

İki Uçlu Depresyonun Farmakolojik Tedavisinde Yenilikler

Yasin Bez¹

¹Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Yasin Bez, Dicle Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: yasinbez@gmail.com

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):559-562

GİRİŞ

İki uçlu bozukluğu olan bireyler yaşamlarının önemli bir kısmını depresif belirtilerle geçirirler (1,2). Kupka ve arkadaşları hastaların manik veya hipomanik günlerine oranla 3 kat daha fazla depresif günlerinin olduğunu bildirmiştir (3). Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışma ise iki uçlu bozukluğu olan bireylerin önemli bir kısmının başlangıçta yanlışlıkla tek uçlu depresyon tanısı aldığını göstermiştir (4). Tek uçlu depresyon tedavisinden elde edilen veriler ve tecrübelerin iki uçlu depresyon tedavisine doğrudan aktarılamayacağı düşünüldüğünde iki uçlu depresyonu olan hastaların zamanında ve uygun tedavi almalarının geciktiği söylenebilir (5,6). Tek uçlu depresyonla kıyaslandığında iki uçlu depresyonun geleneksel olarak daha dirençli olduğu ve anti-depresanlara daha az yanıt verdiği düşünülmektedir. Kılavuzların önerisine rağmen klinik pratikte monoterapi olarak antidepresanların iki uçlu depresyon tedavisinde kullanılmaları halen oldukça yaygındır (7,8). Bununla birlikte sık ve baskın dönem olmasına rağmen iki uçlu depresyon tedavisi ile ilgili araştırma ve kanıtların henüz yeterli düzeyde olmaması oldukça şaşırtıcıdır. Bu yazıda iki uçlu depresyon tedavisi ile ilgili tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi ve yeni tedavi arayışlarının derlenerek sunulması amaçlanmıştır.

İki uçlu Depresyonda Tedavi Seçenekleri

Artık ve eşik altı depresif belirtiler artmış relaps riski ve olumsuz tedavi sonucu ile ilişkili olduğundan tedavide ana hedef tam düzelmeye ulaşmaktır. Tedavinin bir diğer hedefi ise intihar girişimini engellemektir. İki uçlu bozukluğu olan hastaların yaklaşık %35'i yaşamları boyunca en az bir intihar girişiminde bulunmaktadır ve bu girişimlerin büyük bir çoğunluğu bozukluğun depresif veya karma döneminde meydana gelmektedir (9,10). Mani tedavisinin aksine iki uçlu depresyon tedavisi ile ilgili kabul görmüş standart bir tedavi bulunmamaktadır. Klinik pratikte tedavinin en önemli noktalarından birisi yeterli ilaç tedavisi uygulamaktır. Psikotik belirtilerin veya intihar düşüncelerinin varlığı özellikle uzun

dönem tedavide mutlaka göz önüne alınması gereken hususlardır. Tedavi planında bir başka önemli nokta ise son yıllarda öne çıkan "baskın uca göre tedavi optimizasyonu" şeklinde nitelenebilecek yaklaşımdır (11). Bu yaklaşıma göre baskın olarak manik dönemleri olan bir hasta öncelikle maniye önleyen bir ajandan, baskın olarak depresif dönemleri olan bir hasta ise depresyonu önleyen ajanlardan daha çok fayda görebilir.

Lityum

Lityum depresif dönem dahil iki uçlu bozukluğun tüm dönemlerinde halen altın standart olan oldukça hesaplı bir tedavi alternatifidir (12). Klasik maniye olan etkinliğinden bir miktar daha düşük düzeyde depresyona karşı etkilidir (13). Güncel kılavuzlar akut iki uçlu depresyon tedavisinde lityumu ilk sıra ajan olarak önermektedir (14,15). Lityumun iki uçlu hastalarda görülen yüksek kendine zarar verme ve intihar oranlarını azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16). İki uçlu depresyon akut tedavisi yanı sıra lityum uzun dönem kullanıldığında depresyonu önlemede de plaseboda üstün bulunmuştur (17,18). Lityumun antidepresan etkisinin önceden zannedildiğinden daha zayıf olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (19,20). İki uçlu depresyon tedavisinde lityumun etkinliğini güçlendirmek için lamotrijin, valproat ve antidepresanlarla birlikte kullanımı klinik olarak makul görünmektedir (21,22).

Antikonvülsanlar

Valproat mani tedavisinde onay almasını sağlayacak kadar araştırmaya sahipken iki uçlu depresyondaki etkinliği ile ilgili geniş ölçekli, çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü herhangi bir çalışması bulunmamaktadır. Bununla birlikte, plasebo kontrollü yapılmış 4 küçük çalışmanın üçünde akut iki uçlu depresyon tedavisinde etkili bulunmuştur (23). Yakın zamanda yayınlanmış bir meta-analiz akut iki uçlu depresyonda valproatın depresyon şiddetini azalttığını göstermiştir (24). Karbamazepin ise iki uçlu depresyon tedavisinde etkinliğini gösterecek çalışmalardan tamamen

yoksundur. Kullanılmasını destekleyen veriler daha çok kontrol-süz ve küçük ölçekli çalışmalara ve vaka serilerine dayanmaktadır. Her iki ajan da iki uçlu depresyondan koruma açısından lityumdan daha zayıf niteliktedirler (13). Valproat tedavi kılavuzlarında birinci veya ikinci sırada önerilmekirken karbamazepin ikinci veya üçüncü sıra öneriler arasında yer almaktadır (25).

Lamotrijin antikonvülsanlar içerisinde iki uçlu depresyon tedavisi için hakkında en çok araştırma yapılmış ajandır. Lamotrijin lehine sonuçlanmış 2 geniş ölçekli çift-kör plasebo kontrollü çalışma olmasıyla birlikte benzer nitelikte bir çok başka çalışma lamotrijin aleyhine sonuçlanmıştır (26). Yakın zamanda yayınlanmış çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma lityum tedavisi almakta olan hastalara lamotrijin eklemenin terapötik faydaları olduğunu göstermiştir (22). Tedavi kılavuzları lamotrijini iki uçlu depresyon tedavisinde ilk sıra seçenekler arasında sınıflandırmaktadırlar (25).

Antidepresanlar

Antidepresanların iki uçlu depresyon tedavisinde kullanımı literatürde tartışmalı bir konu olarak geçmektedir. Bazı yazarlar iki uçlu depresyon tedavisinde kullanımına tamamen karşı çıkan bazıları ise bu konuda daha esnek görüş bildirmektedir. Bu konudaki en büyük iki endişe antimanik ajanlar olmaksızın antidepresan kullanılması halinde mani veya hipomaniye neden olmaları veya döngü hızlanmasını tetiklemeleri olmuştur (27-29). Bu yüzden tedavi kılavuzları antidepresanların dikkatle ve mutlaka bir antimanik veya mizaç dengeleyicisi ajanla birlikte kullanılmalarını önermişlerdir (30). Yeni kuşak antidepresanların trisiklik ve monoaminosidaz inhibitörlerine kıyasla daha güvenli olduğu söylenebilir (31). Öte yandan bu konudaki en geniş ölçekli çift-kör çalışma mizaç dengeleyicilerine paroksetin veya bupropiyon eklenmesini incelemiştir (32). Bu çalışma antidepresan ekleme tedavisinin iki uçlu depresyon tedavisinde plasebodan herhangi bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Dahası yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada uzun dönem antidepresan kullanımının mizaç dalgalanmalarını yordadığı gösterilmiştir (9). Bu konuda güvenilir çalışmaların azlığı, manik/hipomanik/karma döneme kayma riski ve döngü hızlanmasına neden olma riski nedeniyle iki uçlu depresyonda antidepresanlar ilk sıra tedaviler arasında düşünülmemelidir. Tüm bunlarla birlikte iki uçlu depresyon tedavisinde olanzapin ile kombine edilmesi halinde fluoksetin kullanımı Amerikan Gıda ve Sağlık Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu haliyle fluoksetin iki uçlu depresyon tedavisinde onaylı tek antidepresandır ancak monoterapi olarak onaylanmıştır.

Antipsikotikler

Tipik antipsikotikler iki uçlu bozukluk akut mani döneminin tedavisinde faydalı olmakla birlikte depresif dönem tedavisinde faydalı değildir. Hatta bazı klinisyenler tipik antipsikotiklerin depresyona neden olduğuna inanırlar. FDA tarafından iki uçlu depresyon tedavisinde onaylanmış iki atipik antipsikotik vardır.

Bunlar ketiyapin ve fluoksetin ile kombine kullanıldığında olanzapindir. Ketiyapini lamotrijin ile kombine kullanmanın her iki ilacı tek başına veya standart diğer tedavilerle kombine kullanmaya dirençli olgularda etkili olduğu yakın zamanda yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir (33). Risperidon kullanımı ile ilgili ikna edici düzeyde değildir. Ancak lityuma, ayrıca valproat veya karbamazepin ile birlikte kullanılan antidepresana eklenmesinin faydası olabilir (34). Ziprasidon ve aripiprazol ile yapılmış çalışmalar her iki ajanın da iki uçlu depresyon tedavisinde etkili olmadığını göstermiştir (35,36).

Tedavide Yeni Arayışlar

Benzodiyazepinler

Anksiyete belirtilerine karşı ve sedatif özellikleri dolayısıyla ek ilaç olarak kullanılmaları antidepresan etki oluşturmaksızın iki uçlu depresyonu olan hastalara fayda sağlayabilir (37).

Pramipeksol

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmakta olan yeni bir D2/D3 agonistidir. İki uçlu depresyon tedavisinde kullanımı ile ilgili faydalı olabileceğini gösteren iki randomize kontrollü çalışma vardır (38,39). Kullanılan dozları Parkinson hastalığına göre daha düşüktür (ort. 1,5 mg/gün). Her iki çalışma da az hasta içerdiğinden sonuçlar daha geniş çalışmalarla tekrar test edilene kadar dikkatle ele alınmalıdır.

Stimülanlar (Amfetamin, Metilfenidat, Modafinil, Armodafinil)

Amfetamin ve türevlerinin tek uçlu ve iki uçlu depresyon tedavisinde kullanımı çok uzun yıllara dayansa da bu konudaki araştırmalar oldukça azdır. 1990'ların başına kadar yapılmış bazı açık etiketli çalışmalar ve olgu serileri faydalı olabileceklerini bildirmiştir. Daha sonraki yıllarda metilfenidat ile ilgili yapılan hem prospektif hem de geriye dönük desende yapılan çalışmalar da açık etiketli olmuştur. Güncel literatür bu ajanların iki uçlu depresyonda kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalardan hala yoksundur (40). Mizaç dengeleyicilere yetersiz yanıt olan 85 iki uçlu depresyon hastası ile yapılmış plasebo kontrollü ekleme tedavisini test eden bir çalışma modafinil kullanan hastalarda daha yüksek antidepresif yanıt bildirmiştir. Tedaviye ikincil hipomani veya mani açısından modafinil plaseboya eşdeğer bulmuştur (41). Bu alanda yayınlanmış en yeni randomize kontrollü çalışma lityum, olanzapin veya valproik asit kullanmakta olan 258 iki uçlu I depresyon hastasında plaseboya karşı armodafinil eklemenin depresif belirtileri iyileştirmede daha üstün olduğunu göstermiştir (42). Tüm çalışmalar birlikte ele alındığında iki uçlu depresyon tedavisinde ekleme stimülan kullanımının yorgunluk, uykuya meyil ve bilişsel problemlere genel olarak faydalı olduğu, etkilerinin 1-2 hafta gibi kısa bir sürede başladığı ve erken dönemde yanıtın varlığının devam edecek iyileşmenin de haber-

cisi olduğu söylenebilir. Stimülan kullanırken zayıf da olsa manik/hipomanik kayma ve ilaç suiistimali riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmalar ümit verici olsa da daha geniş hasta örneklerinde tekrarlanması gerekmektedir.

Bupropion

Kontrollü olmayan pilot bir çalışmada tedaviye dirençli Tip I ve Tip II iki uçlu depresyonu olan hastalara eklemeye tedavisi olarak bupropion verilmesinin patolojik mizaç dalgalanmalarına neden olmaksızın 4 hafta içerisinde belirtilerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (43). Bu konuda yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid hormonları ve Nokturnal TRH

Tiroid hormonları serotonin ve katekolaminler vasıtasıyla gerçekleşen santral sinaptik iletiyi kolaylaştırabilirler. T3 eklemeye tedavisi iki uçlu bozukluk II veya başka türlü adlandırılmayan iki uçlu bozukluk tanısı olan tedaviye dirençli 159 depresyon hastası üzerinde denenmiştir (44). Tam klinik düzelme hastaların %33'ünde elde edilebilmiş. Bu çalışma ümit vaat edici olsa da uzun vadede tiroid hormonu eklemenin güvenli olup olmadığı endişesine açıklık getirmemiştir. Öte yandan plasebo

kontrollü yapılmış bir başka çalışmada iki uçlu bozukluk I ve iki uçlu bozukluk II depresif hecededeki hastalara gece yarısı intravenöz yolla verilen 500 mikrogram TRH'nin hızlı başlayan ve 48 saat kadar süren antidepresan etkiyi sağladığı gösterilmiştir (45).

Ketamin

Ketamin santral glutamaterjik NMDA reseptörlerini antagone eden mizaç değiştirici özellikleri olan bir ajandır. Mizaç düzenleyicilere ek olarak plasebo karşılaştırmalı yapılmış küçük ölçekli iki çalışmada ketamin iki uçlu depresyonu olan hastalarda ilk saatlerde başlayan ve 3 güne kadar süren anlamlı antidepresif etki ve hatta bir tanesinde suicidal düşüncelerde azalma gösterilmiştir (46,47). Bu bulgular ketaminin iki uçlu depresyonda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda özellikle uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Inositol

Inositol'un mizaç düzenleyicilere eklenmesi açık etiketli olarak STEP-BD dahil birkaç çalışmada test edilmiştir. Sonuçlar çok yüz güldürücü olmasa da bazı hastaların eklemeye inositol tedavisinden faydalandığını göstermiştir (48).

Kaynaklar:

- Judd LL, Akiskal HS, Schetter PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
- Judd LL, Akiskal HS, Schetter PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of natural history of long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-9.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Frye MA, Keck PE Jr, McElroy SL, Grunze H, Post RM. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and II disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:531-5.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:804-8.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, Bowden CL, Sachs GS, Nierenberg AA; STEP-BD Investigators. Long-term implications of early onset bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55:875-81.
- Beesdo K, Höfler M, Leibenluft E, Lieb R, Bauer M, Pfennig A. Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disord* 2009; 11:637-49.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic medication drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007;58:85-91.
- Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 2008; 59:1175-83.
- Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and metaanalysis of the evidence. *Bipolar Disord* 2010;12:1-9.
- Goodwin FK, Jamison KR. Course and outcome. In: *Manic-Depressive Illness-Bipolar Disorder and Recurrent Depression*. New York, Oxford University Press, 2007:119-54.
- 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; 93:13-7.
- Chisholm D, van Ommeren M, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 187:559-567.
- Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G. Treatment of bipolar depression: An update. *J Affect Disord* 2008; 109:21-34.
- Yatham LN, Kennedy sh, schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11:225-55.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346-88.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005;162:1805-19.
- Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: A reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord* 2009;11:77-83.
- Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersson PK. Valproate vs. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2011;199:57-63.
- Grunze H. Lithium in the acute treatment of bipolar disorders – a stocktaking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:115-9.
- Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71:150-162.
- Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Stotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:124-6.
- van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, Notten PJ, Luteijn ML, Timmermans MA, Vieta E, Nolen WA; LamLit Study Group. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:223-31.
- Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. *J Ment Health* 2010; 19(2):127-141.

24. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perungi G, Vieta E, Young AH, Bowden CL. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;122:1-9.
25. Chang JS, Ha K. Management of bipolar depression. *Indian J Psychol Med* 2011; 33(1):11-17.
26. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
27. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-50.
28. Yildiz A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003;64:814-8.
29. Streljevič SA, Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Whitham EA, Ghaemi SN. Long-term worsening of bipolar disorder related with frequency of antidepressant exposure. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:186-92.
30. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikelea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar depression: a critical review. *J Affect Disord* 2005;86:1-10.
31. Baldassano CF, Hosey A, Coello J. Bipolar depression: An evidence-based approach. *Bipolar Disord* 2011; 13:483-7.
32. Sachs G, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment in bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-22.
33. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 211;23:17-24.
34. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin psychiatry* 2004; 65:1715-9.
35. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtova O, Vanderburg DG, Kasuba B. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1413-22.
36. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:13-20.
37. Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: Where do we stand? *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:19-24.
38. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:564-6.
39. Zarate Jr CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denikoff KD, Charney DS, Manji HK. Pramipexole for bipolar II depression: A placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004;56:54-60.
40. Dell'Osso B, Ketter TA. Use of adjunctive stimulants in adult bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:55-68.
41. Frye MA, Grunze H, Suppe T, McElroy SL, Keck PE, Jr, Walden J, Leverich GS, Altshuler LL, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Post RM. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242-9.
42. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM et al. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71:1363-70.
43. Erfurt A, Michael N, Stadtland C, Arolt V. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology* 2002;45:33-6.
44. Kelly T, Lieberman DZ. Use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder-NOS. *J Affect Disorder* 2009;116:222-6.
45. Szuba MP, Amsterdam JD, Fernando AT, Gary KA, Whybrow PC, Wolkstein A. Rapid antidepressant response after nocturnal TRH administration in patients with bipolar type I and bipolar type II major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:325-30.
46. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE et al. Randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:793-802.
47. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012;71:939-46.
48. Eden Evins A, Demopulos C, Yovel I, Culhane M, Ogutha J, Grandin LD et al. Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2006;8:168-74.