

# LÉČBA BIPOLÁRNÍ PORUCHY

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika, LF MU a FN, Brno

Je shrnut současný pohled na možnosti léčby bipolární poruchy. Odděleně je probrána léčba bipolární deprese, mánie a udržovací léčba bipolární poruchy. Práce shrnuje nejvýznamnější studie. Dále uvádí některé postupy v praxi, které vždy nemusí spočívat na principech medicíny založené na důkazech, a upozorňuje na nezodpovězené otázky týkající se problematiky léčby bipolární poruchy.

**Klíčová slova:** návody léčby, bipolární deprese, mánie, léčba, antidepressiva, antipsychotika, stabilizátory nálady.

**Klíčové slova MeSH:** porucha bipolární – terapie; antidepressiva; antipsychotiká.

## TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

A present view at treatment possibilities of bipolar disorder is summarised. Separately the treatment of bipolar depression, mania and maintenance treatment of bipolar disorder is discussed. The article summarises the most important studies. Further some practical approaches are mentioned, which are not necessarily based on evidence based medicine. Also some unanswered questions concerning this topic are brought to attention.

**Key words:** guidelines for treatment, bipolar depression, mania, treatment, antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers.

**Key words MeSH:** bipolar disorder – therapy; antidepressive agents; antipsychotic agents.

Psychiatr. prax, 2005, roč. 6 (4): 170–174

Léčba bipolární poruchy byla zpracována v řadě guidelinů (standardů, vodítek, algoritmů). Z nejvíce citovaných (2, 33, 35, 36, 37) čerpají i národní algoritmy (39). Všechna povyšují na první místo studie splňující kritéria „medicíny založené na důkazech“ a liší se pouze v interpretaci dostupných zdrojů a národnostními specifiky.

### Bipolární deprese

Cíle léčby jsou stejné jako u unipolární deprese, rozdíl tvoří riziko precipitace mánie nebo hypománie. Bipolarita byla vylučovacím kritériem ve většině antidepressivních studií během posledních dvou dekád. Starší studie s tricyklickými antidepressivy (TCA) zahrnovaly i bipolární nemocné, avšak separátní analýzy nebyly provedeny. Na úrovni kontrolovaných studií lze spolehat pouze na několik malých studií.

### Antidepressiva (AD)

Inhibitoři monoaminoxidázy (MAO): Tranylcypromin byl signifikantně lepší než imipramin ve dvou dvojitě slepých studiích (40, 76) a moklobemid stejně účinný jako imipramin (6, 69).

### Specifiční inhibitoři zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

**Fluoxetin:** Malé studie naznačují srovnatelnou účinnost u unipolární a bipolární deprese (3, 23), avšak vzhledem k výskytu přesmyků fluoxetin není vhodný pro dlouhý vylučovací poločas.

**Paroxetin:** Byl studován jako přídatná terapie ve třech dvojitě slepých studiích. Kombinace dvou účinných látek byla stejně účinná nebo účinnější než kombinace stabilizátorů nálady s placebem (58, 86). Při srovnání pa-

roxetinu a venlafaxinu u nemocných na MS nebyl nalezen rozdíl, na paroxetinu však bylo méně přesmyků (3% vs 13%) (82).

**Bupropion:** Byl ve dvou dvojitě slepých studiích jako přídatná terapie k MS stejně účinný jako desipramin a idaxozan a oproti desipraminu vedl k menšímu výskytu přesmyků (34, 66).

### Stabilizátory nálady (MS)

**Lithium (LI):** Existují limitované důkazy, že LI může být účinnější u bipolární než unipolární deprese a nástup antidepressivního účinku je pomalejší než u účinku antimanického, také antisuicidální efekt se vyvíjí pomalu (88). Přímé srovnání s novějšími AD nebylo provedeno.

**Divalproex/valproát/valproová kyselina (VAL):** Je málo důkazů pro jeho antidepressivní efekt. Lambert ukázal odpověď pouze u 24% ze 103 depresivních bipolárních pacientů (47), což se blíží odpovědi placeba. V brněnské otevřené studii zahrnující kromě unipolárních i bipolární deprese byl efekt srovnatelný s AD (21). Nová dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie u deprese pacientů s BP typu II prokázala antidepressivní efekt VAL (85).

**Karbamazepin (KAR):** Účinnost KAR u afektivních poruch byla nedávno detailně shrnuta (41). Podobně jako VAL byl KAR méně studován u bipolární deprese než u mánie a profylaxe, i když lze jako u LI předkládat jeho větší antidepressivní efekt u bipolární než unipolární deprese. Pět malých, kontrolovaných studií udává odpověď u 59% léčených se střední až těžkou depresí. Tyto studie měly ve sledovaných souborech uni i bipolární deprese a výsledky nebyly vždy konzistentní.

**Lamotrigin:** Efekt byl prokázán ve dvou dvojitě slepých, kontrolovaných studiích. Mo-

noterapie lamotriginem v dávkách 50–300 mg byla účinná a dobře snášená (17, 30).

### Antipsychotika (AP)

Cíleně byla zkoušena atypická AP, olanzapin a quetiapin. Olanzapin v monoterapii a v kombinaci s fluoxetinem byl signifikantně lepší než placebo (80). Quetiapin byl v 8týdenní dvojitě slepé studii signifikantně lepší než placebo (50).

### Psychotické deprese

Psychotické a těžké deprese mohou vyžadovat TCA nebo IMAO, možností je atypické AP olanzapin, risperidon a quetiapin (50, 80, 88).

### Riziko přesmyků

Calabrese (18) shrnul udávané přesmyky z randomizovaných kontrolovaných studií u bipolární deprese. Nejnížší výskyt přesmyků byl spojen s LI (0%), lamotriginem (5,4%), olanzapinem, kombinací olanzapinu a fluoxetinu (6%) a paroxetinem v kombinaci s MS (0%). Z analýzy dostupných studií vyplývá, že MS redukuje, ale neeliminuje riziko přesmyku u pacientů s bipolární depresí léčených AD.

Praxe vychází z podobnosti mezi uni- a bipolární depresí. Důkaz srovnatelné účinnosti TCA u uni- a bipolární deprese podává retrospektivní analýza psychiatricky hospitalizovaných v období 1980–1992 (55). Nejsou údaje o rozdílné účinnosti jednotlivých AD, proto je vhodné cílit léčbu dle příznaků – sedativně působící u insomnie a aktivující u retardovaných nemocných. Celkově se AD jeví jako neúčinnější, MS nejbezpečnější a nekonzervativnější léčbou. První volbou jsou SSRI a bupropion, z MS LI a lamotrigin. Hlavní praktický problém s lamotriginem je nutnost titrace (tj. účinná dávka 50 mg až po

3 týdních), což limituje jeho užití v monoterapii. Vzhledem k dvěma hlavním rizikům u bipolární deprese, přesmyku a suicidii, je zřejmě nejlepší od počátku kombinace AD + MS. Přidání druhého MS může být stejně účinné jako přidání AD, avšak tolerabilita dvou MS je horší (86).

### Léčba mánie MS

**LI:** Bylo publikováno 13 kontrolovaných studií, ve kterých bylo LI lepší nebo stejné ve srovnání s placebem, AP, KAR nebo VAL. Je jednoznačně považováno za lék volby u klasické, euforické mánie (2, 32, 36). **VAL:** 4 randomizované, placebem kontrolované studie udávají odpověď v rozmezí 48–53% (2). VAL a LI měly srovnatelnou účinnost (9, 26), avšak při detailnější analýze byl VAL lepší než LI u smíšených epizod (28, 74). VAL měl dále srovnatelnou účinnost v kontrolovaných studiích s haloperidolem (53) a olanzapinem (87, 77). **KAR:** Bylo nalezeno 17 dvojitě slepých kontrolovaných studií testujících efekt KAR nebo oxkarbazepinu u akutní mánie (41). KAR byl lepší než placebo, stejně účinný jako LI, chlorpromazin a haloperidol. Několik dvojitě slepých srovnávacích studií ukázalo účinnost KAR u nemocných refrakterních na LI (48, 59, 63). Nedávno provedená malá kontrolovaná studie prokázala lepší účinnost VAL než KAR u akutní mánie (81). KAR má vyšší riziko interakcí, při kombinaci s AP vede ke snížení jejich hladin a účinnosti. Oxkarbazepin je podobný KAR s výhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi (41).

### AP

**Typická AP:** V jediné kontrolované studii byl chlorpromazin lepší než placebo (44). Typická AP byla srovnatelná v redukci manické symptomatologie s LI (42, 62, 65, 68, 72, 75). U akutních, vysoce excitovaných mánií však byla klasická AP lepší než LI (31, 49, 65).

**Atypická AP:** V kontrolovaných studiích s placebem byl prokázán antimanický efekt olanzapinu, quetiapinu, risperidonu, ziprasidonu a aripiprazolu (43, 52). Efekt olanzapinu byl srovnatelný s LI (8), VAL (87, 77), haloperidolem (78) a risperidonem (4), efekt risperidonu byl srovnatelný kromě olanzapinu s haloperidolem a LI (67). Quetiapin byl stejně účinný jako LI a haloperidol (13). Klozapin vedl u refrakterních mánií v otevřených studiích ke zlepšení symptomatologie (16).

### Kombinace AP + MS

Studie zkoumající účinnost kombinace AP + MS byly provedeny s olanzapinem, risperidonem a quetiapinem (43, 12). Kombinace aktivních látek byla signifikantně lepší než kombinace MS s placebem a byl pozorován rychlejší nástup účinku. Tyto studie většinou zahrnovaly nonrespondéry na monoterapii a z MS bylo užíváno LI nebo VAL. Kombinaci užíváme jako

iniciální léčbu u závažných mánií. Kombinace s typickými AP byla minimálně stejně účinná jako monoterapie AP (44, 54, 56). Kombinace 2 MS, konkrétně KAR a LI, byla stejně účinná jako kombinace MS a AP (70).

### Dysforická mánie a smíšené stavy

Z analýzy otevřených a kontrolovaných studií vyplývá, že účinnost LI je vyšší u čisté mánie a VAL, KAR, olanzapin a risperidon mohou být účinnější u smíšených epizod (5, 9, 7, 28, 74, ).

### Psychotická mánie

Retrospektivní analýza kontrolovaných studií s olanzapinem a s risperidonem ukázala stejnou odpověď u psychotické i nepsychotické mánie.

Závažnost a behaviorální projevy hrají v léčbě mánie velmi důležitou roli. Novější velké dvojitě slepé kontrolované studie byly provedeny u nemocných s mírnou až středně těžkou mánií, schopných podepsat informovaný souhlas, proto generalizace na závažné mánie je problematická. U vysoce excitovaných mánií jsou v klinické praxi stále preferována klasická AP (49).

### Udržovací léčba MS

**LI:** Profylaktická účinnost LI je dlouhoznáma. Jeho účinnost byla rekapitulována v nedávných přehledech (57). Také Cochranova metaanalýza, která zohledňovala studie s rychlým vysazením LI, prokázala jeho úspěšnost (14). Tři nové metodicky vyříbenější randomizované dvojitě slepé placebem kontrolované studie (10, 11, 20) ukázaly, že LI je účinnější v prevenci manických než depresivních epizod. **VAL:** Kromě otevřených dvě dvojitě slepé randomizované studie zkoumaly účinnost VAL v udržovací léčbě (10, 79). V první studii VAL ani LI nebyly úspěšnější než placebo v primárním výstupu (doba do relapsu), avšak sekundární analýza prokázala účinnost VAL v prevenci depresivních a LI manických epizod. Ve druhé studii respondéři na VAL nebo olanzapin u akutní léčbě mánie byli sledováni 44 týdnů, na konci nebyl zjištěn rozdíl mezi oběma látkami (79). Účinnost potvrzuje i Cochranova analýza (51). **KAR:** Je často užíván jako alternativa u nemocných, kteří nereagovali nebo netolerovali LI. Na základě 14 kontrolovaných nebo částečně kontrolovaných studií s trváním mezi 9 měsíci – 3 roky byla celková profylaktická odpověď 63%, což je podobné jako u LI. Efekt byl stejný v prevenci depresivních i manických fází (41), i když v některých výstupech bylo LI lepší (25). Největší kontrolovaná otevřená studie zjistila lepší účinnosti KAR než LI u nemocných s atypickými rysy (45). V nejnovější dvojitě slepé randomizované dvouleté studii srovnávající KAR a LI byla pozorována nižší účinnost KAR (38). **Lamotrigin:** Ve dvou dvojitě slepých studiích byl (11, 20) lamotrigin signifikantně účinnější než

placebo. Tento výsledek byl dán hlavně prevencí depresivních epizod.

### AP

**Atypická AP:** U olanzapinu čtyři kontrolované studie potvrzují jeho účinnost v prevenci relapsů (52). Všichni pacienti byli v symptomatické remisi po léčbě olanzapinem nebo kombinaci olanzapin + MS. Tyto studie srovnávaly olanzapin po dobu 12 měsíců s placebem, LI nebo VAL a po dobu 18 měsíců kombinaci olanzapin + LI/VAL vs. LI nebo VAL. Olanzapin v kombinaci s MS byl účinnější než MS v monoterapii v oddálení relapsu, ne však ve výskytu relapsu. **Risperidon:** Jako přídatná léčba k MS v otevřené 24 týdenní studii risperidon snižoval signifikantně manickou i depresivní symptomatologii (83). Klozapin je užíván u refrakterní BP více než 30 roků. V této indikaci prokázal účinnost převážně v kauzistikách a malých studiích (73). **Typická AP:** Jediná placebem kontrolovaná studie s AP neukázala výhodu kombinace flupentixol + LI vs LI samotné (27).

### AD

Ve studii Priena (64), srovnávající LI a imipramin, byl imipramin účinný v prevenci depresivních epizod, ale byl spojen s vysokým rizikem přesmyků. U léčených, kde převažují rekurentní depresivní epizody, zvažujeme dlouhodobé užití AD v kombinaci s MS (1).

### Kombinace MS

Kombinace MS (LI, VAL) byla signifikantně účinnější než monoterapie, ale měla 2krát více vedlejších účinků (71).

### Rychlé cyklování MS

**LI:** Nedávná meta-analýza zjistila, že 59% pacientů dosáhlo přinejmenším 50% zlepšení, proto LI zůstává účinnou alternativou u rychlých cyklérů, zvláště v kombinaci s ostatními MS (46).

**VAL:** Největší otevřená studie ukázala účinnost u rychlých cyklérů hlavně proti manickým a méně smíšeným a depresivním epizodám (15). **KAR:** Jediná kontrolovaná studie srovnávající LI a KAR neukázala lepší efekt KAR (60). **Lamotrigin:** Má nejspolehlivější kontrolovaná data – byl lepší než placebo ve 26 týdenní studii s rychlými cykléry u BP I a II. V primárním výstupu (doba do epizody) nebyl signifikantní rozdíl, avšak u BP II byla tato doba signifikantně delší než na placebo (19). **Kombinace MS:** Otevřené i slepé, prospektivní studie (25, 71), ukazující na lepší efekt kombinace MS.

### AP

**Atypická AP:** Otevřené studie ukázaly terapeutický efekt risperidonu (22), olanzapinu (24), quetiapinu (84) i klozapinu (29).

Další možností jsou kalcioví antagonisté (61).

Při udržovací léčbě se dostávají do popředí zájmu lékové interakce a vedlejší účinky.

## Lékové interakce

### MS

**LI:** Kombinace s protizánětlivými látkami (indomethacin, piroxicam) může zvyšovat významně hladinu LI, naopak xanthinové preparáty a alkylující látky mohou snížit hladiny LI. **KAR:** Snížení hladin KAR pozorujeme při současném podání fenobarbitálu fenytoinu, naopak KAR snižuje hladiny haloperidolu, VAL a lamotriginu, může snižovat účinnost orálních kontraceptiv, inhibuje dihydrofolát reduktázu a významně zkracuje vylučovací poločas fenytoinu, warfarinu, doxycyclinu a teofylinu.

**VAL:** Volná frakce se může zvýšit až 4x při přítomnosti aspirinu, felbamát zvyšuje hladiny o 35%, naopak rifampicin zvyšuje orální clearance VAL o 40%. Lamotrigin snižuje hladiny VAL o 25%, VAL zvyšuje hladiny lamotriginu o 50%.

### Časté vedlejší účinky

Na LI bývá častá únava, závratě, polyurie, polydipsie, tremor, přírůstek hmotnosti, renální dysfunkce, hypothyroidismus. Aplikace VAL je spojována s gastrointestinálními příznaky, tremorem, zvýšením jaterních testů, přírůstkem hmotnosti. U KAR je pozorována únava, závratě, tremor, při aplikaci lamotriginu může být problémem rash. Nejvíce používané atypické AP u BP olanzapin významně častěji vede k přírůstku hmotnosti s doprovodnými změnami laboratorních parametrů než LI a VAL, častější bývá také únava a akatizie (43).

Při udržovací léčbě zvažujeme, zda převažují manické či depresivní epizody, závažnost epizod, dlouhodobou snášenlivost a preferenční nemocného.

LI by mělo být preferováno u nemocných s častějšími manickými epizodami s obrazem klasické mánie. Vysazování LI musí být velmi opatrné pro riziko relapsu. VAL má výhodu rychlého nástupu účinku – u akutní mánie 3–10 dní (KAR 7–14 dní, LI 14–21 dní) a lepšího účinku u smíšených fází. KAR je účinnější v atypické manifestaci, u LI nonresponderů, ale v dlouhodobém průběhu je horší než LI. Nevýhodou je indukce metabolismu AD, AP a ostatních antiepileptik, s možným důsledkem ztráty účinnosti. Atypická AP mají zřejmě náladu stabilizující efekt. Olanzapin je účinnější v prevenci manických fází (jako LI). Protože udržovací studie byly realizovány u responderů na olanzapin, profylaktický efekt u neselektované populace zůstává nejasný. Podávání typických AP by mělo být omezeno na krátkou dobu.

## Literatura

- Altshuler LL, Suppes T, Black D, et al. The impact of antidepressant discontinuation after acute remission on bipolar depression on rates of depressive relapse at one-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1252–1262.
- American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002; 159: Supplement 4, 2–50.
- Amsterdam JD. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 414–417.
- Baker RW, Zarate JrCM, Brown E, et al. A three-week comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of bipolar mania: improvement in manic and depressive symptoms and treatment adherence. Abstract n 15, APA 2003.
- Baker RW, Tohen M, Fawcett J, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol*, 2003; 23: 132–137.
- Baumhackel U, Biziere K, Fischbach R, et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorders (DSM III): An Australian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry* 1989; Suppl. 155: 8–83.
- Benabarre A, Vieta E, Colom F, et al. Treatment of mixed mania with risperidone and mood stabilizers. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 866–867.
- Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 339–343.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. (Dekanoite Mania Study Group). Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918–924.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, 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.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392–400.
- Bowden CL. Making optimal use of combination pharmacotherapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65, Suppl 15: 21–24.
- Bowden CL, Grunze H, Kuklen J, 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.
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. Lithium for Maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003013.
- Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, et al. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 57–61.
- Calabrese JR, Kimmel SA, Woynshville M, et al. Clozapine for fragment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759–764.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
- Calabrese JR, Raport DJ, Kimmel SE, et al. Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; suppl. 4, 109–112.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, 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.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1024.
- Česková E, Švestka J, Náhunek K. Alternativy léčby akutních fází endogenních depresí – antiepileptika a novější benzodiazepiny a jejich srovnání. *Čs. Psychiatrie* 1992; 88: 273–282.
- Coconces C, Delgado P, Shelton MD, et al. Risperidone augmentation in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2003; 5: suppl. 1, 40.
- Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 313–322.
- D' Souza R, Keks N, Scurrah M. Olanzapine in the treatment of rapid-cycling bipolar disorders: an open prospective study. *Bipolar Disord* 2003; 5, suppl 1: 42–43.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470–478.
- Emilien C, Maloteaux JM, Seghers A, Charles C. Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 245–252.
- Esparon J, Kollori J, Naylor GJ, et al. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 723–725.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia PL, et al. A double blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108–111.
- Frye MA, Altshuler LL, Bitran JA. Clozapine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 87–90.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607–614.
- Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disorder* 1980; 2: 279–288.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990: 1095 p.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder. Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology* 2003; 17: 149–173.
- Grossmann F, Potter WZ, Brown EA, Maislin G. A double-blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1999; 56: 237–243.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorder. Part III.: Maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 120–135.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorder. Part II.: treatment of mania. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 5–13.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorder. Part I.: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 115–124.

38. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144–151.
39. Herman E, Grof P, Hovorka P. Bipolární porucha. In: Seifertová D, Praška J, Horschl C. (Eds.): *Postupy v léčbě psychických poruch*. AMEPRA, Medical Tribune Group, Praha, 2004: 94–126.
40. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis*, 1982; 170: 628–634.
41. Hirschfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacology* 2004; 7: 507–522.
42. Johnson G, Gershon S, Burdock EI, et al. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 267–276.
43. Kasper S, Attarbaschi T. Treatment options for bipolar mania. *Clinical Approaches in Bipolar Disorders* 2004; 3: 24–32.
44. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 165–170.
45. Kleindienst JM, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42: S2–S10.
46. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1483–1494.
47. Lambert PA. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HE, Okuma T, Muller AA (eds.): *Anticonvulsants in affective disorders*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1984, 33–44.
48. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, et al. Carbamazepine versus lithium in mania. A double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 89–93.
49. Licht RW. Drug treatment of mania. A critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 387–397.
50. MacFadden W, Calabrese J, McCoy R, et al. Double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in bipolar I depression. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14, suppl. 3: S299.
51. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD 003196.
52. McCormack PL, Wiseman LR. Olanzapine. A review of its use in the management of bipolar I disorder. *Drugs* 2004; 64: 2709–2726.
53. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 142–146.
54. Moller H J, Kissling W, Riehl T, et al. Double-blind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as a comedication to haloperidol. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1989; 13: 127–136.
55. Moller HJ, Bottlender R, Grunze H, et al. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression. *J Affect Disord* 2001; 67: 141–146.
56. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, et al. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the fragment of acute episode of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195–203.
57. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002; 359: 241–247.
58. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906–912.
59. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 143–150.
60. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 138–145.
61. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, et al. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 404–414.
62. Platman SR. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am J Psychiatry* 1970; 127: 351–353.
63. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Research* 1987; 21: 71–83.
64. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 209: 420–425.
65. Prien RF, Caffey EM jr, Klett C. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the Veteran Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 146–153.
66. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391–393.
67. Segal J, Berk M, Brook A. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 176–180.
68. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 34–42.
69. Silverstone T. Moclobemide vs imipramine in bipolar depression: A multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 104–109.
70. Small JG, Klapper M H, Marhenke JD, et al. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. *Psychopharmacology Bull* 1995; 31: 265–372.
71. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 95–99.
72. Spring G, Schweid D, Gray C, et al. A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 267–276.
73. Suppes T, Webb A, Paul B, et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1164–1169.
74. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
75. Takahashi R, Sakuma A, Itho K, et al. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania: report of collaborative study group on treatment of mania in Japan. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1310–1318.
76. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 195–198.
77. Tohen M, Baker RW, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1011–1017.
78. Tohen M, Goldberg JF, Gonzales-Pinto Arrillaga AM, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1218–1226.
79. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, 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.
80. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
81. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology* 2000; 150: 15–23.
82. Vieta E, Martinez-Arán A, Colom F, et al. Treatment of bipolar depression: paroxetine vs venlafaxine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3, suppl 1: 336–337.
83. Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001; 67: 213–219.
84. Vieta E, Parramon G, Padrell E, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipol Disord* 2002; 4: 335–340.
85. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, et al. Divalproex therapy in medication naïve and mood stabilizer naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001; 67: 207–212.
86. Yong LT, Joffe RT, Robb JC, et al. 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: 124–126.
87. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, et al. A comparison of the efficacy, safety and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1148–55.
88. Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 397–408.