuzu şeklinde kullanılır. Ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemden tama yakın oranda emilir. 2-4 saatte plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Serumda proteinlere bağlanmaz, aktif metaboliti yoktur. Yarılanma süresi 18-24 saattir, kararlı-durum düzeyine 4-6 günde ulaşılır. Vücut sıvılarında ve dokularda heterojen olarak dağılır. Beyinde özellikle hipofizer dokuda birikir.

Büyük bölümü böbrekler yoluyla, çok azı da feçes, tükürük, sperm, anne sütü ve terle atılır. Böbrekten atılan lityumun büyük bir kısmı proksimal tübüllerden geri emilir. Alınan lityum ilk 12 saatte böbreklerden hızlı, sonraki 12 saatte yavaş olarak atılır yaklaşık %90'undan fazlası 48 saatte atılmaktadır. Tek doz alındığında dahi 1-2 hafta sonra idrardan atılır. Lityum klerensi kreatin klerensinin yaklaşık beşte biridir. Böbrek yetersizliği, yaşlılık ve lohusalıkta lityumun renal klerensi azalır, gebelikte artar. Tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışı en sık görülen yan etkilerdendir.[43]

Lityum hücre zarı, ikincil haberciler, nörotransmitter sistem ve hücre çekirdeği üzerinde çeşitli mekanizmalarla değişikliklere yol açar ancak depresif ve manik epizodlar üzerindeki olumlu etkisinin düzeneği henüz tam olarak anlaşılammıştır.[44,45] Antimanik etkinliği antidepresan etkinliğinden daha fazladır. Antimanik etkinlik yaklaşık 1-3 haftada ortaya çıkar. Akut dönemde yüksek doz lityum (kan düzeyinin ortalama 1,5 olduğu) tedavisi ile daha kısa sürede daha iyi yanıtlar alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır.[44] Akut mani tedavisinde lityum monoterapisi uygulanan hastaların %70-80'i iyi yanıt verirken karma atak, hızlı döngülü seyir, psikotik mani, madde kötüye kullanımı ile birliktelik ve serebral patolojilerin varlığında lityuma yanıt oranı düşer.[46] Yüksek doz ilaç kullanımıyla ortaya çıkan yan etkiler ve antimanik etkinliğin uzun sürede ortaya çıkması lityumun mani tedavisinde tek başına kullanımını engellemektedir. Bu dönemde lityum benzodiyazepinler ve antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılabilir ancak antipsikotik ilaçların tardif diskinezi riski unutulmamalıdır. Lityumun antidepresan etkisi antimanik etkisinden daha geç (3-6 hafta) ortaya çıkmaktadır. Antidepresan etkinliğinin gözlenmesi için yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir.[47]

### **Koruyucu Tedavide Lityum**

Lityum, bipolar bozukluğun koruyucu tedavisinde halen ilk akla gelen ilaçtır. Duygudurum düzenleyici olarak ilk piyasaya çıkan ilaç olması, çok uzun yıllardır kullanılıyor olması, hakkında pek çok çalışma yapılmış olması, yan etki profilinin az çok biliniyor olması nedeniyle tedavi kılavuzlarında koruyucu tedavi için ilk basamak ilaç olarak önerilmektedir.

Lityum bipolar bozukluk I olan hastalarda duygudurum dönemlerinin önlenmesinde en iyi şekilde çalışılmış ilaç olmayı sürdürmektedir. İlk kullanıma girdiği 1960'larda yapılan gözlemlerde lityumun atak yinelemesini önlemede çok etkin olduğu düşünülmüştü.[48] Lityumun koruyucu etkinliğini gösteren ilk sistematik çalışma Schou ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[49] En az 2 atak geçirmiş 88 hastanın 6 yıl süren izlem çalışmasında lityum kullanan hastaların yıllık ortalama atak sayısının %87 oranında azaldığını gösterilmiştir. 1970'li yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler aynı güçte olmasa da lityumun koruyucu etkinliğinin devam ettiğini desteklemiştir.[50-53] 1960 ve 1970'lerde yapılan kontrollü çalışmalarda yanıt oranları %70-80 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda ilaç kesme yöntemi kullanılmıştır. Hastalar sabit doz lityum kullanırken rastgele seçilenlerin ilaçları kesilip plaseboya geçilmiştir. Bu şekilde ilaç kesmenin mani ve depresyonun erken depresmesine (relaps) neden olduğu daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir.[54] 1960'lı ve 1970'li yıllarda yürütülmüş olan randomize, plasebo kontrollü çalışmalardan alınan birleşik veriler lityumun 6. ayda ve 1. yılda plaseboya kıyasla alevlenme riskini 4 kat azalttığını göstermiştir. [55]

1980'lere gelindiğinde lityumun koruyucu değeriyle ilgili iyimserlik azalmıştır. O dönemde genellikle küçük hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde 22 bipolar bozukluk II hastası 6 aylık remisyon döneminde izlenmiş, ve süreçte lityum, imipramin, lityum+imipramin ve plasebo gruplarına rastgele ayrılmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; lityumun relapsı önlediği ve İmipraminin herhangi bir grup üzerine belirgin etkisinin olmadığı saptanmıştır.[56] Kontrollü klinik çalışmalarda doğal izlem çalışmalarına göre daha düşük düzeyde koruyucu etkinlik saptanması, aralıksız lityum kullanımına rağmen bir grup hastada koruyucu etkinliğin zamanla azalması, tüm lityum kullanan olguların ancak üçte birinde tam koruma sağlanması lityuma olan inancı sarsmıştır.[57-59] Markar ve Mander,[57] iki yıllık izlem çalışmaları sonucunda lityum alan ve almayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında fark olmadığını bildirmiştir. Büyük, açık doğal izlem çalışmalarından birinde bir yıllık gidişlerinin benzer olduğu, lityum kullanan hastalarda manik atak riskinin

%40 olduğu, diğer çalışmada ise lityum kullananların ilk 32 haftada yeni bir atak geçirme oranlarının düşük olduğu, sonraki (33-96. hafta) dönemde ise aralarında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir.[60,61]

1990'lı yıllara gelindiğinde bipolar bozukluk kavramının sınırları genişletilmiş ve lityum çok yaygın kullanılan bir ajan haline gelmişti. Bu geniş hasta popülasyonu içinde doğal olarak azımsanmayacak oranda lityuma yanıtız bir grup bulunmaktaydı. 2000'li yıllarda lityumun etkinliğiyle ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar yeniden gözden geçirilmiş, lityumun herhangi bir duygudurum bozukluğu atağını ve manik atakları önlemede plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.[62] On plasebo kontrollü çalışmada kapsanan 514 hastanın verileri incelendiğinde yineleme oranı plasebo kullanan hastalarda %81 iken lityum kullanan hastalarda %34 olarak saptanmıştır.[63] Ardından lityumun hastalığın her iki ucuna karşı koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Literatürde erken dönemde yapılan plasebo kontrollü çalışmalar lityumun hem maniye hem de depresyona karşı koruyucu etkisinin olduğu yönündedir.[64-67] Son dönemde yapılan çalışma sonuçları ise lityumun maniyi önlemede etkili olduğu ancak depresyonu önlemede yetersiz olduğu şeklindedir.[34,68-72] Meta-analiz sonuçlarına göre lityumun maniye karşı seçici koruyucu sanılmasının sebebi ilaç kesme yönteminin sonuçları yanıtmasıdır.[73]

2004 yılında yapılan bir çalışmada koruyucu amaçlı kullanımda lityum kullananlarda ortalama depreşme riski %40 iken, plasebo için bu oran %60 olarak saptanmıştır. Manik atak göz önüne alındığında plasebo grubunda depreşme riski ortalama %24, lityumlu grupta %14'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak depresif atak yönünden lityum kullananlarda depreşme riski %25 iken plasebo kullananlarda %32'dir ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.[74]

Lityumlu randomize kontrollü çift kör 2 çalışmada hastaların manik atak sonrasında yeniden bir atak yaşayana kadar geçen süreleri değerlendirilmiş. İlk çalışmada 1 yıllık izlem süresinde lityumun plasebo ile karşılaştırıldığında yeniden manik atak geçirilene kadar geçen süreyi %55 uzattığı saptanmıştır.[75] İkinci çalışmada ise manik atak geçiren hastalar 18 ay boyunca izlenmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında lityum yeni bir manik atağın ortaya çıkmasına kadar geçen süreyi belirgin olarak uzatmıştır. Maninin yineleme oranı plasebo kullananlarda %41 iken lityum kullananlarda %17 olarak bildirilmiştir.[76] Her iki çalışmada lityumun depresyona giriş süresini değıştirmedini ve ilk çalışmada depresyonun eşikaltı belirtilerini kötüleştirdiğı saptanmıştır. Bu iki çalışma modern yöntemlerin kullanıldığı ve indeks bir manik ataktan sonra takibe alınmış hastaların izlendiğı ilk çalışmalardır.

Eşik altı belirtiler işlevsellik kaybıyla ve depresyonlarla yakından ilişkilidir. Lityumun koruyucu dönemde her iki uca ait eşikaltı belirtilere karşı etkili bir ajan olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Frye ve arkadaşları,[77] bipolar bozukluk I hastalarıyla yapılan çift kör, plasebo kontrollü, 18 aylık iki çalışmanın post hoc analizi sonucunda eşikaltı belirtilerin tüm görüşmelerin %25'inde saptandığını, hem lityumun hem de lamotrijinin eşikaltı belirtileri önlemede ve yeni bir atağa kadar geçen süreyi uzatmada plasebodan üstün olduğunu göstermiştir.

Lityumla ilgili değişik şekillerde tasarlanmış pek çok çalışma vardır. Bu çalışma türlerinin her birinin kendisine göre sınırlılıkları mevcuttur. Karma ve küçük gruplarla yapılan çalışmaları, küçük randomize olmayan plasebo ile yapılmış vaka-kontrol çalışmaları, küçük çapraz geçiş desenli çalışmaları ve ilaç kesme çalışmaları yorumlamak oldukça güçtür.[51,78-90] Özellikle ilaç kesme çalışmalarını yorumlamak, çalışma süresinin kısa olması ve lityuma ara vermenin direnç gelişimiyle ilişkilendirilmesi gibi pek çok nedenden dolayı daha da güçtür. Ancak lityumun etkinliğiyle ilgili yapılan ilk çalışmaların çoğu lityum kesildiğinde hastalığın yinelediğini gösterme amacıyla bu şekilde planlanmıştır.

Lityuma alternatif olan ilaçlarla ilgili fikir sahibi olmak için yine lityum yol gösterici olmuştur ve bu çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Plasebo kolu olmayan randomize çalışmalarda, lityum diğer ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların birinde olanzapin manik ve karma atakları önlemede lityumdan üstün, depresif atakları önlemede lityuma eşit bulunmuştur.[91] Hızlı döngülü hastaların koruyucu tedavisinde valproat kadar etkin bulunmuştur.[92] Bipolar depresyonları engellemede antidepresanlara eklendiğinde valproik asitten daha az etkin olduğu da gösterilmiştir.[93]

Lityum korumasının uzun süreli etkinliği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bunlardan ikisi lityum tedavinine zamanla direnç geliştiği ve lityum kesildikten sonra direnç geliştiğidir. Post ve arkadaşlarının olgu bildirimleri etkin lityum koruma tedavisi kesildikten sonra ortaya çıkan ataklarda lityumun etkili olmadığı şeklindedir.[94] Bu çalışmada lityuma ara veren hastaların %15'inde direnç geliştiği bildirilmiştir. Ancak bunun aksine uzun süre lityum kullanımı sonucunda ilacın koruyucu etkinliğinde azalma olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.[95] Meta-analiz sonuçları lityum koruması sonlandırıldıktan sonra ilk 5 ayda hastaların %50'sinde, 2 yılın sonunda %80'inde yineleme olduğunu göstermiştir.[96] Bu nedenle koruma amaçlı lityum tedavinin ne kadar sürmesi gerektiğiyle ilgili de görüşbirliği yoktur. Bu süreç hastalığın gidiş özellikleri, zamanla ortaya çıkan

yan etkiler ve diğer tıbbi sorunlar göz önünde bulundurularak karar verilmesi gereken bir süreçtir.

Lityumun koruyucu etkisinin doz bağımlı olup olmadığı da ciddi tartışma konularından biridir. Gelenberg ve arkadaşları lityum korumasındaki hastaları lityum serum düzeylerinin standard aralık (0.8-1.0 mmol/L) ve düşük aralık (0.4-0.6 mmol/L) olarak hedeflediği 2 gruba ayırmışlar.[97] Düşük serum lityum grubunun yüksek gruba göre 2.6 kat daha fazla yineleme riskinin olduğunu saptamışlar. Lityumun koruyucu etkisinin çalışmaya girmeden önce 2 ya da daha az atak yaşamış olan hastalarda daha belirgin olduğunu gözlemişlerdir. Aynı çalışmada saptanan diğer önemli bir ayrıntı da yüksek serum lityum düzeyinin yüksek yan etki ve düşük hasta uyumuyla ilişki olmasıdır.

Lityumun etkinliğinin yetersiz olduğu ile ilgili tartışmalar kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir. Ancak kombinasyon tedavilerinin ve lityumun etkililik açısından karşılaştırıldığı çalışma sayısı son derece azdır. Solomon ve arkadaşları 12 hastada 1 yıl boyunca lityum monoterapisinin etkililiği ile lityum ve divalproeks kombinasyonunu karşılaştırmışlardır.[98] Küçük bir örnekleme yapılan bu çalışmada kombinasyon grubunda daha fazla yan etki bildirilmesine rağmen anlamlı derecede daha az sayıda alevlenme olduğu gözlenmiştir.

Literatürde bipolar bozukluk türünün ve cinsiyetin lityum tedavisine verilen yanıtla ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bipolar bozukluk II'un kadınlarda daha çok görülmesi ve kadınların tedaviye uyumunun daha fazla olması lityuma daha iyi yanıt verdiklerini kanısını uyandırmaktadır. Yapılan araştırmalar bipolar bozukluk II hastaların lityum korumasına bipolar bozukluk I hastalara benzer ve bir miktar daha iyi yanıt verdiği ve bu durumun cinsiyetten bağımsız olduğu göstermiştir.[99] Viguera ve arkadaşları cinsiyetin lityum yanıtını nasıl etkilediği sorusuna yanıt aramış ve yeterli dozda kullanıldığında lityumun kadın ve erkeklerde koruyucu tedavide etkili bir ilaç olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bipolar bozukluk II belirtilerinin daha siliik olması tanının daha çok atlanmasına ve kadınlarda koruyucu tedaviye daha geç başlanmasına yol açmaktadır.[100]

Lityuma yanıtı olumsuz etkilediği düşünülen psikotik özelliklerin baskın olması, karma durumlar, hızlı döngülülük, depresyon-mani-ötimi döngüsüyle ilgili veriler net değildir. Lityum klasik seyirli, duygudurumla uygunsuz psikotik belirtilerin ve ek tanıların eşlik etmediği bipolar bozukluk hastalarında ilk tercihtir ve bipolar bozukluk tedavisinde "altın standard" olmaya devam etmektedir.[101]

## Valproat

Valproat yağ asidi ve karboksilik asitten oluşan bir antiepileptiktir. Amid ve ester türevleri de asıl molekül gibi antiepileptik aktiviteye sahiptir. Primer amidine "valpromid" denir ve valproik asitten iki kat daha potenttir. Valproat preparat olarak sodyum tuzu ya da asit olarak bulunur. Divalproeks, valproik asitle ve sodyum valproatın belli oranda karışımından oluşmuştur.[102]

Valproat gastrointestinal sistemden hızla emilir. İki saat içinde plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Divalproeks sodyum ise barsaktan daha yavaş emilir ve ancak 3-8 saatte plazmada zirve seviyesine ulaşır. %90 oranında proteinlere bağlanır. 14 günde kararlı-durum düzeye ulaşır. İlacın serbest kısmı kan-beyin bariyerini aşarak beyin omurilik sıvısına (BOS) geçer. Yarı ömrü yaklaşık 10-16 saattir. Karaciğer mikrozomal enzim sisteminin oksidasyonuyla yıkılır ve atılır.

Valproatın antiepileptik ve duyu durum düzenleyici etkilerinin düzeneği kesin olarak bilinmemektedir. Beyinde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA (Gama aminobutirik Asit)'nin etkinliğini artırır. Limbik kinkingi önleyerek manik belirtileri ve epileptik nöbetleri engeller. Hayvan deneylerinde GABA düzeyinde azalmaya paralel olarak saldırganlık ve irritabilitenin arttığı gösterilmiştir.[102] Bulantı, kusma, hazımsızlık, diyare, ataksi, tremor, sedasyon, ensefalopati, letarji, saç dökülmesi, agranülozitoz, hemoraji, ödem, asit ve polikistik over sendromu sıkça görülen yan etkilerindedir.

Valproat, plasebo kontrollü randomize 2 çalışmada monoterapi olarak üstün etkililiğine dayanılarak akut bipolar maninin tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç idaresinin (Food Drug Association-FDA) onayını lityumdan sonra alan ikinci ilaçtır.[103,104] Valproat bipolar bozukluk'ta manik atak sıklığını azaltır. Etkili kan düzeyi sağlandıktan birkaç gün sonra antimanik etki ortaya çıkmaya başlar.[103] Özellikle hızlı döngülü bipolar bozukluk, karma mani, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde ortalama %60 oranında etkilidir.[105] Bipolar bozukluk depresif ataklardaki etkisi manik ataklardaki kadar yeterli değildir.[106] Ancak bipolar bozukluk I'in depresyon atağında kullanıldığında depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığı ile ilgili randomize plasebo kontrollü çalışmalar mevcuttur. [107,108]

### Koruyucu Tedavide Valproat

Tedaviye direnç, ilaç yan etkileri, ilaç-ilaç etkileşimleri ve daha birçok nedenden dolayı lityumun kullanılmadığı durumların söz konusu olması, zamanla klinisyenleri lityum dışında bir seçeneğin olup olmadığını



araştırmaya itmiştir. Lityumun koruyucu etkinliğiyle ilgili sorgulamaların da artmasından sonra, valproatın asitin lityuma alternatif bir seçenek olup olamayacağı tartışılmıştır. Valproat 1966 yılından beri bipolar bozukluk tedavisinde sınırlı olarak kullanılmaktadır.

Koruyucu etkinlikle ilgili yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda lityumla karşılaştırılmıştır. Literatürde valproatla ilgili iki adet randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olumsuz sonuçlarıyla dikkat çekicidir. Bowden ve arkadaşlarının yaptığı 12 aylık takibin değerlendirildiği çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada valproatın birincil koruyucu etkinliğinin (herhangi bir atağı önleyici etkisinin) plasebodan ve lityumdan farksız olduğu bildirilmiştir.[109] Ayrıca valproatın, herhangi bir duygudurum atağı ve depresyonun tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada yan etkiler nedeniyle hastaların valproik asiti bırakma oranları (%22) lityumdan (%35) daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak karma atak geçiren hastalar hem valproatı hem de lityumu plaseboya göre daha fazla bırakmaktaydı. Özellikle bu çalışmaya dayandırılan valproat sürdürüm tedavisi üzerine çalışmalarını değerlendiren Cochrane gözden geçirmesinde "plasebo ve lityuma kıyasla valproatın bipolar bozukluk sürdürüm tedavisinde etkililiği ve kabul edilebilirliği herhangi bir güven derecesinde değildir" sonucuna varılmıştır.[110]

Bir randomize açık çalışmada hastalar 18 ay boyunca izlenmiş ve valpromid kullanan hastaların lityum kullanan hastalara göre %20 oranında daha az atak geçirdikleri gösterilmiş.[111] Calabrese ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kolu olmayan randomize bir çalışmada valproatın koruyucu olarak etkinliğinin lityumla eşit olduğu gösterilmiştir.[112] Aynı ekip valproatın tek ya da lityumla kombine edildiğinde hızlı döngülü olgularda da etkin olduğunu bildirmiştir.[113] Lityum+Valproat kombinasyonu ile dengede olan hastalarda tek başına lityum ya da valproatın etkinliği birbirinden farksızdır.[114] Bir çalışmada koruyucu tedavi sırasında antipsikotik ilaçlara Valproat eklemenin klinik seyiri olumlu etkilediği bildirilmiştir (%70'e karşılık %46).[115] Başka bir çalışmada valproatın antidepresan ilaçlara eklendiğinde lityum veya plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.[116] Yan etki profili diğerlerinden daha iyi olduğu için çocuk, ergen ve yaşlılarda rahatlıkla kullanılabilceği bildirilmektedir.[105]

Tüm bu bulgular valproik asitin koruyucu etkisinin lityumla karşılaştırılabilecek ölçüde iyi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hemen tüm tedavi kılavuzlarında lityuma alternatif ilk seçenek olarak yer almaktadır.

## Karbamazepin

İlk kez 1957 yılında sentezlenmiş, 1960'lı yıllarda temporal lob epilepsisinde 1980'lerden sonra bipolar bozukluk'ta yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. İmipramine benzer bir moleküler yapıya sahiptir.[117]

Karbamazepin barsaklarından yavaş emilir, 2-8 saat içinde plazmada en yüksek düzeye çıkar. Sitokrom P450 sistemi tarafından metabolitlerine dönüşür ve antikonvülzan etkisi ortaya çıkar. %70-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İlacın serbest kısmı kan-beyin bariyerini aşarak BOS'a geçer. Yarı ömrü yaklaşık 18-54 saattir. Karaciğerde P450 sistemi ile metabolize olur.10,11-epoksid metaboliti ana molekül kadar nörotoksiktir, glukoronidlere dönüştürülür ve idrarla atılır. Karbamazepin de konjugasyon ve hidrosilasyon ile inaktive olur. Çoğunluğu böbrekten idrar yolu ile, %1'i safra ile atılır. Karbamazepinin başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, mide rahatsızlıkları, kabızlık, ishal ve iştahsızlık baş dönmesi, ataksi, sedasyon, aplastik anemi, agranülositoz, hepatit, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir.[117]

Karbamazepinin etkinliği tedaviye başlandıktan 2-3 hafta sonra başlar ve %50-70 oranında etkindir. Lityuma cevap vermeyen, hızlı döngülü, disforik manili hastalarda ve ailesinde duygu durum bozukluğu öyküsü olmayanlarda da kullanılır. Karbamazepinle yapılmış ilk çalışmalardan birinde karbamazepin kullanan bipolar bozukluk hastalarına plasebo verildiğinde yinelemelerin ortaya çıktığı, 600-1600 mg/gün dozunda uygulanıp kan düzeyi terapötik aralığa ulaştığında da klinik düzelme olduğu gözlenmiştir.[117]

### Koruyucu Tedavide Karbamazepin

Karbamazepinle koruyucu tedavideki etkinliği tam olarak anlaşılammıştır. [117] Karbamazepinin koruyucu tedavideki etkinliğiyle ilgili yapılmış sadece bir adet randomize plasebo kontrollü çalışma vardır. Okuma ve arkadaşları [119], 22 hastayı inceledikleri çalışmada, karbamazepin alan hastaların %60'ının, plasebo alanların %22,2'sinin tedaviye iyi yanıt verdiğini saptamıştır. Yapılan randomize açık çalışmalarda ise klasik mani tedavide lityumun karbamazepinden hafifçe ancak belirgin olmayan bir derecede üstün olduğu gösterilmiştir. [120-122] Greil ve ark.'nın [123] yaptığı bir çalışmada lityuma yanıt vermeyen, duygudurumu hastalıkla uyumsuz, karma, eşanlı bazı hastaların ve bipolar bozukluk II tanılı hastaların karbamazepine oldukça iyi yanıtlar verdiği de gösterilmiştir. Karbamazepin lityumla karşılaştırıldığında bipolar spektrum bozukluklarının uzun dönem tedavisinde etkinliği lityumdan üstünken klasik bipolar bozukluk'un uzun dönem tedavisinde etkinliği lityumdan daha azdır. Çapraz çalışmalar da karbamazepinin koruyucu tedavide lityumdan daha az etkili olduğunu göstermiştir.

[118, 124] Manik atakta kalınan sürenin oranı karbamazepin kullananlarda %25'ten %19'a, lityum kullananlarda %9'a düşmüştür. Depresif atakta geçen sürenin oranı ise değişmemiştir.(tedavi öncesi:%32, karbamazepin kullananlarda:%26, lityum kullananlarda %31) [118]

## Lamotrijin

1994 yılından beri antiepileptik olarak kullanılan bir feniltiazin türevidir. İlaç barsaklardan hızlı emilir, oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Glukronik konjugasyon yolu ile metabolize olur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde klerensi azalır. Yarı ömrü ortalama 13 saattir, böbrek yoluyla atılır. Diğer ilaçların yarı ömrünü etkilemez. Valproik asitle kullanıldığında yarı ömrü uzar, karbamazepinle kullanıldığında yarı ömrü kısalır. Yan etkileri arasında baş dönmesi, bulantı, kusma, ataksi, somnolans, baş ağrısı, çift görme, bulanık görme, raş, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis yer alır.[125]

Lamotrijin bipolar bozukluk hastalarının manik, depresif ve koruma dönemlerinde kullanılabilir.[125,126] Hastalığın özellikle depresif ataklarının yineleme fazla olması ve lamotrijinin öncelikle depresif atak profilaksisinde öne çıkması 2003 yılında bipolar bozukluk tedavisinde FDA onayı almasına yol açmıştır.

## Koruyucu Tedavide Lamotrijin

Lamotrijinin, bipolar depresyonu etkin bir şekilde önlediğini gösteren üç ana çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birinde manik atak yaşayan veya son atağı mani olanlar diğerinde ise depresif atak yaşayan veya son atağı depresyon olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.[125,127] Her iki çalışmada lamotrijin yeni bir depresif atağa kadar geçen süreyi uzatmıştır. İlk plasebo kontrollü çalışmada 50-400 mg/gün dozunda kullanılan lamotrijinin daha önce bir manik ya da hipomanik dönem yaşamış hastalarda yeni bir atak gelişmesini önleme gücü lityuma eşit, plasebodan üstündür. Plasebo ile karşılaştırıldığında lamotrijin, depresif atağın ortaya çıkış süresini uzatmada üstün; lityum ise manik, hipomanik ya da karma atağın ortaya çıkış süresini uzatmada üstündür.[127]

Calabrese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar bipolar hastalarda lamotrijin kullanımının daha çok depresyondan, lityum kullanımının ise daha çok maniden koruduğunu göstermiştir.[128,129] Yirmialtı haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada hızlı döngülü bipolar bozuklukta lamotrijinin plaseboya göre etkinlik yönünden bir üstünlüğünün olmadığı, ancak bipolar bozukluk II hastalarda bipolar bozukluk I'lere göre lamotrijin kullanım süre-

sinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bipolar bozukluk II tanısı almış hastalar daha hafif manik belirtiler yaşamaktadırlar. Dolayısıyla daha çok depresif atak geçiren bipolar bozukluk II hastaların daha uzun süre lamotrijin kullanımı, lamotrijinin depresyonu önleyici etkisini destekleyen bir gösterge olarak yorumlanmıştır.[130] Bu özelliği nedeniyle lamotrijin sıklıkla kaymaları tetiklemez, sıklaştırmaz ya da hastalığın seyrini bozmaz.[131,132] Tüm bipolar kontrol çalışmalarında önemli bir yan etki olarak değerlendirilen manik kaymayı tetikleme oranı lamotrijin için %5, lityum için %3 ve plasebo için %4 olarak bildirilmiştir.[133]

## **Koruyucu Tedavide Antipsikotik İlaçlar**

### **Olanzapin**

Thienobenzodiazepin türevidir. Oral alımdan 5-8 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır. Karaciğerden ilk geçişi sırasında %40 oranında metabolize olur, %93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri ile metabolize olur. 10 N-Glukoronid metaboliti kan-beyin bariyerini geçemez. Kararlı durum düzeyine 5-7 günde ulaşılır.

Beypinde striatal bölgeden çok mezolimbik bölgeye etkilidir. Serotonin reseptörlerini (5HT-2A, 5HT-2C, 5HT-3, 5HT-6) güçlü oranda bloke eder. Daha düşük oranda dopamin 1 ve dopamin 2 reseptörlerinde blokaj yapar. Ayrıca adrenerjik alfa-1, histamin-1 ve muskarinik reseptörleri de bloke eder. Yarı ömrü erkekte 27-29 saat, kadında 39 saattir. Plazma kararlı konsantrasyonuna 5-7 günde ulaşılır. Intramüsküler formu ise hızla emilir, 15-45 dakika içinde kanda en yüksek düzeye ulaşır.[134] Böbrek ve karaciğer yetmezliği durumlarında klerensi değişmez. Sigara kullananlarda klerensi %40 artar. Yan etkileri; sedasyon, uykuya eğilim, kilo artışı, tip II diyabete eğilim, antikolinergik yan etkiler, hipotansiyon ve hiperprolaktinemidir.

Atipik antipsikotikler arasında bipolar bozukluktaki etkinliği en çok araştırılmış olan ilaçtır. Tohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psikotik özellikleri olan ve olmayan manik hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir. [135] 5-20 mg/gün dozunda kullanıldığında, bu hastaların %61'i tam düzelmeye göstermiştir.

### **Koruyucu Tedavide Olanzapin**

Bipolar bozuklukta uzun dönemdeki koruyucu etkinliğiyle ilgili yapılmış randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; 48 hafta sonra olanzapin kullanan grupta depresme oranı (%46.7) plasebo grubundan (%80.1) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Manik, karma ve depresif atakları önlemede de plasebodan üstün bulunmuştur.[136]

Olanzapinin diğer duygudurum düzenleyicilerle etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Manik ve karma atakların önlenmesinde lityumdan üstün, depresif atakların tedavisinde lityuma eşit bulunmuştur.[137] Yapılan bir post-hoc analizde bipolar bozukluğun erken dönemlerinden itibaren olanzapin kullanımının koruyucu tedavi olarak lityum kullanımından daha yararlı olduğu gösterilmiştir.[138]

Valproik asitle karşılaştırıldığında manik atakları önlemede valproik asitle benzerlik gösterdiği saptanmıştır.[139] Lityuma ya da valproata olanzapin eklenmesi seyri olumlu etkiler ve özkıyım riskini azaltır.[140-142] Özellikle son dönem yapılan çalışmalarda daha çok manik atakların baskın olduğu hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir.[143,144]

### **Aripiprazol**

Aripirazolün akut manide etkinliğiyle ilgili altı randomize plasebo kontrollü çalışma vardır. Bunlardan ikisi 15-30 mg aripiprazolün manik ve karma atakların tedavisinde plasebodan %10-20 oranında daha üstündür.[145, 146] Meta-analitik çalışmalar da aripiprazolün akut manide etkin olduğunu desteklemiştir.[147] Keck ve arkadaşlarının,[148,149] yaptığı diğer çalışmalarda manik depresmeleri önleyici etkisinin olduğu ancak depresif atakların depresmesini önlemede plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir.

### **Ketiyapin**

Ketiyapinin 800 mg/gün'e kadar olan dozlarının akut mani tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, 21 gün sonunda ilaç yanıtları değerlendirildiğinde ketiyapin için %53.3, plasebo için %27.4 olarak saptanmıştır.[150] Birincil etkinlik ölçütü olarak kullanılan Young Mani Değerlendirme Ölçeği puanları incelendiğinde ise lityumun ketiyapinden üstün olduğu saptanmıştır.[150] Literatürde Ketiyapinin tek başına koruyucu etkinliğiyle ilgili henüz yayınlanmış plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak lityum ve valproik asite eklendiğinde olumlu etkisi olduğunu bildiren iki çalışma mevcuttur. Koruyucu tedavi sırasında ketiyapinin bir duygudurum düzenleyiciye eklenmesinin, indeks atak ne olursa olsun manik ve depresif atak yinemesini önlemede plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.[151,152]

### **Diğer Antipsikotikler**

Diğer antipsikotiklerin koruyucu tedavide tek başına etkin olduğunu gösteren çalışma yoktur. Ancak duygudurum düzenleyicilerle kombine kullanımları ve bu alanda yapılmış bazı çalışmalar söz konusudur.[153]

## Sonuç

Genelde ikinci atak sonrasında koruyucu tedavi önerilse de, pek çok hasta erken dönem başlanan koruyucu tedaviden çok yarar görmektedir. Koruyucu tedaviye olabildiğince erken ve etkin başlanması son derece önemlidir. İlaç seçimi; hastalığın uzun dönem seyri, baskın atak türü, atak özellikleri, yan etkiler ve hastalıkla ilgili daha pek çok faktör göz önünde bulundurularak hasta bazında yapılmalıdır. Gün geçtikçe sıklıkla kullanılan duygudurum düzenleyicilerin etkinlikleri daha çok sorgulanmakta ve bu alanda yeni kullanıma giren ilaçlara karşı ilgi artmaktadır. Ancak yıllardır kullandığımız ve çok yakından tanıdığımız lityumla ilgili bile her geçen gün yeni şeyler öğrendiğimiz düşünülürse, yeni ilaçların özellikle antipsikotiklerin bipolar bozukluğun koruyucu tedavisindeki etkinliğiyle ilgili görüş bildirmek için daha çok sayıda çalışmaya ve tecrübeye gereksinimimiz olduğu açıktır.

## Kaynaklar

1. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48:445-457.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R Psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
3. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50:143-151.
4. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary *J Affect Disord* 1998; 50:153-162.
5. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59:5-30.
6. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epid* 1995; 30:279-292.
7. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM III-R Bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27:1079-1089.
8. Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: A review. In *Bipolar Disorders. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry* (Eds M Maj, HS Akiskal, JJ López-Ibor, N Sartorius): 1-50. Chichester, Wiley, 2002.
9. Luborsky L. Clinicians' judgements mental health. *Arch Gen Psychiatry* 1962; 7:407-417.
10. Begeley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the United States: an estimate based on incidence and course of illness. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:483-495.
11. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 2):53-56.
12. Brady KT, Sone SC. The relationship between substance abuse and mood disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 3):19-24.

13. Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH et al. Prophylactic lithium in affective disorders: Controlled trial. *Lancet* 1972; 2:275-279.
14. Hullin RP, McDonald R, Allsopp MNE. Prophylactic lithium in recurrent disorders. *Lancet* 1972; 1:1044-1046.
15. Angst J. Comorbidity of mood disorders: A longitudinal prospective study. *Br J Psychiatry* 1996; 30:31-71.
16. Simon GE, Unutzer J. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr Serv* 1999; 50:1303-1308.
17. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness: 1991. *Soc Psychiatry Epidemiol* 1995; 30:213-219.
18. Montgomery SA, Cassano G. Management of Bipolar Disorder. Londra, Martin Dunitz Ltd, 1996.
19. Consensus Development Panel: NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement. Mood Disorders: Pharmacologic prevention of recurrence. *Am J Psychiatry* 1985; 142:469-476.
20. WHO Mental Health Collaborating Centres. Pharmacotherapy of depressive disorders: A consensus statement. *J Affect Disord* 1989; 17:197-198.
21. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York, Oxford University, 1990.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159:1-50.
23. Vahip S, Yazıcı O, Oral T. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları Tedavi Kılavuzu, 1.baskı. İstanbul, Türkiye Psikiyatri Derneği, 2003.
24. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17:149-173.
25. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorders* 2005; 7(suppl 3):5-69.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 38. London, British Psychological Society and Gaskell, 2006.
27. Goodnick PJ. Predictors of Treatment Response in Mood Disorders. Washington DC, American Psychiatric Press, 1996.
28. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:549-555.
29. Schumann C, Lenz G, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res* 1999; 89:247-257.
30. Prien RF, Potter WZ. NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology Bull* 1990; 26:409-427.
31. Rybakowski JK, Chlopocka-Wozniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3:63-67.

32. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Borrelli DJ, Iosifescu DV, Perlis RH, Desrosiers A et al. The integration of measurement and management for the treatment of bipolar disorder: A STEP-BD model of collaborative care in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(suppl 11):3-7.
33. Vahip S. Koruyucu tedavide yanıtın belirlenebilirliği üzerine. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2000; 8(ek 2):19-22.
34. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Waasef A, Petty F et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481-489.
35. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:137-144.
36. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patient with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:5-13.
37. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Floris G. Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 1999; 2:91-97.
38. Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord* 2001; 3:245-252.
39. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002; 63:942-947.
40. Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:215-236.
41. Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J Psychopharmacol* 2003; 17(suppl 4):3-6.
42. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-537.
43. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord* 2001; 67:21-32.
44. Jefferson JM, Greist JH. Lithium. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (Eds BJ Sadock, V Sadock): 2377-2390. Baltimore, USA, Lippincott William Wilkins, 2000.
45. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* 2009; 61:185-209.
46. Schou M. Fourty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:9-13.
47. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5 year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998; 155:30-35.
48. Baastrup PC. The use of lithium in manic-depressive psychoses. *Compr Psychiatry* 1964; 5:396-408.
49. Schou M, Baastrup PC. Lithium treatment of manic depressive disorder. Dosage and control. *JAMA* 1967; 201:696-698.
50. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: Double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent depressive disorders. *Lancet* 1970; 2(7668):326-330.



51. Melia PI. Prophylactic lithium: A double blind trial in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116:621-624.
52. Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH et al. Prophylactic lithium in affective disorders: Controlled trial. *Lancet* 1971; 2(7719):275-279.
53. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:337-341.
54. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1082-1088.
55. Keck PE Jr, Welge JA, Strakowski SM, Arnold LM, McElroy SL. Placebo effect in randomized controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:756-761.
56. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1065-1069.
57. Markar HR, Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiatry* 1989; 155:993-1000.
58. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients: Prevalence and predictors. *J Affect Disord* 1996; 39:39-42.
59. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 2003; 5:180-188.
60. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: A naturalistic follow up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:665-671.
61. Coryell W, Winokur G, Solomon D, Shea T, Leon A, Keller M. Lithium and recurrence in a long term follow up bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1997; 27:281-289.
62. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: A systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9:394-412.
63. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: Maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000; 48:573-581.
64. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with current depression. *Am J Psychiatry* 1976; 133:905-908.
65. Glen AI, Johnson AL, Shepherd M. Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: A randomized, double blind controlled trial. *Psychol Med* 1984; 14:37-50.
66. Prien RF. NIMH report. Five center study clarifies use of lithium imipramine for recurrent affective disorders. *Hosp Community Psychiatry* 1984; 35:1097-1098.
67. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1096-1104.
68. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M et al. A placebo-controlled 18-month trial lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392-400.

69. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP et al. A placebo-controlled 18-month trial lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1013-1024.
70. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, Suppes T, Frye M, White R et al. Recurrence in bipolar I disorder: A post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1061-1064.
71. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-months trials lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:432-441.
72. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1065-1069.
73. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD003013.
74. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:217-222.
75. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F et al. Divalproex maintenance study group: A randomized placebo controlled 12 month trial of Divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481-489.
76. Calabrese JR, Bowden CL, DeVeaugh-Geiss J, Earl NL, Gyulai L, Sachs GS et al. Lamotrigine demonstrates long-term mood stabilization in manic patients in 2001. *Psychiatric Association Annual Meeting*. Washington DC, American Psychiatric Association, 2001; p110.
77. Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: An evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1721-1728.
78. Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II and unipolar patients. *Am J Psychiatry* 1976; 133:925-929.
79. Hullin RP, McDonald R, Allsopp MN. Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* 1972; 1:1044-1046.
80. Klein HE, Broucek B, Greil W. Lithium withdrawal triggers psychotic states. *Br J Psychiatry* 1981; 139:255-256.
81. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM Jr. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes: A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29:420-425.
82. Margo A, McMahon P. Lithium withdrawal triggers psychosis. *Br J Psychiatry* 1982; 141:407-410.
83. Persson G. Lithium prophylaxis in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1972; 48:462-479.
84. Mander AJ, Loudon JB. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 1988; 2(8601):15-17.

85. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Admisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive disorders. *Lancet* 1970; 2(7668):326-330.
86. Christodoulou GN, Lykouras EP. Abrupt lithium discontinuation in manic-depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65:310-314.
87. Cundall RL, Brooks PW, Murray LG. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychol Med* 1972; 2:308-311.
88. Hullin RP, McDonald R, Allsopp MN. Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* 1972; 1(7759):1044-1046.
89. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A placebo controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:984-993.
90. Small JG, Small IF, Moore DF. Experimental withdrawal of lithium in recovered manic-depressive patients: a report of five cases. *Am J Psychiatry* 1971; 127:1555-1558.
91. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12 month randomized double-blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2003; 162:1281-1290.
92. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2152-2161.
93. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1374-1382.
94. Post RM, Leverich GS, Althuler L, Mikaluskas K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1727-1729.
95. Baldessarini RJ, Tondo L. Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar II: A replication study. *Am J Psychiatry* 2000; 154:551-555.
96. Suppes T, Baldessarini R, Faedda G, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1082-1088.
97. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1489-1493.
98. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:95-99.
99. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment: Depression and mania in bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155:638-645.
100. Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord* 2001; 3:245-252.
101. 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; 41(suppl): s184-s190.
102. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. *Psikiyatrik Farmakoterapi Atlası (Çeviren. S Kırılı). İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2000.*

103. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: A placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:62-68.
104. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271:918-924.
105. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16:691-701.
106. Calabrese JR, Woyshville ML, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:280-283.
107. Davies LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: A placebo controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85:259-266.
108. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: A preliminary double-blind, randomized placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1840-1844.
109. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Waasef A, Petty F et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481-489.
110. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD003196.
111. Lambert PA, Venaud G: Comparative study of valpromide versus lithium as prophylactic treatment in affective disorders. *Nervure* 1992; 5:57-65.
112. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2152-2161.
113. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147:431-443.
114. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbery R, Gracious BL, Reed MD et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:409-417.
115. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:195-203.
116. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1374-1382.
117. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137:782-790.
118. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:470-478.
119. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H et al. A preliminary double blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology* 1981; 73:95-96.

120. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Schmidt S, Engel RR et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders-a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43:151-161.
121. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. Results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42(suppl 1): 2-10.
122. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen W. A Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:144-151.
123. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:455-460.
124. Stromgren LS. The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: A review and a case report. *Compr Psychiatry* 1990; 31:261-265.
125. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trials in bipolar I depression: Focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(suppl 4):109-112.
126. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs* 2001; 61:1407-1414.
127. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M et al. A placebo-controlled 18-month trial lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392-400.
128. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP et al. A placebo-controlled 18-month trial lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1013-1024.
129. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, Suppes T, Frye M, White R et al. Recurrence in bipolar I disorder: A post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1061-1064.
130. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs G, Swann AC, McElroy SL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:841-850.
131. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(suppl 2):s57-s66.
132. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-months trials lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:432-441.
133. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Behtley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004; 3:173-184.
134. McElroy SL, Keck PE. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4):3-11.
135. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:841-849.

136. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Dekte HC, Risser R et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:247-256.
137. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12 month randomized, double blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1281-1290.
138. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:95-101.
139. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altschuler L et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: A 47 week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1263-1271.
140. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:62-69.
141. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184:337-345.
142. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1246-1252.
143. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93:13-17.
144. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno et al. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008; 107:45-51.
145. Keck Jr. PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A et al. A placebo-controlled double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1651-1658.
146. Keck PE Jr, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized placebo and lithium controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112:36-49.
147. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008; 107:145-154
148. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1480-1491.
149. Keck Jr. PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM et al. A randomized double blind placebo controlled 26 week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:626-637.

150. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M et al. A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:111-121.
151. Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A. Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a placebo controlled randomized multicenter trial (trial 1447C00127). *Bipolar Disord* 2008; 10(suppl 1):1-29.
152. Vieta E, Suppes T, Eggers I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109:251-263.
153. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:999-1029.