



Ֆինանսավորվում է
Եվրոպական միության կողմից



Ժողովրդավարության
զարգացման
հիմնադրամ



Հոգեկան առողջության հայկական ասոցիացիա

ԵՐԿԲԵՎԵՌ ԱՖԵԿՏԻՎ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄ

Կլինիկական ուղեցույց

Հեղինակներ՝
Գևորգ Փաշիկյան
Արամ Հովսեփյան
Արամ Մամիկոնյան

Խմբագիր՝
Նարինե Իսրայելյան

«Երկբեւեռ աֆեկտիվ խանգարում» կլինիկական ուղեցույցը պատրաստվել է Եվրոպական միության կողմից ֆինանսավորվող «Իրավունքներ, ծառայություններ և մասնակցություն. Հայաստանում հոգեկան առողջության համապարփակ շրջանակի խթանում» եռամյա ծրագրի շրջանակում: Ծրագիրն իրականացվում է Հելսինկյան քաղաքացիական ասամբլեայի Վանաձորի գրասենյակի, Ժողովրդավարության զարգացման հիմնադրամի, «Հաշմանդամություն ունեցող անձանց իրավունքների օրակարգ» ՀԿ-ի և Հոգեկան առողջության հայկական ասոցիացիայի կողմից:

Բովանդակության համար պատասխանատվություն է կրում Հոգեկան առողջության հայկական ասոցիացիան, և պարտադիր չէ, որ այն արտահայտի Եվրոպական միության տեսակետները:

© Բոլոր իրավունքները պաշտպանված են: Տվյալ կլինիկական ուղիւ որւէ մաս չպետք է օգտագործվի առանց Հոգեկան առողջության հայկական ասոցիացիայի թույլտվության:

2025թ. Երևան

Բովանդակություն

Ներածություն -----	3
Գլուխ 1. Բուժման մարտավարության հիմունքները -----	8
Գլուխ 2. Երկբևեռ սուր մանիայի բուժում -----	25
Գլուխ 3. Երկբևեռ խանգարման սուր դեպրեսիվ փուլի բուժում -----	38
Գլուխ 4. Պահպանողական թերապիա երկբևեռ խանգարման համար -----	52
Գլուխ 5. Երկբևեռ II խանգարում -----	67
Գլուխ 6. Հիվանդների հատուկ խմբեր -----	75
Գլուխ 7. Անվտանգություն և մոնիթորինգ -----	104
Հղումներ -----	113

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Վերջին ժամանակներում երկբևեռ խանգարման բուժմանը վերաբերող հետազոտությունների սրընթաց աճ է գրանցվել: Այս ժամանակահատվածում մենք ձգտել ենք հետազոտությունների հաջողությունները վերածել ապացույցների վրա հիմնված կլինիկական բուժման մարտավարության հարցում կոնսենսուսի: Այս հրապարակումների հիմնական նպատակը այս բարդ ու բազմազան հիվանդության համար առաջարկվող միջամտությունների արդյունավետության, անվտանգության և տանելիության վերաբերյալ բազմաթիվ ապացույցների սինթեզումն էր՝ բժիշկներին տրամադրելով իրենց հիվանդների բուժման արդյունքները բարելավելու պարզ ու հեշտ կիրառելի հանձնարարականներ:

Ուղեցույցի նպատակը ԵԽ-ի տարբեր փուլերի բուժման վերաբերյալ հետազոտական ապացույցների համապարփակ, արդիական վերանայման տրամադրումն է՝ ապացույցների վրա հիմնված բուժման նպատակով, դրանք վերածելով կլինիկական հանձնարարականների: Ախտորոշմանը և բուժմանը վերաբերող թարմացված սկզբունքները նույնպես ներառված են՝ ի պատասխան Ամերիկյան հոգեբուժական ասոցիացիայի «Հոգեկան խանգարումների ախտորոշման և վիճակագրական ձեռնարկի» 5-րդ հրատարակության (ԱՎՁ-5) [1-5] մեջ ընդգրկված նշանակալի փոփոխությունների: ԵԽ բուժման տարբեր ձևերի հետազոտությունների մեծ քանակի շնորհիվ ճշգրտությունը բարձրացնելու նպատակով ապացույցների հավաստիության աստիճանը նույնպես փոփոխական է. օրինակ, ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններում (ՌՎՀ) ապացույցների ամեն մակարդակի համար սահմանվում է մասնակիցների ընտրանքի նվազագույն չափ (Աղյուսակ 1):

Արդյունավետության կլինիկական հիմնավորումը կարևոր նկատառում է բուժման վերջնական հանձնարարականներ ձևակերպելու համար (Աղյուսակ 2): Արդյունավետության ապացույցների որոշակի մակարդակ որոշելու հիմնավորումը պարզաբանելու նպատակով հիմնական հակասական տվյալներին անդրադարձել ենք ընդգծված տեքստային տողերում:

Այս հրատարակության մեջ լրացուցիչ տարբերակում է արվում անվտանգության ու տանելիության միջև, և ինչպես սուր, այնպես էլ աջակցման փուլում օգտագործման համար յուրաքանչյուր դեղամիջոցին տրվում է այս երկու չափանիշների համաձայնեցված գնահատական: Բացի դրանից, յուրաքանչյուր դեղամիջոց գնահատվում է նաև դրա կիրառման պատճառով հիվանդների մոտ մանիայի կամ դեպրեսիայի վերափոխում (բուժումով պայմանավորված փոխարկում) առաջացնելու տեսանկյունից: Այս գնահատականների մասին լրացուցիչ տեղեկություններ կարելի է գտնել բուժմանը վերաբերող համապատասխան գլուխներում, ինչպես նաև 8-րդ գլխում:

Հանձնարարականների վերջնական դասակարգումը ըստ առաջին, երկրորդ կամ երրորդ հերթերի հաշվի է առնում արդյունավետության ապացույցների մակարդակները, փորձի վրա հիմնված կլինիկական հիմնավորումը և անվտանգության, տանելիության ու բուժումով պայմանավորված փոխարկման ռիսկի համաձայնեցված գնահատականները: Բացի դրանից, ստեղծվել են հիերարխիկ դասակարգումներ, որոնք բերված են աղյուսակներում՝ որպես սուր մանիայի, դեպրեսիայի և երկբևեռ I տիպի խանգարման (ԵԽI) բուժման համար առաջին ու երկրորդ հերթի հանձնարարականներ: Այս հիերարխիան ստեղծվել է՝ հաշվի առնելով յուրաքանչյուր թերապիայի ազդեցությունը հիվանդության բոլոր փուլերում (Նկար 1): Հիերարխիկ մոտեցման հիմնավորումն այն է, որ ԵԽ-ն ամբողջ կյանքի համար քրոնիկական վիճակ է՝ կրկնվող աֆեկտիվ փուլերով և ենթահամախտանիշային աֆեկտիվ ախտանշաններով, և հիվանդների մեծ մասին, եթե ոչ բոլորին, աջակցող բուժում է անհրաժեշտ: Քանի որ աֆեկտիվ սուր փուլի համար նշանակվող թերապիաները սովորաբար

շարունակում են կիրառվել աջակցող բուժման ժամանակ, սուր փուլի թերապիա ընտրելիս պետք է հաշվի առնել դրա արդյունավետությունը նաև պահպանողական բուժման համար: Այսպիսով, այն բուժումները, որոնք արդյունավետ են եղել հիվանդության ողջ սպեկտրում, պետք է կիրառվեն առաջին հերթին՝ այն թերապիաներից առաջ, որոնք արդյունավետություն են ցուցաբերել խանգարման միայն որոշակի փուլերի համար: Օրինակ, եթե ցույց տրվի, որ երկու թերապիաները նույնքան արդյունավետ են սուր մանիայի դեպքում, բայց դրանցից միայն մեկն է արդյունավետ պահպանողական բուժման համար, ապա պահպանողական բուժման համար ապացույցներով հիմնավորված բուժումը հիերարխիկ դասակարգման մեջ ավելի բարձր տեղ կգրադեցնի:

Հատկանշական է, որ երբ բուժումը նշվում է որպես մոնոթերապիա, դա ենթադրում է, որ այն կարող է օգտագործվել ինքնուրույն կամ այլ ընթացիկ թերապիաների հետ համատեղ, նույնիսկ եթե չկան հատուկ հետազոտություններ, որոնք կապացուցեն այդ համադրության արդյունավետությունը: Այս իրավիճակում ենթադրվում է, որ նախկին շարունակվող բուժումը մասամբ արդյունավետ էր, իսկ նոր պրեպարատի ավելացումը լրացուցիչ կամ սիներգիկ օգուտ կտա: Հակառակը, դեղամիջոցները, որոնք հատուկ նշված են որպես ադյունկտիվ թերապիա, կարող են որպես մոնոթերապիա արդյունավետության ապացույցներ չունենալ, և/կամ որպես մոնոթերապիա նշանակվելու դեպքում (օրինակ՝ հակադեպրեսանտներ) դրանց անվտանգությանը առնչվող մտահոգություն կարող է լինել: Դրանք հանձնարարվում է օգտագործել միայն ապացույցների վրա հիմնված այլ միջոցների հետ համատեղ:

Աղյուսակ 1. Ապացույցի հավաստիության մակարդակի սահմանում

Մակարդակ	Ապացույց
1	Վստահության նեղ միջակայքով մետա-վերլուծություն կամ կրկնվող կրկնակի կույր (ԿԿ), ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն (ՌՎՀ), որը ներառում է պլացեբո կամ ակտիվ վերահսկողությամբ համեմատություն ($n > 30$ յուրաքանչյուր ակտիվ բուժման խմբում)
2	Վստահության միջակայքով մետա-վերլուծություն կամ մեկ ԿԿ ՌՎՀ՝ պլացեբոյով կամ ակտիվ վերահսկողությամբ համեմատություն ($n > 30$ յուրաքանչյուր ակտիվ բուժման խմբում)
3	Առնվազն մեկ ԿԿ ՌՎՀ՝ պլացեբոյով կամ ակտիվ վերահսկողությամբ համեմատության պայմանով ($n = 10-29$ յուրաքանչյուր ակտիվ բուժման խմբում), կամ առողջապահական համակարգի վարչական տվյալներ
4	Չվերահսկվող հետազոտություն, զեկույցներ եզակի դեպքերի մասին կամ փորձագիտական եզրակացություն

Աղյուսակ 2. Բուժման հերթականության գնահատման սահմանումներ

Հերթականություն	Ապացույցի մակարդակ
Առաջնահերթ	1-ին կամ 2-րդ մակարդակի արդյունավետության ապացույցներ՝ գումարած անվտանգության/տանելիության և բուժման հետևանքով, բուժումով պայմանավորված փոխարկման ռիսկի բացակայության կլինիկական հիմնավորում:
Երկրորդ հերթ	3-րդ կամ ավելի բարձր մակարդակի արդյունավետության ապացույցներ՝ գումարած անվտանգության/տանելիության և բուժման հետևանքով, բուժումով պայմանավորված փոխարկման ցածր ռիսկի ^ա կլինիկական հիմնավորում:
Երրորդ հերթ	4-րդ կամ ավելի բարձր մակարդակի արդյունավետության ապացույցներ՝ գումարած անվտանգության/տանելիության կլինիկական հիմնավորում:
Չի հանձնարարվում	Արդյունավետության բացակայության 1-ին մակարդակի ապացույց կամ արդյունավետության բացակայության 2-րդ մակարդակի ապացույց՝ գումարած փորձագիտական կարծիք:

^ա Տեքստում հատուկ նշվում է, երբ անվտանգության/տանելիության կլինիկական հիմնավորման բացակայությունը կամ բուժումով պայմանավորված փոխարկման ռիսկը ազդում է հանձնարարականների վրա:

Այս ուղեցույցում առկա է «չի հանձնարարվում» կատեգորիա, որը ներառում է կրկնակի կույր ՌԿՀ-ների արդյունքում իրենց ակնհայտորեն անարդյունավետ դրսևորած թերապիաները: Բացի դրանից, մենք ընդգրկել ենք մեկ այլ կատեգորիա, որը կոչվում է «որոշակի հանձնարարականի բացակայություն/պրեպարատներ, որոնք լրացուցիչ հետազոտություն են պահանջում»: Դրա նպատակը հանձնարարական տալու համար բուժման անբավարար ապացույցներ ունեցող կամ կլինիկական փորձով չհիմնավորված պրեպարատների թվարկումն է, կամ այն պրեպարատների, որոնց առնչությամբ հիմք կա ենթադրելու, որ բացասական արդյունք տված փորձարկումները ձախողվել են մեթոդաբանական պատճառներով: Սա տեղի է ունենում հատկապես այն դեպքերում, երբ արդյունքները չեն համապատասխանում բուժման դեղաբանական հատկությունների և կլինիկական փորձի վրա հիմնված ակնկալիքներին: Այս կատեգորիայի մեջ ներառվելը նշանակում է, որ այդ պրեպարատների արդյունավետությունն այս պահին անհայտ է:

Բուժման մարտավարության հիմունքներին վերաբերող գլխում (Գլուխ 2) քննարկվում է եւս համաճարակաբանությունը, զննման և ախտորոշման նկատառումները, ինքնասպանության ռիսկի մշտադիրատկման կարևորությունը, քրոնիկ հիվանդության բուժման մոդելը և հիվանդակետնորոն ինամբը (ներառյալ համատեղ որոշումների կայացումը), ինչպես նաև հոգեբանական կրթության և այլ հոգեւոցիալական ռազմավարությունների ընդգրկումը բուժման մեջ:

Որո՞նք են հիերարխիկ դասակարգումները

Դրանք ստեղծվել են սուր մանիայի, դեպրեսիայի և երկբևեռ I խանգարման աջակցող բուժման առաջին և երկրորդ հերթի հանձնարարականների համար, և հետագայում կօգնեն բժիշկներին ապացույցների վրա հիմնված բուժման որոշումներ կայացնելու հարցում:

Այս հանձնարարականները ստեղծվել են՝ հաշվի առնելով յուրաքանչյուր թերապիայի արդյունավետությունը բոլոր փուլերում, ինչպես նաև սուր և պահպանողական բուժման փուլերում անվտանգությունն ու տանելիությունը և բուժումով պայմանավորված փոխարկման ռիսկը: Օրինակ, եթե ցույց տրվի, որ երկու թերապիաները նույնքան արդյունավետ են սուր մանիայի դեպքում, բայց դրանցից միայն մեկն է արդյունավետ աջակցման համար, կամ ավելի անվտանգ է կամ տանելի, ապա այդ բուժման հանձնարարականը հիերարխիկ դասակարգման մեջ ավելի բարձր տեղ կգրադեցնի:

Բուժման որոշումներ կայացնելիս մենք խորհուրդ ենք տալիս, որ նախ կիրառվեն հիերարխիայում ավելի բարձր տեղ զբաղեցնող պերապատները՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ հիվանդի առանձնահատկություններով պայմանավորված ավելի ցածր տեղ զբաղեցնող պերապատ ընտրելու պատճառներ կան (օրինակ՝ հիվանդի նախապատվությունները, նախնական բուժմանը չարձագանքելը կամ կլինիկական առանձնահատկությունները, որոնք նպաստում են ավելի ցածր վարկանիշ ունեցող դեղամիջոցի ընտրությանը):

Աղյուսակ 3. Գլուխներ

Գլուխ 1. Ներածություն

Գլուխ 2. Բուժման մարտավարության հիմունքները

Գլուխ 3. Երկբևեռ մանիայի սուր փուլի բուժում

Գլուխ 4. Երկբևեռ I դեպրեսիայի սուր փուլի բուժում

Գլուխ 5. Պահպանողական թերապիա երկբևեռ I խանգարման համար

Գլուխ 6. Երկբևեռ II խանգարում

Գլուխ 7. Բնակչության հատուկ խմբեր

Գլուխ 8. Անվտանգություն և մշտադիտարկում

Բուժման տարբերակների ներկայացման և հիերարխիկ դասակարգման վերաբերյալ լրացուցիչ տեղեկությունները քննարկվում են սուր մանիային և սուր դեպրեսիային նվիրված համապատասխանաբար 3-րդ և 4-րդ գլուխներում, ինչպես նաև ներառվում են կլինիկական ախտանշանների նկարագրություններ, որոնք կարող են օգնել բուժման ուղղակի ընտրությանը: Տրամադրության կայունության համար երկարաժամկետ աջակցող բուժման և բուժման ռեժիմի պահպանման կարևորությունը, ինչպես նաև բուժման տարբերակների հիերարխիկ դասակարգումները քննարկվում են 5-րդ գլխում: Երկբևեռ II խանգարման (ԵԽII) բուժման համար առկա ապացույցների փորձագիտական ամփոփումը և այդ արդյունքների վրա հիմնված հանձնարարականները ներկայացված են 6-րդ գլխում: Բնակչության որոշակի խմբերին, այդ թվում վերարտադրողական ցիկլի տարբեր փուլերում գտնվող կանանց, երեխաներին և դեռահասներին, տարեցներին և հոգեբուժական կամ սոմատիկ համակցված հիվանդություն ունեցողներին վերաբերող բուժման խնդիրները քննարկվում են 7-րդ գլխում: Խառը դրսևորումներով սուր փուլերի բուժումները քննարկվում են 8-րդ գլխում, իսկ

պահպանողական բուժումը՝ 9-րդ գլխում: 10-րդ գլխում խառը դրսևորումներով հիվանդների առանձին պոպուլյացիաներին ցուցվող մոտեցումներն են քննարկվում: Վերջապես, բժշկական մշտադիտարկման սկզբունքները և հանձնարարվող թերապիաների անվտանգությանը և տանելիությանը վերաբերող մտահոգությունները ներկայացված են 11-րդ գլխում:

Հարմարության և շփոթություններից խուսափելու համար այս ուղեցույցը ներառում է նաև օգտագործվող տերմինների աղյուսակ (նշանակության բացատրությամբ), որոնք գուցե այլ գրականության մեջ կարող են ունենալ չհամընկնող սահմանումներ կամ չափանիշներ (Աղյուսակ 4):

Այս ուղեցույցը նախատեսված է ես տառապող հիվանդներին ողջ կյանքի ընթացքում բժշկական օգնություն տրամադրող հոգեբույժների և հոգեթերապևտների համար՝ օգնելով նրանց ապահովել ապացույցների վրա հիմնված գնահատում, սուր ախտանիշների բուժում, փուլերի կրկնության կանխարգելում և համակցված հիվանդությունների վարում: Մենք կձգտենք նաև հրապարակել այս ուղեցույցի կանոնավոր թարմացումներ՝ ներառելով պրակտիկ բժիշկների համար օգտակար նոր տվյալներ:

Քանի որ այս ուղեցույցում ներառված ոչ բոլոր դեղամիջոցներն են հասանելի բոլոր երկրներում, բժիշկներին խորհուրդ է տրվում հետևել նախ հասանելի տարբերակներին:

Աղյուսակ 4. Մասնակի համընկնող տերմինաբանության պարզաբանում

Տերմին	Կիրառում
Նորմոթիմիկ	Գրականության մեջ կիրառումը համաձայնեցված չէ, և այդ պատճառով այս ուղեցույցում այդ տերմինը չի օգտագործվել:
Դիվալպրոքս	Ընդգրկում է վալպրոատը, վալպրոմիդը, վալպրոաթթուն և նատրիումի դիվալպրոքսը:
Դասական հակափսիխոտիկներ	Ներառում է դոֆամինային D2 ռեցեպտորների նկատմամբ բարձր աֆինությամբ առաջին սերնդի հակափսիխոտիկները: Հաշվի առնել, որ նեյրոգիտության նոր անվանակարգում դրանք հիշատակվում են որպես դոֆամինային ռեցեպտորների անտագոնիստներ (D2):
Ոչ ստանդարտ հակափսիխոտիկներ	Ներառում է դոֆամինային D2 ու սերոտոնինային 5-HT2 ռեցեպտորների նկատմամբ աֆինությամբ երկրորդ սերնդի հակափսիխոտիկները, ինչպես նաև D2/D3 ռեցեպտորների վրա մասնակի ագոնիստական ազդեցություն ունեցողները: Հաշվի առնել, որ նեյրոգիտության նոր անվանակարգում դրանք հիշատակվում են որպես դոֆամինային և սերոտոնինային ռեցեպտորների անտագոնիստներ (D2 և 5-HT2A), դոֆամինային 2 ռեցեպտորների մասնակի ագոնիստներ և սերոտոնինային ռեցեպտորների անտագոնիստներ, դոֆամինային 2/3 ռեցեպտորների մասնակի ագոնիստներ:
Ախտադարձ	Մանիայի կամ դեպրեսիայի կրկնվող փուլեր՝ լինի դա նախկին փուլի ընթացքում, թե նոր փուլ հանդիսանա: Հաշվի առնել, որ չնայած գրականության մեջ կարող են օգտագործվել «հոգեկան վիճակի սրում» և «ռեցիդիվ» տերմինները, դրանց՝ կիրառման ձևի անհամապատասխանությունների և բուժման վերաբերյալ որոշումների կայացման հարցում որևէ դեր չխաղալու պատճառով մենք օգտագործելու ենք «ախտադարձ» տերմինը:
Պահպանողական փուլի բուժում	Կանխարգելիչ թերապիա սուր մանիակալ կամ դեպրեսիվ փուլերի կայունացումից հետո:

Գլուխ 1. ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԱՐՏԱՎԱՐՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ

1.1. Համաճարակաբանություն

1.1.1. Տարածվածություն

Երկբևեռ խանգարումը տարածված և անաշխատունակության հանգեցնող, հիվանդացության և մահացության զգալի մակարդակով հոգեկան հիվանդություն է: Են տարածվածության գնահատականները տարբեր են: Հոգեկան առողջության հետազոտության համաշխարհային նախաձեռնությունը հաղորդել է, որ ամբողջ կյանքի (ինչպես նաև 12 ամսվա) կտրվածքով ԵՍԼ, ԵՆՈՒ և ենթաշեմային ԵՆ ենթատիպերի տարածվածության գնահատականները կազմում են 2,4% (1,5%): Թեև յուրաքանչյուր ենթատեսակի համար տարածվածության մակարդակը ուսումնասիրված ինը երկրներում տարբերվում էր, ենթաշեմային ԵՆ-ն ամենատարածվածն էր՝ 1,4% (0,8%): Դրան հաջորդում էին ԵՍԼ-ը՝ 0,6% (0,4%) և ԵՆՈՒ-ը՝ 0,4% (0,3%) [6]: Թեև Հայաստանը ներառված չի եղել այս ուսումնասիրության մեջ, նմանատիպ գնահատականներ են արձանագրվել Կանադայի Համայնքային Առողջության Ուսումնասիրություն-Հոգեկան Առողջություն հարցման արդյունքում, ըստ որի՝ ԵՍԼ-ի տարածվածությունը ամբողջ կյանքի կտրվածքով կազմել է 0,87%, իսկ ԵՆՈՒ-ինը՝ 0,67% [7] :

1.1.2. Ի հայտ գալու տարիքը

Երկբևեռ խանգարումը հաճախ դրսևորվում է ուշ պատանեկան և երիտասարդ տարիքում: Ի հայտ գալու ընդհանուր միջին տարիքը 25 տարեկանն է: Վիճակագրական մոդելները ԵՍԼ դեպքում երեք տարիքային ենթախմբեր են առանձնացնում՝ դասակարգելով ըստ վաղ տարիքում ի հայտ գալու մեծ խմբի (միջին տարիք $\pm$ ստանդարտ շեղում (ՍՇ) $17,24 \pm 3,20$ տարի), ավելի փոքր միջին տարիքում ի հայտ գալու խմբի ($23,93 \pm 5,12$ տարի) և ուշ տարիքում սկիզբի խմբի ($32,20 \pm 11,96$ տարի), որոնցից յուրաքանչյուրում անհատների համամասնությունը կազմում է ընդհանուր ընտրանքի համապատասխանաբար 41,7%, 24,7% և 33,6% [8]: Այնուամենայնիվ, ի հայտ գալու տարիքները որոշ չափով տարբերվում են՝ կախված վերլուծված հիվանդների ընտրանքի ծագումից: Օրինակ, մի վերջին ուսումնասիրության արդյունքում ցույց է տրվել, որ ԱՄՆ ընտրանքում ի հայտ գալու միջին տարիքը 20 տարեկանն է, այդ թվում $14,5 \pm 4,9$ տարի (63%), $26,5 \pm 7,6$ տարի (28,5%) և $39,5 \pm 12,5$ տարի (8,5%)՝ համապատասխանաբար վաղ, միջին և ուշ տարիքի համար: Մինչդեռ եվրոպական ընտրանքում ի հայտ գալու միջին տարիքը ավելի մեծ է՝ 29 տարեկան, ինչպես նաև հիվանդությունը ավելի ուշ է ի հայտ գալիս երեք կատեգորիաներից յուրաքանչյուրում՝ $19 \pm 2,7$ տարի (24,8%), $27,2 \pm 6,3$ տարի (50,7%) և $41,8 \pm 10,7$ տարի (24,5%)՝ համապատասխանաբար վաղ, միջին և ուշ տարիքի համար [9]: Ավելի վաղ տարիքում հիվանդացածները հակված են ավելի ուշ դիմել բուժման համար, դեպրեսիայի ախտանշանները նրանց մոտ ավելի ծանր են, իսկ ուղեկցող տագնապի ու հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման մակարդակները՝ ավելի բարձր [10]: Թեև մանիակալ փուլերը կարող են առաջին անգամ ի հայտ գալ 50 տարեկանից հետո՝ որպես ԵՍԼ-ի մաս, նման դեպքերում պետք է դիտարկվի և հետազոտվի օրգանական մանիայի հավանականությունը [11]:

1.1.3. Հիվանդության բեռը

Եւ-ով ապրող մարդիկ իրենց կյանքի մոտավորապես կեսի ընթացքում ունենում են զգալի խանգարումներ՝ ցուցաբերելով սինդրոմային կամ ենթասինդրոմային ախտանշաններ, մասնավորապես՝ դեպրեսիայի ախտանշաններ [12, 13]: Ժամանակի ավելի քան 30%-ի ընթացքում հիվանդները չեն կարողանում պատշաճ կատարել իրենց աշխատանքային գործառույթները [14]: Հսկիչ խմբի առողջ անձանց համեմատ կյանքի որակը ընկնում է ինչպես սիմպտոմատիկ, այնպես էլ ոչ սիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ [15-17]: Հիվանդները նշել են գործունեության մի քանի ոլորտներ, որոնք առանձնահատուկ կարևորություն ունեն՝ ներառյալ ֆիզիկական վիճակը, քունը, տրամադրությունը, ճանաչողական ունակությունները, ժամացը, սոցիալական, հոգևոր ոլորտները, ֆինանսները, տնային տնտեսությունը, ինքնագնահատականը, անկախությունը, ինքնությունը, աշխատանքը և կրթությունը [18]: Ինչպես հոգեւոցիալական գործունեության, այնպես էլ կյանքի որակի առումով, խանգարումները ավելի արտահայտված են դեպրեսիվ ախտանիշներով հիվանդների մոտ [19-21], ավելի վաղ տարիքում արտահայտված հիվանդության/ հիվանդության ավելի երկար տևողության [20-22] և ավելի ցածր ճանաչողական ունակություններով անձանց դեպքում:

Այս դիտարկումներին համահունչ՝ Հիվանդությունների գլոբալ բեռի հետազոտությունը Եւ-ով պայմանավորված անաշխատունակության պատճառով 9,9 միլիոն կորցրած տարի է (ՀՊԿՏ, years lost to disability, YLD) արձանագրել, որի արդյունքում՝ ըստ ՀՊԿՏ, այն գրավում է 16-րդ տեղը ամբողջ աշխարհում [24]: Երիտասարդների վրա Եւ ազդեցությունը նույնիսկ ավելի մեծ է՝ 10-24 տարեկանների շրջանում հաշմանդամությամբ ուղեկցվող կյանքի պատճառների շարքում գրավելով վեցերորդ տեղը [25]: Այս հիվանդության բեռը ընդգծվել է նաև հիվանդության հետազոտություններին ուղղվող ծախսերին վերաբերող մի համակարգված ամփոփման մեջ, որտեղ ցույց է տրվել, որ Եւ-ով հիվանդ մեկ անձի համար համաշխարհային կտրվածքով տարեկան ծախսերը տատանվում են 1904 ԱՄՆ դոլարից մինչև 33 090 ԱՄՆ դոլար. մեկ անձի համար ավելի բարձր ծախսերը կապված են Եւ-ի, ուշացած կամ սխալ ախտորոշման, հաճախակի հոգեբուժական միջամտությունների, ատիպիկ հակահոգեբուժական դեղամիջոցների օգտագործման, բուժման ռեժիմը խախտելու, վատ կանխատեսման, ռեցիդիվների և ուղեկցող հիվանդությունների հետ [26]:

1.2. Ախտորոշիչ գնահատում

1.2.1. ԱՎՁ-5 ախտորոշիչ չափանիշներ

Ուղեցույցը կազմող խումբը որդեգրել է ԱՎՁ-5-ի ախտորոշման չափանիշները որպես հիմք, հաշվի առնելով, որ ՀՄԴ-11-ը վերանայել է տրամադրության խանգարումների բաժինը ԱՎՁ-5-ի ախտորոշման չափանիշներին համապատասխան, իսկ առաջիկայում Հայաստանում կիրառվելու է ՀՄԴ-11 դասակարգիչը: Եվս մեկ կարևոր հանգամանք է, որ կլինիկական հետազոտությունների հիմքում, որոնց վրա հիմնում է ուղեցույցը, ևս ընկած են ԱՎՁ-5-ի ախտորոշման չափանիշները:

Երկբևեռ խանգարումը ներառում է ախտորոշիչ ենթախմբերի մի սպեկտր, որոնք հիմնականում դասակարգվում են ըստ սուր փուլերի ընթացքում տրամադրության բարձրացման ծանրության:⁵ Այս սպեկտրում Եւ տեղակայված է մի բևեռում՝ մանիակալ շեմային փուլերի առկայության պատճառով, որոնց ժամանակ ախտանշանները

ընդգրկում են ուռճացված ինքնագնատական, քնի կարիքի նվազում, շատախոսություն, հոսող մտքեր, ցրվածություն, հոգեշարժողական գրգռվածություն և ռիսկային վարքագիծ, ինչը հանգեցնում է զգալի ֆունկցիոնալ խանգարումների և կարող է ներառել փսիխոտիկ ախտանշաններ և/կամ հոսպիտալացման անհրաժեշտություն: Սպեկտրի մյուս ծայրում տեղակայված ցիկլոթիմիան բնութագրվում է հիպոմանիակալ և դեպրեսիվ ախտանշանների ենթաշեմային դրսևորմամբ, որոնք, թեև քրոնիկ բնույթ ունեն, չեն համապատասխանում մեծ դեպրեսիվ փուլի կամ մանիակալ/հիպոմանիակալ փուլի ախտորոշիչ չափանիշներին: ԵՄԻ-ը գտնվում է երկու վիճակների միջև՝ հիպոմանիակալ փուլերով, որոնք որակապես նման են մանիակալ փուլերին, սակայն, որոշակի և նկատելի լինելով հանդերձ, զգալի ֆունկցիոնալ խանգարումների, հոսպիտալացման կամ փսիխոզի հանգեցնելու համար բավարար տևողության կամ ծանրության չեն: ԵՄԻ ունեցող անհատների մոտ նույնպես շեմային դեպրեսիվ փուլ է լինում:

ԱՎՁ-5-ում ԱՎՁ-4-ում որպես ԵԽ «այլ դեպքեր» (ԱԴ) առանձնացված կատեգորիան փոխարինվել է երկու նոր կատեգորիաներով՝ այլ ճշտված երկբևեռ ու հարակից խանգարումներ և չճշտված երկբևեռ ու հարակից խանգարումներ: Բացի դրանից, ԱՎՁ-5-ում ընդգրկվել են հոգեակտիվ նյութերի/դեղորայքի հետևանքով առաջացած երկբևեռ ու հարակից խանգարումներ և մեկ այլ բժշկական վիճակի պատճառով երկբևեռ ու հարակից խանգարումներ կատեգորիաները: Ախտորոշիչ կատեգորիաների ավելի մանրամասն քննարկման նպատակով, աֆեկտիվ խանգարումների բուժման վերաբերյալ ընթերցողին խորհուրդ է տրվում ծանոթանալ ԱՎՁ-5-ի և Ավստրալիայի Թագավորական ու Նոր Զելանդիայի հոգեբույժների քոլեջի վերջին ուղեցույցին [27]:

1.2.2. ԱՎՁ-5 հատկորոշիչներ երկբևեռ և ուղեկցող խանգարումների համար

ԱՎՁ-5-ը ներառում է նաև մի շարք հատկորոշիչներ, որոնք բժիշկները կարող են օգտագործել ԵԽ-ների հատուկ ընթացքը, ծանրությունը և ախտանշանները լրացուցիչ պարզելու համար: Թեև ավելի մանրամասն նկարագրությունը կարելի է գտնել ԱՎՁ-5 ձեռնարկում, մատչելի հատկորոշիչները և դրանց կիրառումը ամբողջ սպեկտրում բերված են 5-րդ Աղյուսակում: Այս հատկորոշիչներից շատերը կարող են օգտագործվել նաև սուր մանիայի (Գլուխ 3) և սուր դեպրեսիայի (Գլուխ 4) դեպքում բուժման վերաբերյալ որոշումներ կայացնելու համար: Դրանց շարքում է խառը փուլերին փոխարինած խառը ախտանշանների հատկորոշիչը, որը արժե դիտարկել՝ հաշվի առնելով խառը վիճակների բազմակի և բարդ դրսևորումները, որոնք կարող են պարզվել դրա շնորհիվ: Ավելին, այս տերմինաբանության ի հայտ գալը նշանակում է, որ բուժման տվյալները դեռևս սակավ են: ԱՎՁ-5-ում ավելացվել են խառը ախտանշանները՝ որպես նաև մեծ դեպրեսիվ խանգարման (ՄԴԽ) փուլի ժամանակ հատկորոշիչ, ինչը, հավանաբար, բժիշկների մոտ կառաջացնի ախտորոշման որոշակի գործնական խնդիրներ և երկընտրանքներ բուժման մարտավարությունների հարցում:

Աղյուսակ 5. Երկբևեռ և ուղեկցող խանգարումների ԱՎՁ-5 հատկորոշիչներ

Հատկորոշիչ	Մանիակալ փուլ	Դեպրեսիվ փուլ	Հիվանդության ընթացք
Տագնապային դիսթերս	X	X	
Խառը ախտանշաններ	X	X	
Փուլերի հաճախակի փոխարկում			X

Մելանխոլիկ ախտանշաններ		X	
Ատիպիկ ախտանշաններ		X	
Փսիխոտիկ ախտանշաններ	X	X	
Կատատոնիա	X	X	
Ծննդաբերական դրսևորումներ	X	X	
Սեզոնային պատկեր			X
Ռեմիսիա	X	X	
Ընթացիկ ծանրություն	X	X	

1.2.3. Երկբևեռ խանգարումների փուլայնացումը

Եւ-ը տարաբնույթ ընթացք ունի, սակայն, միջին հաշվով, ռեցիդիվի ռիսկը մեծանում է նախորդ փուլերի քանակին զուգահեռ [28]: Բացի դրանից, հիվանդության ընթացքի վրա փուլերի ազդեցության ուսումնասիրության տվյալները ցույց են տալիս, որ հետագա փուլերի տևողությունը և ախտանշանների ծանրությունը կապված է նախկին փուլերի քանակի հետ: Ավելին, հետագա փուլերի զարգացման շեմի իջեցումը և դինամիկայում դեմենցիայի զարգացման աճած ռիսկը կապված են փուլերի քանակի հետ [28]: Հիվանդության պրոգրեսիվ ընթացքը բազմաթիվ փուլեր անցած հիվանդների մոտ կոչվում է կլինիկական պրոգրեսիա, իսկ կլինիկական պրոգրեսիայի կենսաբանական հիմքը սահմանվում է որպես նեյրոպրոգրեսիա [28, 29]:

Կլինիկական պրոգրեսիայի և նեյրոպրոգրեսիայի հասկացությունները հիմք են հանդիսացել Եւ փուլայնացման համակարգերի մշակման համար [30]: Ընդհանուր առմամբ, փուլայնացման մոդելները նկարագրում են երեք մեծ կլինիկական փուլեր՝ (I) ենթասինդրոմալ ախտանշաններ, որոնք կանխատեսում են վերափոխումը լիարժեք Եւ-ի; (II) համեմատաբար քիչ փուլերով և միջփուլային ժամանակահատվածներում օպտիմալ ֆունկցիոնալությամբ հիվանդներ, և (III) կրկնվող փուլերով, ինչպես նաև ֆունկցիոնալության և կոգնիտիվ ունակության անկում դրսևորող հիվանդներ:³¹ Մինչ այժմ, Եւ բնորոշ տարասեռությունը խոչընդոտել է փուլայնացման համակարգերի կլինիկական կիրառմանը [32]: Բացի դրանից, փուլայնացումը իր սկզբնավորման շրջանում է գտնվում, և փուլայնացման համակարգերի օգնությամբ կանխատեսումը և բուժումը ուղղորդելու հնարավորությունը դեռ պետք է պարզվի: Ընդհանուր առմամբ, փուլայնացման մոդելն օգնել է բժիշկներին գնահատել վաղ հայտնաբերման և բուժման կարևորությունը, ինչպես Եւ ժամանակ հիվանդության հնարավոր զարգացումները [33]:

1.2.4. Երկբևեռ խանգարման սքրինինգը և ախտորոշումը

Հաճախակի դեպրեսիվ դրսևորումների, հիպոմանիայի կամ մանիայի փուլերում օգնության դիմելու անկայունության, ախտանշանների ժամանակավոր անկայունության և ուղեկցող հիվանդությունների բարձր մակարդակի պատճառով Եւ ճշգրիտ ու ժամանակին ախտորոշումը շատ դեպքերում դժվար է: Իրոք, շատերը ճշգրիտ չեն ախտորոշվում

ախտանիշների ի հայտ գալուց մինչև 10 տարվա ընթացքում, ընդ որում, որպես կանոն, նախքան ճիշտ նույնականացումը և բուժումը տրվում է մեկից չորս այլընտրանքային ախտորոշում [34, 35]: Այս ուշացումը կարևոր հետևանքներ ունի՝ ներառյալ ոչ համարժեք նախնական բուժումը և փուլերի կրկնության ու ֆունկցիոնալ ելքի առումով ավելի վատ կանխատեսումը [36, 37]:

Ամենահաճախակի սխալ ախտորոշումը ՄԴԽ-ն է, քանի որ հիվանդներն մեծամասամբ դիմում են դեպրեսիվ ախտանշանների բուժման համար և չեն հիշում հիպոմանիայի կամ մանիայի շրջանները, կամ հնարավոր է՝ չեն մեկնաբանում դրանք որպես պաթոլոգիական: Հիշողությունը և ինքնաքննադատությունը հատկապես թուլանում են սուր դեպրեսիայի ժամանակահատվածներում՝ հիշողության կամ կենտրոնացման ընդգծված դժվարություններով: Կան դեպրեսիայի մի քանի առանձնահատկություններ, որոնք կարող են մեծացնել երկբևեռության կասկածը և նպաստել ավելի ուշադիր ուսումնասիրության անցկացմանը, այդ թվում՝ հիվանդության մեկնարկի ավելի վաղ տարիքը, շատ հաճախ կրկնվող դեպրեսիվ փուլերը, Ես ընտանեկան պատմությունը, հոգեշարժողական գրգռվածությամբ դեպրեսիան, դեպրեսիայի ատիպիկ ախտանշանները, ինչպիսիք են հիպերսոմնիան, հիպերֆագիան և վերջույթների «կապարով լցված» լինելու զգացողությունը, հետծննդաբերական դեպրեսիան և փսիխոտիկ ախտանշանները, անցյալում ինքնասպանության փորձերը և հակադեպրեսանտներով պայմանավորված մանիակալ ախտանշանները կամ ցիկլերի հաճախ փոխարկումը (Ադյուսակ 6): Հաշվի առնելով ԱՎԶ-5-ի վերջին փոփոխությունը, որի համաձայն՝ միաժամանակյա ենթաշեմային հիպոմանիակալ ախտանշաններով դեպրեսիվ ախտանշանների հնարավորությունը (խառը ախտորոշիչ) թույլատրելի է, կարևոր է նաև պարզել, թե արդյոք անհատը խառը ախտանշաններ ունի [38, 39]: Շիզոֆրենիան և այլ փսիխոտիկ խանգարումները հիվանդների 30%-ին որպես նախնական ախտորոշում դրված երկրորդ ամենատարածված սխալ ախտորոշումներն են [40]:

Ի լրումն այս թերախտորոշմանը, նաև մտավախություն կա, որ որոշ հանգամանքներում Ես-ը կարող է չափից ավելի հաճախ ախտորոշվել [41]: Օրինակ, անձի սահմանային խանգարման, հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման խանգարման (ՀԱՆԽ, substance use disorder, SUD) և ուշադրության դեֆիցիտի ու հիպերակտիվության համախտանիշի (ՈՒԴՀՀ, attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) ախտանշանները զգալիորեն համընկնում են հիպոմանիա/մանիայի ախտանշանների հետ, և որոշ զեկույցներում նշվում է, որ այս վիճակներում հիվանդների մոտ հաճախ սխալմամբ ախտորոշվում է Ես: Այս վիճակները նաև հաճախ ուղեկցվում են երկբևեռ խանգարմամբ, ինչը հաճախ դժվարացնում է այդ վիճակի ախտորոշումը [42]:

Վալիդացված ինքնագնահատման գործիքները, ինչպիսին է Աֆեկտիվ խանգարումների հարցաթերթիկը (ԱԽՀ, Mood Disorders Questionnaire, MDQ), կարող են օգտագործվել որպես ավելի մանրամասն գնահատում պահանջող հիվանդների սքրինինգի գործիք: Կարևոր է նշել, որ նման գործիքները ցածր զգայունություն ու ուրույնություն ունեն, հատկապես արտահիվանդանոցային պայմաններում կամ մի քանի հիվանդություն ունեցող հիվանդների խմբերում, և, հետևաբար, բարձր ռիսկ կա, որ սահմանային բնութագրեր ունեցողները նույնպես կնշվեն [43]: Որպես այդպիսին, ԱԽՀ նման գործիքները պետք է օգտագործվեն միայն ի հավելումն կլինիկական խմբերի սքրինինգին և ոչ ախտորոշման կամ բուժման պլանավորման նպատակներով:

Ախտորոշման ճշգրտությունը բարելավելու համար կարևոր է, որ բժիշկները խստորեն պահպանեն ախտորոշիչ չափանիշները, այլ ոչ թե հենվեն Էվրիստիկ մոտեցումներ վրա [44]:

Կարևոր է լրացնել մանրամասն հոգեբուժական անամնեզ՝ ընդգրկելով առաջին կարգի հարազատներին, ուշադրություն դարձնելով աճած ակտիվություն ցանկացած կասկածելի ժամանակաշրջանին, դյուրագրգռությանը կամ վարքի այլ փոփոխությանը: Հնարավորության դեպքում պետք է ներառվեն ընկերներից և ընտանիքի անդամներից ստացված տեղեկությունները: Ախտանշանների շարունակական մշտադիտարկումը, այդ թվում տրամադրության սխեմայի կազմումը, նույնպես կարող է օգնել ախտորոշել երկբևեռությունը, որը կարող է միայն ժամանակի ընթացքում ակնհայտ դառնալ: Փուլերի պրոսպեկտիվ հետազոտման դեպքում ախտորոշումը կարող է ավելի վստահաբար հաստատվել:

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 6. Դեպրեսիայի ախտանշաններ, որոնք կարող են երկբևեռության կասկածներ հարուցել՝ ի հակակշիռ միաբևեռ հիվանդության

Առանձնահատկություն	Երկբևեռության մասին վկայող	Միաբևեռության մասին վկայող
Ախտանշաններ և հոգեկան վիճակի նշաններ	Հիպերսոնիա և/կամ ցերեկային քնի տևողության երկարացում Հիպերֆազիա և/կամ քաշի ավելացում Այլ “ատիպիկ” դեպրեսիվ ախտանշաններ, օրինակ՝ վերջույթների “կապարով լցված” լինելու զգացողություն Փսիխոտիկ ախտանշաններ և/կամ մեղքի պաթոլոգիական զգացում Տրամադրության անկայունություն, հոգեշարժական գրգռվածություն, արշավող մտքեր	Անքնություն/կրճատված քուն Ախորժակի և/կամ քաշի կորուստ Ակտիվության նորմալ կամ բարձրացած մակարդակ Սոմատիկ բողոքներ
Հիվանդության ընթացքը	Առաջին դեպրեսիայի վաղ դրսևորում (<25 տարեկանից) Բազմակի նախորդ փուլեր (≥5)	Առաջին դեպրեսիայի ուշ դրսևորում (>25 տարեկանից) Ընթացիկ փուլի երկար տևողություն (>6 ամիս)
Ընտանեկան անամնեզ	Երկբևեռ խանգարման դրական ընտանեկան անամնեզ	Երկբևեռ խանգարման բացասական ընտանեկան անամնեզ

Վերցված է *Mitchel et al.* [38] և *Schaffer et al.* [39]

1.2.5. Ուղեկցող հիվանդություններ և նմանակներ

Ինչպես նկարագրված է 6-րդ գլխում, ԵԽ-ով ախտորոշված հիվանդները շատ հաճախ ունենում են մեկ կամ մի քանի ուղեկցող հոգեբուժական ախտորոշումներ, հատկապես հաճախակի են ՀԱՆԽ-ները, իմպուլսիվ վարքի վերահսկման խանգարումները, տագնապային խանգարումները և անձի խանգարումները (հատկապես B կլաստերի խանգարումները) [45]: Ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը ավելացնում է հիվանդության բարդությունը և կարող է ավելի դժվարացնել ճշգրիտ ախտորոշումը:

Ի լրումն ԵԽ-ը այլ հոգեբուժական ախտորոշումներից տարբերակելու խնդրի, դիֆերենցիալ ախտորոշման ժամանակ պետք է հաշվի առնել աֆեկտիվ ախտանշանների այլ

պատճառները, ինչպիսիք են անձի խանգարումները, սոմատիկ կամ նյարդաբանական վիճակները, հոգեակտիվ նյութերի և դեղերը օգտագործումը (Աղյուսակ 7):

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 7. Երկբևեռ խանգարման դիֆերենցիալ ախտորոշում

Ախտորոշում	Որոշիչ ախտանշաններ
Մեծ դեպրեսիվ խանգարում կամ կայուն դեպրեսիվ խանգարում	Մանիակալ և հիպոմանիակալ փուլերի առկայությունը ստուգելու փորձ է արվել, և դրանք բացակայում են:
Այլ սոմատիկ վիճակի պատճառով երկբևեռ կամ ուղեկցող խանգարում	Փուլերը համարվել են սոմատիկ վիճակի հետևանք, այդ թվում՝ ուղեղի տրավմատիկ վնասվածքի, ուղեղի ուռուցքների (օրինակ՝ ճակատային բլթի մենինգիոմա), ցրված սկլերոզի, կաթվածի, Քուշինգի հիվանդության կամ հիպերթիրեոզի: Աֆեկտիվ վիճակի առաջացումը կամ սրացումը համընկնում է սոմատիկ վիճակի առաջացման կամ սրացման հետ:
Հոգեակտիվ նյութերով կամ դեղամիջոցներով հարուցված աֆեկտիվ խանգարում	Փուլերը համարվել են հոգեակտիվ նյութերի (ինչպիսիք են թմրամիջոցները) կամ դեղերի (խթանիչների, ստերոիդների, է-դոպայի կամ հակադեպրեսանտների) կամ թունավորման հետևանք: Փուլերը կարող են կապված լինել ինտոքսիկացիայի կամ ընդունման դադարեցման հետ:
Ցիկլոթիմիկ խանգարում	Հիպոմանիակալ ախտանշանները չեն բավարարում հիպոմանիակալ փուլի բոլոր չափանիշները, իսկ դեպրեսիվ ախտանշանները չեն բավարարում մեծ դեպրեսիվ խանգարման փուլի չափանիշները:
Փսիխոտիկ խանգարումներ (շիզոֆրենիկ աֆեկտիվ խանգարում, շիզոֆրենիա և գառանցական խանգարում)	Փսիխոտիկ ախտանշանների շրջաններ՝ արտահայտված աֆեկտիվ ախտանշանների բացակայությամբ: Դիտարկել առաջացումը, ուղեկցող ախտանշանները, նախկին ընթացքը և ընտանեկան անամնեզը:
Անձի սահմանային խանգարում ^ա	Միջանձնային հարաբերությունների, ինքնաընկալման և տրամադրության անկայունություն՝ արտահայտված իմպուլսիվությամբ և լքված լինելու ուժեղ վախերի վրա կենտրոնացվածությամբ: Վաղ ծագում և երկարատև ընթացք: Իրական էյֆորիան և նորմալ գործելու երկարատև շրջանները խիստ հազվադեպ են:
Անձի նարցիստիկ խանգարում ^ա	Մեծամոլական մտքերի, հիացմունքի կարիք և էմպատիայի բացակայություն, վաղ դրսևորում: Մեծության մոլուցքը կապված չէ աֆեկտիվ փոփոխությունների կամ ֆունկցիոնալ խանգարման հետ:
Անձի հակասոցիալական խանգարում ^ա	Այլոց իրավունքները արհամարհելու կամ խախտելու վաղ դրսևորում, որն ի հայտ է եկել ոչ միայն մանիակալ փուլի համատեքստում:

Վերցված է *Yatham et al* 2005 [2]

^ա Կարող է ի հայտ գալ երկբևեռ խանգարման հետ միասին

1.3. Ինքնասպանության ռիսկ

Բժիշկների համար կարևոր է հետևողականորեն վերահսկել ինքնասպանության գաղափարները և ռիսկը: Ինքնասպանությունը երկբևեռ խանգարումով տառապողների

մահացության հիմնական պատճառներից մեկն է: Երկբևեռ խանգարումով հիվանդների մոտ 6%-7%-ը մահանում է ինքնասպանության հետևանքով: Այսպիսով, ինքնասպանության ռիսկը ԵԽ դեպքում զգալիորեն ավելի բարձր է, քան ընդհանուր բնակչության շրջանում (տարեկան 10,7` 100.000-ից) [46, 47]: Ինքնասպանության արդյունքում մահացությունը երկբևեռ խանգարումով հիվանդների մոտ նույնպես ավելի բարձր է, քան ընդհանուր բնակչության շրջանում [48, 49]: Վերջին տարվա ընթացքում ամբողջ աշխարհում երկբևեռ խանգարումով հիվանդների 43% մոտ ինքնասպանության գաղափարներ են արձանագրվել, 21%-ը պլանավորել է և 16%-ը ինքնասպանության փորձ է արել [6]: Տղամարդկանց մոտ ինքնասպանության պատճառով մահանալու ավելի բարձր ռիսկ կա, որը գնահատվում է 100 հոգու կտրվածքով տարեկան 0,366` կանանց 0,217-ի համեմատ [47] :

Ինչպես նշել է «Երկբևեռ խանգարման ժամանակ ինքնասպանության հարցը ուսումնասիրած» ԵԽՄԸ Աշխատանքային խումբը [50], ինքնասպանության ռիսկի մակարդակը որոշելիս պետք է հաշվի առնել մի շարք սոցիալ-ժողովրդագրական և կլինիկական ռիսկի գործոններ (Աղյուսակ 8): Ինքնասպանության փորձի հետ Եականորեն կապված գործոններն են իգական սեռը, հիվանդության մեկնարկի ավելի երիտասարդ տարիքը, հիվանդության մեկնարկային փուլի դեպրեսիվ բևեռականությունը, ընթացիկ կամ ամենավերջին փուլի դեպրեսիվ բևեռականությունը, ուղեկցող տագնապային խանգարումը, ուղեկցող ՀԱՆՏ, ուղեկցող B կլաստերի/սահմանային անձի խանգարումը, ինքնասպանության անամնեզը առաջին աստիճանի ազգականների մոտ և Նախկին ինքնասպանության փորձերը: Ընդամենը արական սեռը և ինքնասպանության անամնեզը առաջին աստիճանի ազգականների մոտ Եականորեն շաղկապվում են ինքնասպանության պատճառով մահի հետ [50, 51]: Հոսպիտալացման և դրանից հետո ընկած ժամանակահատվածները հատկապես բարձր ռիսկի ժամանակաշրջաններ են, ընդ որում ինքնասպանությունների 14%-ը տեղի է ունենում ստացիոնար բուժման ընթացքում, իսկ ևս 26%-ը` դուրս գրվելուց հետո 6 շաբաթվա ընթացքում [47, 52]:

Ինքնասպանության ռիսկի համապարփակ գնահատումը պետք է կատարվի կլինիկական հաղորդակցության ամբողջ ընթացքում: Գնահատման գործիքների միջոցով ռիսկի խմբերի առանձնացումը բավականաչափ ճշգրիտ չէ կլինիկական կիրառման դեպքում ինքնասպանության ռիսկի կանխատեսման համար: Դրա փոխարեն կլինիկական գնահատումը պետք է կենտրոնանա ռիսկի փոփոխական գործոնների վրա, որոնք կարող են կողմնորոշիչ լինել ռիսկը նվազեցնելու հարցում [53]: ԵԽՄԸ մշակել է կլինիկական ուղեցույցներ և հիվանդների տեղեկատվական թերթիկներ (թարգմանված մի քանի լեզուներով), որոնք ինքնասպանությունների կանխարգելման նպատակով համապարփակ մոտեցում ձևավորելու հարցում կարող են օգտակար լինել բժիշկներին, հիվանդներին և ընտանիքներին(<http://www.isbd.org/Files/Admin/Knowledge-Center-Documents/Suicide-Prevention-Tip-Sheet.pdf>):

Տարբեր թերապիաների և ինքնասպանության ռիսկի միջև կապը քննարկվել է ԵԽՄԸ Աշխատանքային խմբի և այլոց կողմից, որոնք ենթադրում են, որ լիթիումը [54] և, ավելի փոքր չափով, հակաջղաձգային դեղամիջոցները, կարող են նպաստել ինքնասպանության փորձերի և մահերի կանխմանը, չնայած դրանց հարաբերական արդյունավետությունը որոշելու համար ավելի շատ տվյալներ են անհրաժեշտ: Քիչ տվյալներ կան թե՛ հակափսիխոտիկ, թե՛ հակադեպրեսանտ դեղամիջոցների վերաբերյալ [47]: Քանի որ բնակչության այս խմբում ինքնասպանության ամենատարածված մեթոդը ինքնաթունավորումն է, տարբեր դեղամիջոցների հնարավոր օգուտները պետք է հաշվի առնել դրանց թունավոր լինելու և մահացու վտանգ ներկայացնելու համատեքստում: Կանադական մի փոքր հետազոտությունում ինքնաթունավորումից մահվան 34 դեպքերում

նշվել են լիթիումի (3%) համեմատ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների (32%), օփիոիդների (29%), բենզոդիազեպինների (27%), կարբամազեպինի (21%) և դիֆենհիդրամինի (15%) կիրառման արդյունքում մահվան ելքի ավելի բարձր ցուցանիշներ [55]:

Աղյուսակ 8. Երկբևեռ խանգարման (ԵԽ) դեպքում ինքնասպանության փորձի ու ինքնասպանությունից մահվան հետ կապված հիմնական գործոնների ամփոփում

Փոփոխական	Ինքնասպանության փորձերի ավելի մեծ հավանականություն	Ինքնասպանությունից մահերի ավելի մեծ հավանականություն
Սեռ	Իգական	Արական
Տարիք	Երիտասարդ մեծահասակ՝ ավելի բարձր մահացություն	Մեծահասակ՝ մահերի/փորձերի ավելի բարձր հարաբերակցություն
Ռասա	Փոքրամասնություններ՝ միայն երիտասարդներ	
Ամուսնական կարգավիճակ	Միայնակ, ամուսնալուծված, միայնակ ծնողներ	
Ի հայտ գալու տարիքը	Երիտասարդ	
Առաջին փուլի բևեռայնություն	Դեպրեսիա Խառը ախտանշաններ Մանիա՝ ավելի ուժեղ	
Գերակշռող բևեռայնություն	Դեպրեսիա	
Ընթացիկ փուլի բևեռայնություն	Դեպրեսիվ Խառը	Դեպրեսիվ Խառը
Այլ փուլերի բնութագրեր	Խառը ախտանշաններ Ավելի մեծ քանակ/փուլերի ծանրություն Ցիկլերի հաճախ փոխարկում Տագնապ Ատիպիկ ախտանշաններ	Անհուսալիության զգացում Հոգեշարժողական գրգռվածություն
Ուղեկցող հոգեբուժական հիվանդություններ	Հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման խանգարում Ծխախոտի օգտագործում Սուրճի օգտագործում Տագնապային խանգարում Սննդի ռեժիմի խանգարումներ	Տագնապային խանգարում
Անձի խանգարումներ	Առկա՝ հատկապես սահմանային կամ Բ կլաստերի	
Ուղեկցող սոմատիկ հիվանդություններ	ճարպակալում կամ բարձր ՄՁԻ	
Առաջին կարգի ազդակների ընտանեկան անամնեզ	Աֆեկտիվ խանգարումներ ԵԽ Ինքնասպանություն	Աֆեկտիվ խանգարումներ ԵԽ Ինքնասպանություն
Ինքնասպանության նախկին փորձեր	Առկա են	Առկա են
Տրավմա վաղ տարիքում	Բռնության ենթարկվելու փորձ մանկական տարիքում Սթրես վաղ հասակում	
Հոգեբանական խթաններ	Միջանձնային խնդիրներ Աշխատանքի հետ կապված խնդիրներ Ծանր կորուստներ Սոցիալական մեկուսացում	Առկա է մահվանից մեկ շաբաթ առաջ

Մեռական դիսֆունկցիա	Առկա է	
------------------------	--------	--

Վերցված է Schaffer et al. [50]

ՄՁԻ – մարմնի զանգվածի ինդեքս

1.4. Քրոնիկ հիվանդությունների բուժման մարտավարություն

Բուժմանը երկարաժամկետ, բազմապրոֆիլ մոտեցում անհրաժեշտ է ԵԽ-ն քրոնիկ, ռեցիդիվներով և ժամանակավորապես դադարող բնույթի պատճառով: Քրոնիկ հիվանդությունների կառավարման մոդելը [56] այս անհատների երկարաժամկետ խնամքի բարելավման ու նրանց ընտանիքների համար մի քանի կարևոր սկզբունքներ է սահմանում (Աղյուսակ 9): Հիմնական կլինիկական բուժումից, այդ թվում ախտորոշումից, ուղեկցող և սոմատիկ հիվանդությունների առկայության մանրակրկիտ պարզաբանումից հետո, հիվանդին առողջ ապրելակերպ ուսուցանելը և դեղորայքային բուժումը պետք է առաջնային և հիմնարար քայլերը լինեն: Իդեալական է, որ հոգեբանական կրթության, շարունակական մշտադիտարկման, հոգեսոցիալական աջակցության և դեպի համայնքի ռեսուրսներն ուղղորդման համար հիվանդը կապ հաստատի բացի հոգեբույժից առնվազն մեկ բուժաշխատող (սովորաբար՝ բուժքույր) ներառնող առողջապահական թիմի հետ [57]: Հոգեկան և ֆիզիկական առողջության կարիքները հոգալու համար բոլոր հիվանդներին պետք է հասանելի լինեն տեղամասային բժշկի ծառայությունները: Եթե հիվանդը կայուն է և դուրս է գրվել՝ տեղամասային բժշկի կողմից վերահսկվելու համար, ապա հոգեկան առողջության խնամքի սպասարկման համակարգը պետք է ուղղակիորեն աջակցի տեղամասային բժշկին՝ ուշադրության կենտրոնում պահելով խնամքի շարունակականությանը [58]: Նաև կարող են ընտրվել հիվանդի հատուկ կարիքներին ու նախասիրություններին համապատասխանող լրացուցիչ հոգեսոցիալական բուժման մեթոդներ:

Ուժեղ թերապևտիկ դաշինքը առանցքային է բուժման ռեժիմի պահպանման և արդյունքների բարելավման համար [59, 60]: Բուժում տրամադրողները պետք է խրախուսեն անհատներին ակտիվորեն մասնակցել բուժման պլանավորմանը՝ կիրառելով որոշումների ընդհանուր կայացման մոտեցումը [61, 62]: Հնարավորության դեպքում ընտանիքի անդամները կամ մոտ ընկերները պետք է ներառվեն որպես խնամքի թիմի մաս: Ապացուցված է, որ մասնագիտացված, թիմային մոտեցման վրա հիմնված միջամտությունները, որոնք համատեղում են դեղաբուժությունն ու հոգեբանական կրթությունը, ավելի արդյունավետ են, քան ստանդարտ արտահիվանդանոցային խնամքը [63]:

Խրախուսվում է աֆեկտիվ ախտանշանների և հիվանդի անհատական վերականգնմանը վերաբերող այլ միջոցառումների կանոնավոր, շարունակական մշտադիտարկումը, ինչպիսիք են քունը, կոգնիտիվ գործունեությունը և կյանքի որակը [18]: Շատ հիվանդներին աֆեկտիվ ախտանշանների ամենօրյա գրանցումը, օրինակ՝ տրամադրության օրագրի օգնությամբ, կամ Հոգեկան առողջության ազգային ինստիտուտի (ՀԱՄԻ, National Institute of Mental Health, NIMH) Կենսական սխեմաների մեթոդ-Ինքնազնադատման Սանդղակը (Life Chart Method-Self Rating Scale) կարող է օգնել բացահայտել ռեցիդիվի վաղ նախազգուշացնող նշանները, ինչպես նաև պարզել տրամադրության և բուժման կամ ապրելակերպի գործոնների հարաբերությունները, ինչպիսիք են սննդակարգը, վարժությունները կամ սթրեսը: Թեև շատ հիվանդներ համաձայն են, որ տրամադրության օրագիր լրացնելը

օգտակար է, և ցույց է տրված, որ այս մեթոդը բարելավում է բուժումը, կանոնավոր լրացումը կարող է դժվար լինել [65]: Օնլայն լուծումները, ինչպիսիք են բջջային հավելվածները, կարող են նպաստել ռեժիմի պահպանմանը [66]: Դրանցից է, օրինակ, «Ինքնավերահսկումը և հոգեբանական կրթությունը երկբևեռ հիվանդների մոտ» (Self-Monitoring and Psychoeducation In Bipolar Patients (SIMPLE)) սմարթֆոնի հավելվածը, որի օգնությամբ տրամադրության շաբաթական և ամենօրյա թեստավորում է իրականացվում՝ դեղորայք ընդունելու կամ բժշկին դիմելու հիշեցումներով [67-69]:

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 9. Զրոնիկ հիվանդության վարման մոդել

Ինքնավարման աջակցություն	Հնարավորություն տալ և պատրաստել հիվանդներին կառավարել իրենց առողջությունն ու խնամքը: Օգտագործել արդյունավետ ինքնավարման ռազմավարություններ, որոնք ընդգրկում են գնահատումը, նպատակադրումը, գործողությունների պլանավորումը, խնդիրների լուծումը և վերահսկողությունը:
Որոշումների հիմնավորում	Իրականացնել կլինիկական խնամք, որը համապատասխանում է գիտական ապացույցներին և հիվանդի նախասիրություններին: Ընդգրկել ապացույցների վրա հիմնված հանձնարարականներն ամենօրյա կլինիկական պրակտիկայում, և այդ ու այլ տվյալները տրամադրել հիվանդներին՝ նրանց մասնակցությունը խրախուսելու համար:
Արտահիվանդանոցային միջոցառումներ	Խրախուսել հիվանդներին մասնակցել արդյունավետ արտահիվանդանոցային ծրագրերին: Համագործակցել արտահիվանդանոցային կազմակերպությունների հետ:
Տրամադրման համակարգի կառուցվածք	Տրամադրել հիվանդների համար հասկանալի կլինիկական խնամք և ինքնավարման աջակցություն, որը համապատասխանում է նրանց մշակութային մակարդակին:
Կլինիկական տեղեկատվության համակարգեր	Բժշկական ծառայություններ մատուցողներին և հիվանդներին տրամադրել պատեհաժամ հիշեցումներ: Հեշտացնել հիվանդների խնամքի անհատական պլանավորումը:
Առողջապահական համակարգ	Համակարգի համապարփակ փոփոխությանը ուղղված բարելավման արդյունավետ ռազմավարություններին նպաստելու նպատակով գնահատել արդյունքները և օգտագործել տեղեկատվություն: Համաձայնագրեր մշակել՝ կազմակերպություններում ու դրանց միջև բուժման համակարգվածությունը հեշտացնելու համար:

Վերցված է *Wagner* [56]

1.5. Վերաբերմունքը սոցիալական խարանին

Սոցիալական խարանը կարևոր խնդիր է, որն ազդում է ԵԽ ունեցող անհատների, ինչպես նաև նրանց ընտանիքի անդամների վրա և, ենթադրաբար, խանգարում է անհատներին դիմել բժշկական օգնության կամ բուժվել, ստիպում է նրանց թաքցնել իրենց հիվանդությունը՝ նվազեցնելով սոցիալական աջակցությունը, գործելու ունակությունը և կյանքի որակը [70]: Կապված լինելով կարծրատիպային բացասական այն վերաբերմունքի հետ, թե հոգեկան հիվանդության պատճառը անձնական թուլություններն են կամ որոշումները, կամ այն կապ ունի բռնի կամ հանցավոր վարքի հետ՝ սոցիալական խարանը կարող է զգացվել կամ դրան կարելի է բախվել այլոց, այդ թվում՝ առողջապահական ծառայություններ մատուցողների հետ փոխհարաբերվելու ժամանակ: Այն կարող է նաև

ինտերնալիզացված լինել (ինքնախարան): Խարանը, մասնավորապես՝ ինքնախարանը նվազեցնելու հատուկ ռազմավարությունները՝ ինքնագնահատականի բարձրացման, հզորացման և օգնության դիմելու միջոցով նպաստելով հաղթահարման հմտություններին, կարող են բարելավել արդյունքները բնակչության այս խմբում [71]:

1.6. Հոգեառնական միջամտություններ

Թեև դեղորայքային բուժումը Էական է և հիմք է հանդիսանում Ես հաջող բուժման համար, նաև օժանդակ հոգեառնական միջամտությունները կարող են օգտակար լինել սուր դեպրեսիվ փուլերի, ինչպես նաև աջակցող բուժման ժամանակ՝ ռեցիդիվը կանխելու և անհատի ու ընտանիքի կյանքի որակը վերականգնելու համար [72, 73]: Սուր մանիայի ժամանակ հատուկ հոգեառնական միջամտությունների վերաբերյալ որևէ ապացույց չկա, և հետևաբար չկան հանձնարարականներ: Դրական ապացույցներ կան հոգեբանական կրթության, կոգնիտիվ-վարքաբանական թերապիայի (ԿՎԹ, cognitive behavioral therapy, CBT), ընտանիքակենտրոն թերապիայի (ԸԿԹ, family-focused therapy, FFT), միջանձնային և սոցիալական ռիթմային թերապիայի (ՄՍՍԹ, interpersonal and social-rhythm therapy, IPSRT) և Ես աջակցության փուլում նմանատիպ խնդիրներ ունեցողների սատարման վերաբերյալ, և այս միջամտությունները ներառված են որպես հանձնարարվող լրացուցիչ բուժման տարբերակներ: Լրացուցիչ ուսումնասիրություններ են անհրաժեշտ նախքան այլ ռազմավարությունների վերաբերյալ եզրակացություններ անելը, այդ թվում՝ ընտանիքի/խնամողի միջամտությունների, դիալեկտիկական վարքաբանական թերապիայի (ԴՎԹ, dialectical behavioral therapy, DBT), գիտակցվածության վրա հիմնված կոգնիտիվ թերապիայի (ԳՀԿԹ, mindfulness-based cognitive therapy, MBCT), կոգնիտիվ և ֆունկցիոնալ վերականգնման և առցանց միջամտությունների վերաբերյալ (Աղյուսակ 10):

Ընդհանուր առմամբ, ռեցիդիվների կանխարգելման համար՝ հատկապես հիվանդության սկզբում, հանձնարարվում է հոգեբանական կրթություն տրամադրել բոլոր հիվանդներին և ընտանիքի անդամներին՝ անհատական մտահոգություններից/դրսևորումներից կամ խանգարումներից ելնելով որևէ լրացուցիչ հոգեառնական թերապիա ընտրելով:

1.6.1. Հոգեբանական կրթություն

Հոգեբանական կրթությունը ներառում է հիվանդության բնույթի, դրա բուժման և հաղթահարման հիմնական ռազմավարությունների մասին լայնածավալ տեղեկատվության տրամադրում հիվանդին և ընտանիքին [74]: Ես ներկայիս հոգեկրթական մոդելները սովորեցնում են զարգացնել դեպրեսիայի և մանիայի մասին նախազգուշացնող ախտանշանները հայտնաբերելու և կառավարելու հմտություններ, սթրեսի շարունակական կառավարում իրականացնել, լուծել խարանի ու հիվանդության ժխտման հետևանքների նվազեցման խնդիրը և խորհուրդներ տալ դեղերի ընդունման ռեժիմը պահպանելու ու առողջ ապրելակերպ վարելու վերաբերյալ (օրինակ՝ նվազագույնի հասցնել ալկոհոլի, ծխախոտի, թմրամիջոցների, խթանիչների, այդ թվում կոֆեինի, օգտագործումը, ֆիզիկական վարժություններ անել և կարգավորել քնի ու արթուն լինելու ժամանակը): Հիմնական նպատակը աֆեկտիվ ռեցիդիվը կանխելու համար հաղթահարման անհատականացված ռազմավարությունների ստեղծումն է:

Հոգեբանական կրթությունը կարող է իրականացվել անհատապես կամ խմբային պայմաններում: Հոգեբանական կրթության էմպիրիկ մոդելները ներառում են դեմ առ դեմ

փոխգործակցություն թերապևտի հետ, սակայն փորձարկվում են նաև նոր մոդելներ, որոնք ներառում են առցանց գործիքներ, սմարթֆոնների հավելվածներ և աշխատանքային գրքույկներ [75]: Ուսուցման ավելի լայն տեսություններին համապատասխան, համարվում է, որ հոգեբանական կրթության արդյունքը ավելի կատարյալ է, երբ այն ներառում է ակտիվ ուսուցում՝ ուշադրություն դարձնելով ըմբռնման զարգացման մշտադիտարկմանը, ակտիվ հմտությունների զարգացմանը և հանդիպումների միջև ընկած ժամանակահատվածներում տնային առաջադրանքների կատարմանը: Նաև համարվում է, որ նման խնդիրներ ունեցող անձանց աջակցությունը և խմբային ուսուցումը բարձրացնում են հոգեբանական կրթության արդյունավետությունը: Անկախ ընդգրկված մոդելի տեսակից և բովանդակությունից՝ առաջնահերթությունը պետք է տրվի թերապևտիկ դաշինքը առավելագույնի հասցնելուն, կարեկցանքի արտահայտմանը և ախտանշանների հետևողական մշտադիտարկմանը [76]:

Հոգեբանական կրթության երկու մոդելների վերաբերյալ (որոնք երկուսն էլ խմբային ձևաչափով տրամադրվել են լավ վիճակում գտնվող (Էուֆիմիկ) անհատներին) ձեռնարկներ են հրապարակվել, և դրանք զգալի հետազոտական հիմնավորում են ստացել: Այս ծրագրերի՝ Բարսելոնայի Ես Ծրագրի (Barcelona BDs Program) [77] (21 սեանս 6 ամսվա ընթացքում) և Կյանքի Նպատակներ Ծրագրի (Life Goals Program) [78] (1 փուլը բաղկացած է վեց շաբաթական սեանսից) շրջանակներում առաջարկվում են նաև աշխատանքային գրքույկներով և տրամադրվող նյութերով աշխատելուն օգնող գործիքներ, և երկուսն էլ առաջին հերթի հոգեբանակրթական միջամտություններ են, որոնք հիմնված են ռեցիդիվը կանխելու 2-րդ մակարդակի ապացույցների վրա: Այդ ձեռնարկների վրա հիմնված անհատական հոգեբանական կրթությունը, ամենայն հավանականությամբ, արդյունավետ կլինի, իսկ երբ հոգեբանական կրթության մի քանի տարբեր մոտեցումներ կիրառող առանձին հետազոտությունները համակցվում են մի մետավերլուծության մեջ, առնվազն հինգ սեանսից բաղկացած անհատական հոգեբանական կրթությունը ռեցիդիվների կանխարգելման համար շարունակում է մնալ 2-րդ մակարդակի ապացույցների վրա հիմնված առաջին հերթի միջամտություն [75, 79, 80]: Մի մեծ հետազոտության արդյունքում ցույց է տրվել, որ Կյանքի Նպատակների Ծրագրի վեց սեանսից բաղկացած հոգեբանակրթական միջամտությունը ռեցիդիվների կանխարգելման համար համարժեք է անհատական ԿՎԹ 20 սեանսներին՝ շատ ավելի ցածր գնով [81], հավանական համատեղ մեխանիզմներով [82]: Ավելին, այդ ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ դեղամիջոցների և հոգեթերապիայի լավագույն փորձի միաժամանակ ինտեգրումը նշանակալի բարելավել է հիվանդության ընդհանուր ընթացքը [83]: Ո՛չ սուր դեպրեսիվ, ո՛չ էլ սուր մանիակալ փուլերում հոգեբանական կրթության օգտակարության որևէ Էական ապացույց չկա:

1.6.2. Կոգնիտիվ-վարքաբանական թերապիա

ԿՎԹ-ն Ես ժամանակ խրախուսվում է հրապարակված մի քանի ձեռնարկներում և սովորաբար իրականացվում է 6 ամսվա ընթացքում անցկացվող 20 անհատական սեանսերի միջոցով, որոնք հաճախ լրացվում են մոտիվացիոն սեանսներով: Չնայած մեծ դեպրեսիվ խանգարման (ՄԴԽ) և փսիխոզի համար ԿՎԹ-ի արդյունավետության ապացույցներին, Ես-ն համար ԿՎԹ-ի հետազոտությունների արդյունքները տարբեր են: Մեկ մեծ ՌՎՀ արդյունքում դրա կիրառումը սուր երկբևեռ դեպրեսիայի համար [84] հիմնավորվել է՝ համեմատելով մինչև 30 (միջին 14) ԿՎԹ սեանսների արդյունավետությունը ԸԿԹ, ՄԱՍՌԹ և երեք սեանսից բաղկացած ստուգիչ միջամտության հետ, բայց հնարավոր չի եղել պարզել, թե արդյոք օգուտը ստացվել է նշանակված դեղերի, թե հոգեժողովրդական թերապիայի շնորհիվ: ԿՎԹ-ի

արդյունավետությունը ռեցիդիվների կանխարգելման հարցում դիտվել է մեկ ՌՎՀ ժամանակ [85], բայց մեկ այլ ավելի մեծ ՌՎՀ արդյունքում նման բան չի դիտվել՝ համեմայն դեպս այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեցել են բազմաթիվ աֆեկտիվ փուլեր [86]: Մետավերլուծությունները կարևոր մեթոդաբանական խնդիրների և հետազոտության ընտրության գործոնների պատճառով որոշակի եզրակացությունների չեն հանգեցնում դեպրեսիվ ախտանշանների կամ ռեցիդիվների վրա ազդեցության առումով [87-89]: ԿՎԹ-ում խոստովնալից Նոր ուղղություն է ի հայտ եկել «վերականգնման վրա կենտրոնացած ԿՎԹ» փորձնական հետազոտության արդյունքում, որտեղ 33 անձինք ենթարկվել են Նոր ԿՎԹ միջամտությանը՝ միջամտության խմբում ռեցիդիվների թվի նվազեցում արձանագրելով [90]: Խմբային ԿՎԹ-ն ԵԽ-ով տառապող Էոլթիմիկ հիվանդների համար Նույնպես Նոր ուղղություն է, որի արդյունքում ռեմիսիայի ժամանակի երկարացում է արձանագրվել [91]:

Մեծ դեպրեսիվ խանգարման համար ԿՎԹ-ն, միջանձնային հոգեթերապիան (ՄԱԹ, interpersonal therapy, IPT) և վարքային ակտիվացումը ուսումնասիրվել են բազմաթիվ ՌՎՀ շրջանակներում և, ընդհանուր առմամբ, նմանատիպ արդյունավետություն են դուրս բերել [92]: Այս և Միկլովիչի ու գործընկերների սուր երկբևեռ խանգարման հետազոտության արդյունքների հիման վրա ԿՎԹ-ն շարունակում է հանձնարարվել որպես աղյուսկտիվ երկրորդ հերթի թերապիա սուր երկբևեռ դեպրեսիայի համար (մակարդակ 2): Այն հանձնարարվում է Նաև ավելի քիչ փուլերով և հիվանդության պակաս ծանր դրսևորմամբ հիվանդների համար՝ որպես երկրորդ հերթի աջակցման թերապիա (2-րդ մակարդակ): Ոչ մի ապացույց գոյություն չունի, և, հետևաբար, ոչ մի հանձնարարական չի տրվում ԿՎԹ-ն մանիայի դեպքում կիրառելու համար:

1.6.3. Ընտանիքակենտրոն թերապիա

ԸԿԹ [93] ենթադրում է, որ ԵԽ դրսևորումները կարող են բարելավվել ընտանիքի կամ նշանակալի այլ անձանց աջակցությամբ և համագործակցությամբ, հատկապես այն ընտանիքներում, որոնք բնութագրվում են զգացմունքների արտահայտման բարձր մակարդակով: ԸԿԹ-ն կենտրոնանում է հիվանդների և Նրանց ընտանիքների միջև հաղորդակցման ձևերի կամ ամուսնական հարաբերությունների վրա՝ նպատակ ունենալով բարելավել հարաբերությունների ֆունկցիաները և տրամադրվում է ընտանիքին ու հիվանդին 9 ամսվա ընթացքում 21 սեսիսի միջոցով:

Մեծահասակների մոտ սուր երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում մի ինտենսիվ ԸԿԹ-ն (մինչև 30 սեսիս; միջինը՝ 14) գերազանցեց ստուգիչ խմբում երեք սեսիսների արդյունքները [94]: չնայած այդ հետազոտությունը սահմանափակված էր ԿՎԹ-ի և ՄԱՍԹ-ի համար պարզված վերապահումներով: Հաշվի առնելով, որ ԸԿԹ-ի ստեղծման նպատակը ի սկզբանե կապված էր դեպրեսիայի հետ, այն կարող է ունենալ հատուկ հակադեպրեսանտ ազդեցություն, ինչի մասին Նաև վկայում է որպես աջակցման թերապիա կիրառման հետազոտություններում դեպրեսիայի նվազած ռեցիդիվը: Ռեցիդիվների կանխարգելման համար իրականացվել են երիտասարդ մեծահասակների և դեռահասների խառը խմբերի տարբեր չափի չորս նշանակալի ՌՎՀ-ներ [95]: Այս հետազոտություններում ԸԿԹ-ն արդյունավետ է եղել դեպրեսիայի Նոր փուլերի կրկնությունը նվազեցնելու, բայց ոչ մանիայի համար: Ընդհանուր առմամբ, ԸԿԹ-ն առաջարկվում է որպես աղյուսկտիվ երկրորդ հերթի թերապիա սուր դեպրեսիայի (Մակարդակ 2) և աջակցման համար (Մակարդակ 2): Ոչ մի ապացույց

գոյություն չունի, և, հետևաբար, մանիայի համար ԸԿԹ-ի կիրառման ոչ մի հանձնարարական չի տրվում:

1.6.4. Միջանձնային և սոցիալական ռիթմային թերապիա

Նկատի ունենալով հատկապես երկբևեռ խանգարմամբ անձանց՝ ՄԱՍՌԹ-ն ընդլայնում է վշտի, միջանձնային դերերի փոխակերպման, դերային կոնֆլիկտների և միջանձնային հարաբերությունների պակասի վրա ՄԱԹ-ի կենտրոնացումը՝ ներառելով սոցիալական և քնի ռիթմերի կարգավորում: Այս թերապիան սովորաբար տրամադրվում է 9 ամսվա ընթացքում՝ 24 անհատական սեսիաներով [96, 97]:

Իրականացվել են ՄԱՍՌԹ-ի մի քանի վերահսկվող հետազոտություններ՝ սուր փուլում արդյունավետ լինելու սահմանափակ ապացույցներով: Առաջին, մեծ հետազոտությունը [98] ստուգիչ խմբի համեմատ ՄԱՍՌԹ-ի որևէ արդյունք չարձանագրեց, բայց գրանցվեց արդյունավետություն ռեցիդիվների նվազման և մասնագիտական գործունեության բարելավման հարցում: Սուր երկբևեռ դեպրեսիայի հետազոտությունը [84] ցույց է տվել, որ ինտենսիվ ՄԱՍՌԹ-ի (մինչև 30 սեսիա; միջինը՝ 14) գերազանցում է ստուգիչ խմբում երեք սեսիաների արդյունքները, սակայն անհնար էր պարզել, թե արդյոք ազդեցությունը կապված էր սեսիաների ինտենսիվության և քանակի, դեղերի օգտագործման փոփոխության կամ ՄԱՍՌԹ-ի յուրահատուկ հատկանիշների հետ: Երկու փոքր հետազոտությունների արդյունքում հնարավոր չեղավ ցույց տալ հատկապես ՄԱՍՌԹ-ի արդյունավետությունը՝ ստուգիչ խմբի համեմատ [99, 100]: Այլ բաց հետազոտություններ թերապիայից առաջ առկա վիճակի համեմատ որոշ արդյունավետություն են արձանագրել հիվանդների շատ փոքր ընտրանքներում [101-103]: Եվ նորից, քանի որ երկբևեռ խանգարման հոգեւոցիալական թերապիաները օգտագործում են ընդհանուր հիմնարար տարրեր, որոնք կարող են հոգեբանական կրթության ոլորտից լինել, հնարավոր է, որ ռեցիդիվների կանխարգելման հոգեբանական կրթության ասպեկտները կարող են նաև բխել ՄԱՍՌԹ-ի միջամտություններից՝ միջնորդավորված լինելով նույն թերապևտիկ գործընթացներով [104]:

Ընդհանուր առմամբ, հիմնված լինելով յուրաքանչյուր փուլում 2-րդ մակարդակի սահմանափակ ապացույցների վրա (ազդեցության չափը և ընտրանքի փոքր չափը) ՄԱՍՌԹ-ն առաջարկվում է որպես ադյունկտիվ երրորդ հերթի թերապիա սուր դեպրեսիայի և աջակցման համար: Ոչ մի ապացույց գոյություն չունի, և, հետևաբար, ոչ մի հանձնարարական չի տրվում ՄԱՍՌԹ-ն մանիայի դեպքում կիրառելու համար:

1.6.5. Նման խնդիրներ ունեցող անձանց միջամտություններ

Նման խնդիրներ ունեցող անձանց միջամտությունները, ինչպիսիք են նման խնդիրներ ունեցող անձանց խմբերում կամ դեմ առ դեմ աջակցությունը, կարևոր ռազմավարություն են, որը ենթադրաբար նվազեցնում է ինքնախարանը և մեկուսացումը ԵՄ դեպքում և նպաստում է բուժման մեջ ներգրավվածությանը [105]: Սակայն այս ռազմավարությունը կիրառելիս որոշակի զգուշություն է անհրաժեշտ, քանի որ կարող են ռիսկեր լինել հայտ գալ, եթե միջամտությունն իրականացնող նման խնդիրներ ունեցող անձինք պատշաճ ուսուցում կամ աջակցություն չեն ստացել, և եթե նրանք այնպիսի տեսակետներ են արտահայտում, որոնք չեն պաշտպանում թերապիայի համապատասխանությունը կամ խթանում են հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը:

Վերլուծելով լուրջ հոգեկան հիվանդություններ ունեցող անձանց ուղղված՝ նման խնդիրներ ունեցող անձանց միջամտությունները, որոնք սովորաբար ԵՄ հիվանդների փոքր,

բայց զգալի թվով անհատներ են ընդգրկում, եզրակացություն է արվել ՌԿՀ-ներից և այլ վերահսկվող հետազոտություններից ստացված համեստ ապացույցների մասին, որոնց համաձայն ինքնավստահության բարձրացման և ինքնախարանի նվազեցման հարցում կարևոր բարելավումներ կան [106-109]: Նման խնդիրներ ունեցող անձանց միջամտությամբ ամենամեծ հետազոտության շրջանակներում Ես ախտորոշմամբ 153 անձինք մասնակցել են 21 շաբաթ տևողությամբ հոգեբանական կրթության խմբային միջոցառումներին, ևս 151-ին հանձնարարվել է մասնակցել նման խնդիրներ ունեցող անձանց աջակցությամբ 21 շաբաթ տևողությամբ խմբային միջոցառումներին: Երկու ծրագրերում էլ նույն արդյունքները արձանագրվեցին ռեցիդիվի ժամանակի առումով, ինչպես նաև դրանք հարստացրին Ես մասին գիտելիքները, թեև հոգեբանական կրթությունն ավելի ընդունելի էր սուբյեկտների համար և ավելի արդյունավետ էր նախկինում ավելի քիչ փուլեր ունեցած մարդկանց ենթախմբում ռեցիդիվը կանխելու հարցում [110]:

Նման խնդիրներ ունեցող անձանց աջակցության զգալի աղբյուր են առցանց ռեսուրսները, մասնավորապես՝ նման խնդիրներ ունեցող անձանց շահերի պաշտպանության կազմակերպությունների կայքերը, ինչպիսիք են Դեպրեսիայի և երկբևեռ խանգարման աջակցության այլանսը (Depression and Bipolar Support Alliance (http://www.dbsalliance.org/site/PageServer?pagename=peer_landing), Օնտարիոյի աֆեկտիվ խանգարումների ասոցիացիան (<https://www.mooddisorders.ca/>), CREST.BD հետազոտական և պաշտպանական խումբը (<http://www.crestbd.ca/>), MoodSwings (www.moodswings.net.au/) և Revivre (<http://www.revivre.org>): YouTube-ը նույնպես նման խնդիրներ ունեցող անձանց կողմից աջակցության կարևոր աղբյուր է՝ այլ սոցիալական ցանցերի հետ մեկտեղ [111, 112]:

Ընդհանուր առմամբ, նման խնդիրներ ունեցող անձանց միջամտությունները հանձնարարվում են որպես երրորդ հերթի թերապիայի հանձնարարական (Մակարդակ 2), որպես ադյունկտիվ աջակցման թերապիա:

1.6.6. Այլ հոգեւոցիալական միջամտություններ

Ես առնչությամբ փորձարկվել են տարբեր այլ մոտեցումներ՝ տարբեր նպատակներով, եղանակներով և թիրախային արդյունքներով: Այլ միջամտություններից ոչ մեկը հատկապես ուղված չի եղել երկբևեռ դեպրեսիային կամ մանիային: Դրանցից որոշները նախագծվել են մասնավորապես փուլերի կրկնությունը նվազեցնելու նպատակով, բայց ոչ մեկին չի հաջողվել արդյունավետության էական ապացույցներ ձեռք բերել: Քանի որ ԱՏԽԲԿՑ-ի հանձնարարականները նախատեսված են սուր դեպրեսիայի ու մանիայի բուժման և դրանց կանխարգելման ուղված բուժման համար, մենք այդ թերապիաների վերաբերյալ հատուկ հանձնարարականներ չենք տալիս: Այնուամենայնիվ, այս մոտեցումներից մի քանիսը օգտակար են եղել Ես ունեցող անհատների որոշ կարևոր ախտանիշների բարելավման համար (օրինակ՝ աֆեկտիվ մնացորդային ախտանշանները կամ տագնապը), ուստի մենք դրանք հակիրճ կնկարագրենք:

Թեև ընտանիքի/խնամողի միջամտությունները ինչ-որ չափով նման են ԸԿԹ-ին, դրանք որոշակիորեն այլ հոգեւոցիալական միջամտություն են, քանի որ միջամտությունը առաջարկվում է ընտանիքին/խնամողին, այլ ոչ թե Ես հիվանդին, և ապացույցներ կան, որ նման միջամտությունները բարելավում են հիվանդի կլինիկական արդյունքները [75, 113]: Կլինիկական փորձը և ընդհանուր պրակտիկան, այնուամենայնիվ, հիմնավորում են առնվազն որոշ սեանսների ժամանակ ընտանիքի կամ խնամողների ու հիվանդի համատեղ մասնակցության կարևորությունը (հատկապես հոգեբանական կրթության հարցում)՝ թե՛ Ես-ով տառապող անհատի ախտանշանների ծանրությունը նվազեցնելու, թե՛ խնամողի

հուզական սպառնումը և հուզականության բեռը նվազեցնելու համար: Խնամողներին ուղղած վալիդացված ռեսուրսները հասանելի են առցանց, օրինակ՝ www.bipolarcaregivers.org: [114] կայքում:

Դիսթրեսիս դիմանալու ուսուցում ներառող ԴՎԹ-ին վերաբերող մի քանի փոքր հետազոտություններ կան, որոնք ցույց են տալիս դրա օգտակարությունը որոշ դեպքերում ախտանշանների և ինքնասպանության նվազեցման հարցում [75]:

Մեկ ՌՎՀ է իրականացվել ԳՀԿԹ առնչությամբ, որում ներգրավված են եղել 95 հիվանդ: Բուժման սովորական խմբի համեմատ որևէ տարբերություն չի նշվել ռեցիդիվների կանխարգելման հարցում, բայց ավելի քիչ տագնապ և դեպրեսիվ ախտանշաններ են արձանագրվել ԳՀԿԹ խմբում [115]: Այլ նմանատիպ հետազոտությունների արդյունքների հետ համադրելով կարելի է ասել, որ ԳՀԿԹ-ն կարող է դեր խաղալ ԵԽ ժամանակ տագնապի նվազեցման հարցում [75, 116]:

Թեև այստեղ դա չի դիտարկվում, հաշվի առնելով, որ ԵԽ տառապող անհատների անամնեզում կարող են առկա լինել մանկական տարիքում բռնության դեպքեր և անձի ուղեկցող խանգարումներ, ինչպես նաև նրանք կարող են սուր երկբևեռ փուլերի ժամանակ դրսևորված վարքագծի պատճառով տարբեր դժվարությունների բախվել, օրինակ՝ ամորթ զգալ կամ կոնֆլիկտների մեջ ներքաշվել, այս բոլորն իրավամբ կարող է թիրախ հանդիսանալ խիստ անհատականացված հոգեւոցիալական միջամտության համար:

1.6.7. Կոգնիտիվ և ֆունկցիոնալ վերականգնում

Ֆունկցիոնալ, ինչպես նաև կոգնիտիվ խանգարումներ հայտնաբերվում են երկբևեռ խանգարմամբ շատ անհատների մոտ՝ ոչ միայն սուր փուլի ժամանակ, այլ նույնիսկ փուլերի միջև ընկած ժամանակահատվածում, ինչը դրդապատճառ է հանդիսանում այս խնդիրների լուծման համար տարբեր հոգեւոցիալական և կենսաբանական ռազմավարությունների գնահատման համար: Մեկ միջամտությունը՝ ֆունկցիոնալ վերականգնումը (ՖՎ), իրենից ներկայացնում է 21 սեսիոն բաղկացած խմբային միջամտություն, որը իրականացվում է 6 ամսվա ընթացքում: Մի մեծ ՌՎՀ-ում ցույց է տրվել, որ սովորական բուժման համեմատ ՖՎ-ը զգալի ազդեցություն ունի ֆունկցիոնալության վրա [117]: Այլ միջամտություններ ներառող այլ փոքր հետազոտությունների արդյունքների հետ համադրելով, այս բացահայտումները ցույց են տալիս, որ դրանք զգալիորեն հուսադրող են ԵԽ ժամանակ կոգնիտիվ և ֆունկցիոնալ խանգարումների հարցում [118]: Սակայն համակարգչային կոգնիտիվ վերականգնումը կարող է դրական ազդեցություն ունենալ ճանաչողության, բայց ոչ ֆունկցիոնալության վրա [119]:

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 10. Ապացույցի մակարդակը և երկբևեռ խանգարման դեպքում աղյուսկտիվ հոգեբանական թերապիաների հանձնարականները [111]

	Աջակցում՝ հանձնարական (ապացույցի մակարդակը)	Դեպրեսիա՝ հանձնարական (ապացույցի մակարդակը)
Հոգեբանական կրթություն (ՀԿ)	Առաջնահերթ (Մակարդակ 2)	Ամբողջական ապացույցներ
Կոգնիտիվ վարքաբանական թերապիա (ԿՎԹ)	Երկրորդ հերթ (Մակարդակ 2)	Երկրորդ հերթ (Մակարդակ 2)
Ընտանիքակենտրոն թերապիա (ԸԿԹ)	Երկրորդ հերթ (Մակարդակ 2)	Երկրորդ հերթ (Մակարդակ 2)
Միջանձնային և սոցիալական ուղեգրային թերապիա (ՄԱՍՈԹ)	Երրորդ հերթ (Մակարդակ 2)	Երրորդ հերթ (Մակարդակ 2)

Նման խնդիրներ ունեցող անձանց աջակցություն	Երրորդ հերթ (Մակարդակ 2)	Անբավարար ապացույցներ
Կոգնիտիվ և ֆունկցիոնալ վերականգնում	Անբավարար ապացույցներ	Անբավարար ապացույցներ
Դիալեկտիկ վարքաբանական թերապիա (ԴՎԹ)	Անբավարար ապացույցներ	Անբավարար ապացույցներ
Ընտանիքի/ինամոդի միջամտություններ	Անբավարար ապացույցներ	Անբավարար ապացույցներ
Գիտակցման վրա հիմնված կոգնիտիվ թերապիա (ԳՅԿԹ)	Անբավարար ապացույցներ	Անբավարար ապացույցներ
Առցանց միջամտություններ	Անբավարար ապացույցներ	Անբավարար ապացույցներ

^ա Թերապիայի տեսակի հատուկ սահմանումների ու սեանսների անհրաժեշտ քանակը («հոգեւորաբանական միջամտությունների դոզան») բերված են տեքստում՝ այս հանձնարականին ու վկայություններին համապատասխան

1.6.8. Առցանց և թվային ռազմավարություններ

Համացանցին և հավելվածներին ապավինելու ժամանակակից միտումները, ինչպես նաև հոգեկան առողջության հասանելիության խնդիրները, հանգեցրել են տարբեր առցանց գործիքների և բջջային հեռախոսների հավելվածների հետազոտության անհրաժեշտությանը [120]: Այդ ռազմավարությունները նույնպես հիմնված են ավանդական հոգեբանական կրթության միջամտությունների շրջանակներում մշակված, ընդունված ինքնամշտադիտարկման և ինքնակառավարման ուժեղ ավանդույթների վրա: Ինտերնետի և բջջային սարքերի միջոցով առողջության նման միջամտություններին վերաբերող ակնարկներում ցույց է տրվել, որ դրանք մեծապես ենթարկվում են հոգեբանական առողջության հաստատված սկզբունքներին, լավ են ընդունվում հիվանդների կողմից, հեշտ հասանելի են և հեշտ օգտագործվող: Այնուամենայնիվ, հետազոտությունները հիմնականում սահմանափակվում են պիլոտային հետազոտություններով, իսկ համեմատաբար ավելի փոքր հետազոտությունները օգուտների մասին միանշանակ ապացույցներ չեն տրամադրել [68, 121]:

Գլուխ 2. ԵՐԿԲԵՎԵՌ ՍՈՒՐ ՄԱՆԻԱՅԻ ԲՈՒԺՈՒՄ

2. 1. Մանիայի դրսևորումներ

ԱՎՁ-5 [5] -ում փոխվել է մանիայի «Ա ցուցանիշը», որն այժմ պահանջում է ոչ նորմալ ու մշտապես բարձր, անգուսպ կամ դյուրագրգիռ տրամադրության որոշակի ժամանակաշրջան և ոչ նորմալ ու մշտական աճող ակտիվություն կամ եռանդ, որը առկա է օրվա մեծ մասի ընթացքում, գրեթե ամեն օր, առնվազն 1 շաբաթվա ընթացքում (կամ ավելի կարճ ժամանակի, եթե հոսպիտալացում է անհրաժեշտ): Բացի այդ, «մանիակալ փուլի» ախտորոշման համար պահանջվում է հետևյալ ախտանշաններից առնվազն երեքը (կամ չորսը, եթե տրամադրությունը միայն դյուրագրգիռ է)՝ ուռճացված ինքնագնատական կամ մեծամոլական զառանցանք, քնի կարիքի նվազում, անսովոր շատախոսություն կամ բուռն զրուցասիրություն, գաղափարների թռիչք կամ արշավող մտքերի սուբյեկտիվ զգացողություն, ցրվածություն, նպատակաուղղված ակտիվության ու հոգեշարժական գրգռվածություն աճ կամ չափից ավելի հակվածություն ցավալի հետևանքների մեծ պոտենցիալ ունեցող գործողություններին: Աֆեկտիվ խանգարումը պետք է հանգեցնի ֆունկցիոնալության ընդգծված խանգարման, հոսպիտալացման պահանջի կամ ուղեկցվի փսիխոտիկ ախտանշաններով:

Ի տարբերություն ԱՎՁ-4-ի, ԱՎՁ-5-ը թույլ է տալիս ախտորոշել ԵԽՍ-ի մեծ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ, որոնց մանիան առաջանում է բուժման ընթացքում (օրինակ՝ դեղորայքի կամ էլեկտրակոնվուլսիվ թերապիայի կիրառման արդյունքում) և ամբողջությամբ սինդրոմալ մակարդակում պահպանվում է բուժման ֆիզիոլոգիական էֆեկտից դուրս:

ԱՎՁ-5-ում հանվել է կատեգորիկ «խառը փուլ» հատկորոշիչը՝ այն փոխարինելով ավելի ընդգրկուն «խառը ախտանշաններով»: ԱՎՁ-5-ը ներառում է նաև այլ հատկորոշիչներ, որոնք կարող են ուղեկցել մանիակալ փուլը, այդ թվում՝ տագնապային դիսթրեսը, փուլերի արագ փոխարկումը, տրամադրությանը համահունչ կամ տրամադրությանը ոչ համահունչ փսիխոտիկ ախտանշանները, կատատոնիան, հարձնանքաբերական դրսևորումները և սեզոնայնությունը (Աղյուսակ 5): Այս հատկորոշիչներից մի քանիսի օգտակարությունը մանիայի բուժման տարբերակներ ընտրելիս կլինարկվի այս բաժնում ավելի ուշ (տե՛ս «Կլինիկական առանձնահատկություններ, որոնք ուղղակիորեն օգնում են բուժում ընտրել»):

2.2. Գրգռվածության կառավարում

Գրգռվածությունը տարածված է մանիայի ժամանակ և հատկապես հաճախ է դիտվում այն հիվանդների մոտ, ովքեր խառը ախտանշաններ ունեն [122]: ԱՎՁ-5-ում սահմանված լինելով որպես «շարժողական գերակտիվություն, որը կապված է ներքին լարվածության զգացողության հետ» [5], գրգռվածությունը թեթև դեպքերում կարող է դրսևորվել այս ու այն կողմ գնալ-գալով կամ անհանգիստ կրկնվող շարժումներով և համառ, սպառնալի կամ ագրեսիվ վարքագծով՝ ծանր դեպքերում: Գրգռվածության ծանր ախտանշանները անհապաղ ուշադրություն են պահանջում՝ դիսթրեսը նվազեցնելու, պոտենցիալ վտանգավոր վարքագիծը մեղմելու և հիմքում ընկած մանիակալ ախտանշանների քննման ու գնահատման հնարավորություն ստանալու համար [123]:

Գրգռվածության կառավարմանն ուղղված ամենակարևոր քայլը դրա կանխարգելումն է կամ գոնե դրա ծանրության մեղմացումը՝ դրա պատճառ հանդիսացող մանիակալ փուլը արագ բուժելու միջոցով: ԵԽՍ-ով հիվանդների գրգռվածության վերաբերյալ բժիշկը պետք է

իմանա, որ ակաթիզիան կարող է դրսևորվել որպես գրգռվածություն, և, հետևաբար, այն դա պետք է բացառվի նախքան սուր մանիայի բուժման 1-ին ֆայլում նկարագրված ընդհանուր սկզբունքները կիրառելը (տե՛ս «Մանիայի դրվագների դեղաբանական բուժում» բաժինը): Քանի որ այս համատեքստում գրգռվածությունը մանիայի դրսևորում է, ենթադրվում է, որ մանիայի բուժման արագ ազդող արդյունավետ միջամտությունները արդյունավետ կլինեն գրգռվածությունը նվազեցնելու համար: Հետևաբար, եթե հիվանդը համաձայնվում է օրալ դեղամիջոցներ ընդունել, ապա առաջին հերթին պետք է քննարկել արագ ազդող հակամանիակալ պրեպարատները:

Եթե, չնայած հակամանիակալ բուժման կիրառմանը, գրգռվածությունը պահպանվում է, հաճախ կարող են պահանջվել լրացուցիչ արագ գործող դեղեր: Գրգռվածության կարճաժամկետ բուժման մեջ տարբեր դեղամիջոցների սպեցիֆիկ արդյունավետության ապացույցներն ամփոփված են 11-րդ Աղյուսակում: Այս միջոցներից մի քանիսը հասանելի չեն կամ հազվադեպ են օգտագործվում Հյուսիսային Ամերիկայում (օրինակ՝ միդազոլամը և պրոմետեազինը): Մենք նաև նշում ենք, որ 11-րդ Աղյուսակում դոզաների միջակայքերը հիմնված են հետազոտությունների ժամանակ ուսումնասիրված դոզաների վրա և, հավանաբար, մեծամասամբ տեղին կլինեն: Այնուամենայնիվ, անվտանգ և համարժեք դոզան որոշելու համար անհրաժեշտ է գրգռված հիվանդի համապարփակ գնահատում (այսինքն՝ առողջական վիճակը, բուժումները, դեղերը, թունավորումը և այլն):

Ինչպես երևում է 11-րդ Աղյուսակից, գրգռվածության կարճաժամկետ բուժման առկա ցանկացած օրալ դեղամիջոցի համար ապացույցների ամենաբարձր մակարդակը 3-րդն է, իսկ ներմկանային (ՆՄ) կամ ինհալացիոն դեղաձևերի համար՝ 2-րդը: Այս համատեքստում կարևոր է հիշել, որ ապացույցների բացակայությունը չի նշանակում արդյունավետություն չկա: Իրոք, կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ սուր մանիայով շատ հիվանդների մոտ գրգռվածությունը լավ է մեղմացվում օրալ դեղամիջոցներով: Այսպես, դիվալպրոնեքսի բեռնման դոզան, ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների օրալ ձևերը, սովորական հակափսիխոտիկ դեղամիջոցները, ինչպիսիք են հալոպերիդոլը կամ լոքսապինը, և/կամ բենզոդիազեպինները, ինչպիսիք են լորազեպամը, կարող են տեղին լինել: Եթե հիվանդը ցուցաբերում է օրալ պրեպարատ ընդունելու պատրաստակամություն, բայց կասկած կա, որ հիվանդը կարող է «այտի մոտ պահել» դեղորայքը, ապա պետք է քննարկել բերանում լուծվող հաբերը (ԲԼՀ), որոնք արագ հալվում են, կամ օրալ հեղուկներն ու օրալ ինհալացիոն ձևերը:

Այն երկրներում, որտեղ կա ինհալացիոն լոքսապին, կարելի է դիտարկել դրա կիրառումը, եթե հակացուցումներ չկան:

Եթե օրալ դեղամիջոցներն անարդյունավետ են, կամ եթե գրգռվածությունը ծանր է, իսկ հիվանդը հրաժարվում է օրալ դեղամիջոցներից, կամ երբ օրալ թերապիան չի կարող անվտանգ կամ հուսալի կերպով իրականացվել, ապա պետք է դիտարկել ՆՄ դեղաձևերը [124]: Ուժեղ ապացույցների հիման վրա այս խմբի մոտ գրգռվածության մեղմացման համար որպես առաջնահերթ տարբերակ հանձնարարվում են ՆՄ արիպիպրազոլը (մակարդակ 2) [125, 126], ՆՄ լորազեպամը (մակարդակ 2) [125, 127], ինհալացիոն լոքսապինը (մակարդակ 1) [128, 129] և ՆՄ օլանզապինը (մակարդակ 2) [127, 130, 133]: Ենթալեզվային ասենապինը (մակարդակ 3) [134], ՆՄ հալոպերիդոլը (մակարդակ 3) [131, 135, 136], ՆՄ հալոպերիդոլ + ՆՄ միդազոլամը (մակարդակ 3) [131, 137], ՆՄ հալոպերիդոլ + ՆՄ պրոմետեազինը (մակարդակ 3) [131, 137, 138], ԲԼՀ ռիսպերիդոնը (մակարդակ 3) [136], ՆՄ գիպրասիդոնը (մակարդակ 3) [131, 137, 139] հանձնարարվում են որպես երկրորդ հերթի թերապիաներ: Պերօրալ (ՊՕ) հալապերիդոլը (մակարդակ 4) [140, 141], ՆՄ լոքսապինը (մակարդակ 4) (կլինիկական կարծիք), ՊՕ քվետիպինը (մակարդակ 4) [141] և ՊՕ ռիսպերիդոնը (մակարդակ 4) [140] ներառված են որպես երրորդ հերթի տարբերակներ (Աղյուսակ 11):

2.3. Մանկակալ փուլերի դեղաբանական բուժում

Կան մի շարք ռազմավարություններ, որոնք ուսումնասիրվել են մանկայի դեպքում կիրառելու համար: Դրանք ներառում են լիթիումը, դիվալպրեքսը, այլ հակաջղաձգային միջոցները, տիպիկ և ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցները և այլ պրեպարատներ և թերապիաներ: Այս բուժումները գնահատվել են՝ օգտագործելով արդյունավետության ապացույցների ուժի (Աղյուսակ 1), ինչպես նաև անվտանգության և տանելիության չափանիշները (Գլուխ 8): Արդյունավետության ապացույցները և սուր մանկայի բուժմանը վերաբերող հանձնարարականները ամփոփված են 12-րդ Աղյուսակում:

Ինչպես արդեն նշվեց, առաջին և երկրորդ հերթի պրեպարատները թվարկված են հիերարխիկորեն՝ հաշվի առնելով ոչ միայն սուր մանկայի համար նրանց արդյունավետությունը, այլև նրանց արդյունավետությունը մանկայի կամ դեպրեսիայի կանխարգելման, սուր երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար, անվտանգությունը/տանելիությունը և թերապիայով պայմանավորված փոխարկման ռիսկը: Հանձնարարականների այս հիերարխիան նշանակում է, որ աղյուսակում ավելի բարձր թվարկվածները պետք է դիտարկվեն առաջին հերթին՝ ցուցակում հաջորդը նշվածին անցնելուց առաջ, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ այլ գործոնները, օրինակ՝ նախկինում թերապիային չարձագանքելը կամ հիվանդի նախասիրությունները, բացառում են նման ռազմավարությունը տվյալ հիվանդի համար:

12-րդ Աղյուսակում մոնոթերապիան և համադրված թերապիան առանձին թվարկված են որպես սուր մանկայի առաջնահերթ բուժում: Սա չի նշանակում, որ մոնոթերապիայի բոլոր միջոցները պետք է փորձվեն նախքան սուր մանկայի համադրված թերապիայի քննարկումը: Մենք առաջարկում ենք, որ բուժող բժիշկը որոշում կայացնի տվյալ հիվանդին մոնոթերապիայի կամ համադրված թերապիայի միջոցով բուժելու վերաբերյալ: Այդ որոշումը սովորաբար հիմնված է հետևյալ գործոնների վրա. արագ արձագանքի անհրաժեշտություն (օրինակ, համադրված թերապիաները սովորաբար ավելի արագ են ազդում), նախկինում մոնոթերապիային մասնակի արձագանքման պատմություն հիվանդի մոտ, մանկայի ծանրություն, համադրված թերապիայի հետ կապված տանելիության խնդիրներ և հիվանդի կողմից համադրված թերապիա ընդունելու պատրաստակամություն: Մոնոթերապիայի կամ համադրված թերապիայի միջոցով հիվանդին բուժելու վերաբերյալ որոշումը կայացնելուց հետո կարելի է հետևել մոնոթերապիայի կամ համադրված թերապիայի համար սահմանված հիերարխիային: Մենք նաև առաջարկում ենք, որ բժիշկները գնահատեն արդյունավետությունն ու տանելիությունը 1-ին և 2-րդ շաբաթների վերջում և համապատասխանաբար փոխեն բուժման տարբերակները:

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 11. Ապացույցների հավաստիության մակարդակը և գրգռվածության կարճատև դեղաբանական բուժման հանձնարարականները^ա

Հանձնարակ անի մակարդակը	Դեղամիջոցը	Դեղաձևը	Ապացույցների հավաստիության մակարդակը	Հետազոտությունների ժամանակ դրգայի չափը ^բ	
				Մեկ դոզան	Առավելագույնը/24ժամ
Առաջնահերթ	Արիպիպրազոլ Լորազեպամ Լոքսապին Օլանզապին	ՆՄ	2	9,75մգ	15մգ
		ՆՄ	2	2մգ ՆՄ	
		ինհալացիոն	1	5մգ	10մգ
		ՆՄ	2	2,5մգ	10մգ ^գ
Երկրորդ հերթ	Ասենապին Հալոպերիդոլ Հալոպերիդոլ	Ենթալեզվայ	3	10մգ	
		ին	3	5մգ	15մգ
		ՆՄ	3		

	+միդագոլամ Հալոպերիդոլ+ պրոմեթազին Ռիսպերիդոն Չիպրազիդոն	ՆՄ ՆՄ ^ե ԲԼՀ ^ե ՆՄ ^ե	3 3 3	2,5մգ հալոպերիդոլ+7,5մգ միդագոլամ 2,5մգ հալոպերիդոլ+25մգ պրոմեթազին 2մգ 2մգ	5մգ հալոպերիդոլ+15մգ միդագոլամ 5մգ հալոպերիդոլ+50մգ պրոմեթազին 4մգ 20մգ
Երրորդ հերթ	Հալոպերիդոլ Լոքսապին Քվետիպին Ռիսպերիդոն	ՊՕ ^ո ՆՄ ՊՕ ^ո ՊՕ ^ե	4 4 4 4	5մգ Անհայտ Միջինը (միանգամյա դոզա)=486,7 (317,2)մգ/օր 2մգ	15մգ

ա. Օրալ հակափսիխոտիկ պրեպարատների ու դիվալպրոդեքսի կիրառման հանձնարարականների համար տե՛ս տեքստը:
ՆՄ՝ ներմկանային, ԲԼՀ՝ բերանում հալվող հաբ, ՊՈ՝ պերօրալ:

բ. Դոզաները ներկայացված են հետազոտությունների համաձայն

գ. 26,3% ստացել են 10մգ 2 կամ 3 ներարկում

դ. Գնահատված է դոզան ստանալուց 2 ժամ հետո

ե. Դոզաները հատկապես երկբևեռ խանգարման համար չեն, այլ վերաբերում են նաև շիզոֆրենիային կամ այլ ախտորոշումներին

2. 1. 1. Քայլ 1. Ընդհանուր սկզբունքների ամփոփում և դեղորայքի կարգավիճակի գնահատում

Մանիակալ վիճակում ներկայացած հիվանդի զննումը պետք է ներառի ագրեսիվ վարքագծի, բռնության և ուրիշների համար վտանգ ներկայացնելու սպառնալիքի, ինքնասպանության ռիսկի (հատկապես խառը ախտանշաններով հիվանդների մոտ), ինքնագնահատման ադեկվատության աստիճանի և բուժման ռեժիմը պահպանելու ունակության, ուղեկցող հիվանդությունների (ներառյալ հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը, որը կարող է վատթարացնել կամ նպաստել կլինիկական դրսևորմանը), և հոգեւոցիալական աջակցության ցանցի առկայության անմիջական գնահատում: Պետք է իրականացվեն ֆիզիկական զննում և լաբորատոր հետազոտություններ (նկարագրված են 8-րդ գլխում), ինչը, սակայն, կարող է հետաձգվել կոնտակտի չգնացող հիվանդների համար: Ընդհանուր գնահատման արդյունքները պետք է օգտագործվեն բուժման համար առավելագույնս համապատասխան միջավայրի հարցը որոշելու համար (օրինակ՝ ամբուլատոր, թե՞ ստացիոնար):

Մինչև մանիակալ փուլի դեղորայքային բուժում սկսելը, անհրաժեշտ է բացառել կախվածությունն առաջացնող դեղերի, այլ դեղամիջոցների, այլ թերապիաների կամ ընդհանուր բժշկական կամ նյարդաբանական վիճակի հետևանքով առաջացած ախտանշանները (չնայած, նույնիսկ այս դեպքերում, կարճ ժամանակահատվածի ընթացքում կարող է կիրառվել սիմպտոմատիկ բուժում): Պետք է քայլեր ձեռնարկվեն ախտանշանների պահպանմանը նպաստող այլ գործոնները բացառելու համար, այդ թվում՝ նշանակված դեղորայքը, թմրամիջոցների ապօրինի օգտագործումը/չարաշահումը կամ էնդոկրին խանգարումները: Բոլոր մանիայով հիվանդները, ովքեր հակադեպրեսանտներ են ընդունել, պետք է դադարեցնեն դրանց ընդունումը: Եթե նախկինում առկա է ԵԽ-ն ախտորոշում, ապա նպատակահարմար է անմիջապես սկսել հակամանիակալ պրեպարատների ընդունումը: Եթե դա մանիակալ ախտանշանների դրսևորման առաջին դեպքն է, բժշկներին խորհուրդ է տրվում հակադեպրեսանտների դադարեցումից հետո որոշակի ժամանակահատվածում հիվանդների մշտադիտարկման հիման վրա հաստատել ԵԽ ախտորոշումը և ստանալ լրացուցիչ տեղեկատվություն՝ հաստատելու համար, թե

արդյոք ախտանիշները պահպանվում են և արդյոք հակամանրակալ բուժում է անհրաժեշտ: Հիվանդներին պետք է նաև խրախուսել դադարեցնել խթանիչների օգտագործումը, այդ թվում՝ կոֆեինի և ալկոհոլի: Պետք է գնահատվեն ընթացիկ և նախկին բուժումները, ներառյալ դեղերի, դեղաչափերի համապատասխանությունը և արյան շիճուկում նվազագույն մակարդակները (որտեղ նշված է), ինչպես նաև անցյալում արձագանքը, և այս ամենը պետք է օգտագործվի հետագա թերապիայի ընտրության ուղորդման հարցում: Պետք է ուշադրություն դարձնել դեղի ընդունման դադարեցումով պայմանավորված ախտանշանների կառավարմանը, որոնք կարող են առաջանալ թմրամիջոցների չարաշահման պատմություն ունեցող մանիայով հիվանդների մոտ:

Մանիայի ախտանշանները վերացնելուց հետո, դեղորայքի ընդունման ռեժիմը շարունակաբար պահպանելու, մնացորդային ախտանշանները մեղմացնելու, ռեցիդիվի վաղ նշանների բացահայտմանը նպաստելու և ֆունկցիոնալության վերականգնմանը աջակցելու համար վարքագծային և կրթական ռազմավարություններ պետք է կիրառվեն (տե՛ս Գլուխ 2):

2.1.1. Քայլ 2. Թերապիայի մեկնարկ կամ օպտիմալացում և բուժման ռեժիմի պահանջման ստուգում

Հանձնարարվում է, որ բոլոր հիվանդների (ինչպես նախկինում չբուժված, այնպես էլ ոչ առաջնահերթ թերապիա ստացողների) բուժումը սկսվի առաջարկվող առաջնահերթ մոնոթերապիաներից կամ համադրված թերապիաներից մեկով:

Առաջնահերթ մոնոթերապիա

Հիվանդների մոտավորապես 50% 3-4 շաբաթվա ընթացքում կարձագանքի մոնոթերապիային մանրակալ ախտանշանների նշանակալի մեղմացմամբ [142]:

Լիթիումը (1-ին մակարդակ), քվեթիապինը (1-ին մակարդակ), դիվալպրետքսը (1-ին մակարդակ), ասեսնապինը (1-ին մակարդակ), արիպիպրազոլը (1-ին մակարդակ), պալիպերիդոնը (1-ին մակարդակ՝ >6 մգ դոզաներ համար), ռիսպերիդոնը (1-ին մակարդակ) և կարիպրազինը (մակարդակ 1) հանձնարարվում են որպես բուժման առաջնահերթ տարբերակներ: Ընդհանուր առմամբ, այս դեղամիջոցները համեմատելի արդյունավետություն են ցուցաբերում (ըստ Կոուենի՝ արդյունավետության ստանդարտացված չափը 0.32-0.66: Փոքր և միջին ազդեցության չափ) [143]:

Թեև դրանք համադրելի արդյունավետություն ունեն սուր մանիայի բուժման համար, մենք խորհուրդ ենք տալիս, որ տեքստում առաջինը թվարկված և Ադյուսակ 12-ում ավելի բարձր տեղ զբաղեցնող պրեպարատները առաջինը փորձարկվեն թվարկված հերթականությամբ՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ տվյալ հիվանդի համար հատուկ պատճառներ չկան ավելի ներքևում գտնվող դեղամիջոց ընտրելու համար: (տե՛ս «Կլինիկական առանձնահատկություններ, որոնք օգնում են ուղղորդել բուժման ընտրությունը»): Օրինակ, սուր մանիայի դեպքում լիթիումը պետք է դիտարկել առաջին հերթին, եթե դա չանելու այնպիսի հատուկ պատճառներ չկան, ինչպիսիք են խառը ախտանշանները, հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը կամ նախկինում լիթիումին չարձագանքելը:

Կարբամազեպինը, օլանզապինը, գիպրասիդոնը և հալոպերիդոլը նույնպես ունեն արդյունավետության 1-ին մակարդակի ապացույցներ, սակայն այդ պրեպարատների անվտանգության/հտանելիության ռիսկերի պատճառով դրանք իջեցվել են երկրորդ հերթի տարբերակների մակարդակին:

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 12. Սուր մանկայի բուժման համար հանձնարարվող առաջին 7 երկրորդ հերթի թերապիաների հիերարխիկ դասակարգում

	Աջակցություն				Սուր		Աջակցություն			
	Սուր մանկա	Ցանկացած աֆեկտիվ կանխարգելում	Մանկայի փուլիկանխարգելում	Դեպրեսիայի կանխարգելում	Սուր դեպրեսիա	Անվտանգության նկատառումներ	Տանելիության նկատառումներ	Անվտանգության նկատառումներ	Տանելիության նկատառումներ	Դեպրեսիայի փոխարկման ռիսկ
Առաջնահերթ թերապիաներ. Մոնոթերապիաներ										
Լիթիում						+	+	++	++	-
Քվետիպին						+	++	++	++	-
Դիվապրոդես						-	+	++ ^b	+	-
Ասենապին					տ.բ.	-	+	-	+	-
Արիպրազոլ				տ.բ. ^ա		-	+	-	+	-
Պալիպերիդոն (>6 մգ)				տ.բ. ^ա	տ.բ.	-	+	+	++	-
Ռիսպերիդոն				տ.բ.	տ.բ.	-	+	+	++	-
Կարիպրազին		տ.բ.	տ.բ.	տ.բ.		-	+	-	-	-
Առաջնահերթ թերապիաներ. Համադրված թերապիաներ										
Քվետիպին + Լի/ԴՎՊ						+	++	+++ ^b	++	-
Արիպրազոլ + Լի/ԴՎՊ				տ.բ. ^բ		+	+	++ ^b	++	-
Ռիսպերիդոն + Լի/ԴՎՊ				տ.բ.		+	++	+++ ^b	++	-
Ասենապին+ Լի/ԴՎՊ				տ.բ.		+	+	++ ^b	+	-
Երկրորդ հերթի թերապիաներ. համադրված թերապիաներ										
Օլանզապին						+	++	+++	++	-
Կարբամազեպին						++	+	++ ^b	++	-
Օլանզապին + Լի/ԴՎՊ					տ.բ.	+	++	+++ ^b	++	-
Լի+ԴՎՊ				տ.բ.	տ.բ.	+	++	++	++	-
Չիպրասիդոն				տ.բ.		++	++	++	+	-
Հալոպերիդոլ		տ.բ.			տ.բ.	+	++	+++	++	++
Էկթ						+	++	+	++	-

1-ին մակարդակի ապացույց, 2-րդ մակարդակի ապացույց, 3-րդ մակարդակի ապացույց, 4-րդ մակարդակի ապացույց, 1-ին մակարդակի բացասական ապացույց, 4-րդ մակարդակի բացասական ապացույց, տ.բ՝ տվյալները բացակայում են, -՝ սահմանափակ ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +՝ փոքր ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, ++ չափավոր ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +++ Նշանակալի ազդեցություն բուժման ընտրության վրա:
ա. Չնայած մոնոթերապիաները թվարկված են համադրված թերապիաներից առաջ, համադրված թերապիաները կարող են գերադասելի ընտրություն լինել այն հիվանդների համար, որոնք Նախկինում մասնակի արձագանք են արձանագրել մոնոթերապիային, ինչպես նաև փսիխոտիկ մանիայով հիվանդների համար, կամ այն դեպքերում, երբ արագ արդյունքը ցանկալի է:
բ. Մեկնարկային մանիայով հիվանդների մոտ պլացեբոյից չի տարբերվում
գ. Վերահսկված հետազոտություններ չկան, սակայն կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ սա օգտակար ռազմավարություն է
դ. Դեպրեսիայի առաջնային ախտանշանների առումով պլացեբոյից չի տարբերվում
ե. Դիվալպրոքսը և կարբամազեպինը պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն ռեպրոդուկտիվ տարիքում գտնվող կանանց համար (Գունավոր աղյուսակի կարելի է ծանոթանալ wileyonlinelibrary.com կայքում)

Առաջնահերթ համադրված թերապիա

Քվետիպին (մակարդակ 1), արիպիպրազոլ (մակարդակ 2), ռիսպերիդոն (մակարդակ 1) կամ ասենապին (մակարդակ) ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցների հետ լիթիումի կամ դիվալպրոքսի համադրված թերապիան հանձնարարվում է որպես միայն լիթիումով կամ դիվալպրոքսով մոնոթերապիայի համեմատ ավելի բարձր արդյունավետություն ունեցող առաջնահերթ թերապիա, հատկապես ավելի ծանր դեպքերում [144]:

Ընդհանուր առմամբ, համադրված թերապիան Նախընտրելի է Նորմոթիմիկներով մոնոթերապիայից, քանի որ կլինիկական փորձարկումները ցույց են տալիս, որ միջինը մոտ 20%-ով ավելի շատ հիվանդներ են արձագանքում համադրված թերապիային [142, 145, 146]: Նաև որոշ ապացույցներ կան, որոնք վկայում են ատիպիկ հակափսիխոտիկներով մոնոթերապիայի համեմատ համադրված թերապիայի առավելությունների մասին, չնայած այս առնչությամբ ավելի քիչ հետազոտություններ են անցկացվել: Մասնավորապես, լիթիում գումարած քվետիպինը միայն քվետիպինի համեմատ ավելի արդյունավետ է եղել [147]: Թեև կա նաև օլանզապինով մոնոթերապիայի համեմատ օլանզապինով համադրված թերապիայի ավելի մեծ արդյունավետության 1-ին մակարդակի ապացույց, օլանզապինի տանելիության/անվտանգության հետ կապված մտահոգությունների պատճառով այն իջեցվել է երկրորդ հերթի դեղամիջոցների շարքը:

Հասանելի առաջնահերթ մեկ դեղամիջոցով կամ դրանց համադրությամբ բուժման մասին որոշումը պետք է հիմնվի դեղորայքի ընթացիկ և Նախկին օգտագործման, ախտանշանները կառավարելու համար Նախկինում հաջողությամբ կիրառված Նախընտրելի բուժման վրա: Պետք է հաշվի առնել նաև յուրաքանչյուր դեղամիջոցին առնչվող անվտանգության ու տանելիության գործոնները և այն կլինիկական առանձնահատկությունները, որոնց շնորհիվ ավելի լավ արձագանք կարելի է ակնկալել (տե՛ս «Կլինիկական առանձնահատկություններ, որոնք օգնում են ուղղորդել բուժման ընտրությունը»): Ընդհանուր առմամբ, համադրված թերապիան ավելի շատ ոչ ցանկալի երևույթների հետ է կապված, քան մոնոթերապիան: Հնարավորության դեպքում տարբերակները պետք է քննարկվեն հիվանդի և/կամ նրանց խնամողի հետ և նրանց Նախասիրությունները պետք է հաշվի առնվեն մինչև բուժման ընտրությունը:

Եթե առաջնահերթ պրեպարատներով ախտանշանները չեն կարգավորվում մոնոթերապիայի կամ համադրված թերապիայի միջոցով, ապա Նախքան բուժման միջոց ավելացնելը կամ փոխելը, դոզան պետք է օպտիմալացվի, պարզվեն և լուծվեն բուժման ռեժիմը չպահպանելու խնդիրները, և հաշվի առնվի հոգեակտիվ նյութերի հնարավոր օգտագործումը (Գլուխ 4) (Քայլ 3): Հաշվի առնելով, որ գրեթե բոլոր հակամանիակալ դեղամիջոցների՝ պլացեբոյից տարբեր արդյունքը ի հայտ է գալիս 1 շաբաթվա ընթացքում,

հակամանհակալ միջոցներով ակնկալվում է որոշակի թերապևտիկ արձագանք ստանալ 1-2 շաբաթվա ընթացքում: Եթե 2 շաբաթվա ընթացքում ոչ մի արձագանք չի արձանագրվում հակամանհակալ դեղամիջոցների թերապևտիկ դոզաների ընդունման արդյունքում, իսկ չարձագանքելուն նպաստող այլ գործոնները բացառվում են, ապա պետք է քննարկել ռազմավարությունը փոխելու կամ լրացնելու հարցը:

2.1.1. Քայլ 3. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխություն (առաջնահերթ այլընտրանքային պրեպարատներ)

Եթե առաջնահերթ դեղամիջոցներով մոնոթերապիան կամ համադրված (լիթիում, դիվալպրոքս և/կամ ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներ) օպտիմալ դոզաներով անբավարար է կամ չի տարվում, հաջորդ քայլը առաջնահերթ այլընտրանքային դեղամիջոցի անցնելն է կամ այն ավելացնելը: Բացառություն է հանդիսանում այն, որ չնայած պալիպերդոնով ու զիպրասիդոնով մոնոթերապիայի համար 1-ին մակարդակի ապացույցների առկայությանը՝ լրացուցիչ արդյունավետության վերաբերյալ ապացույցների բացակայության պատճառով մենք չենք հանձնարարում այդ պրեպարատներով համադրված թերապիան (տե՛ս «Որոշակի հանձնարարականների բացակայություն/լրացուցիչ հետազոտություն պահանջող պրեպարատներ» բաժինը): Քանի որ կան բազմաթիվ առաջնահերթ դեղամիջոցներ, որոնց արդյունավետության և հարաբերական անվտանգություն ու տանելիության վերաբերյալ բավարար տվյալներ կան, երկրորդ և երրորդ հերթի պրեպարատների կիրառումը հանձնարարվում է միայն բազմաթիվ առաջնահերթ ռազմավարությունների անհաջող փորձարկումներից հետո:

2.1.1. Քայլ 4. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխություն (երկրորդ հերթի պրեպարատներ)

Երկրորդ հերթ

Այն հիվանդների մոտ, ովքեր անբավարար են արձագանքում առաջնահերթ դեղամիջոցներին, երկրորդ հերթի պրեպարատների ընտրությունը ներառում է մոնոթերապիա օլանզապինով (1-ին մակարդակ), կարբամազեպինով (1-ին մակարդակ), զիպրասիդոնով (1-ին մակարդակ) և հալոպերիդոլով (մակարդակ 1) [143] կամ համադրված թերապիա օլանզապինով՝ գումարած լիթիում կամ դիվալպրոքս (մակարդակ 1): Թեև այս ռազմավարություններից յուրաքանչյուրի արդյունավետությունը լրջորեն հիմնավորված է, սակայն, ինչպես նշվեց վերևում, անվտանգության և տանելիության հետ կապված գործոնների պատճառով դրանք առաջարկվում են որպես երկրորդ հերթի տարբերակ: Չնայած կլինիկական պրակտիկայում լիթիումի և դիվալպրոքսի համադրության լայն կիրառմանը՝ այն հանձնարարվում է որպես երկրորդ հերթի ընտրություն, քանի որ դրա արդյունավետությունը հաստատող ապացույցները սահմանափակվում են չվերահսկվող հետազոտություններով (մակարդակ 3) [148-151]:

ԷԿԹ-ն նույնպես հանձնարարվում է երկրորդ հերթի տարբերակ (մակարդակ 3) [152] և, չնայած վերահսկվող հետազոտությունների քանակը սահմանափակ է, կան հիվանդների մինչև 80%-ի մոտ զգալի կլինիկական բարելավումների ապացույցներ [153]: Կարճատև իմպուլսային թերապիան կիրառվել է շաբաթական երկու կամ երեք անգամ: Էլեկտրոդների բիֆոնտալ տեղադրումը գերադասելի է բիտենպորալ տեղադրումից, քանի որ այդ դեպքում բուժմանը ավելի արագ արձագանք և ավելի քիչ կոգնիտիվ կողմնակի երևույթներ են դիտվում [154-156]:

Առաջնահերթ բոլոր պրեպարատների անհաջող արդյունքի դեպքում երկրորդ հերթի պրեպարատները նույնպես պետք է կիրառվեն ըստ հիերարխիկ հաջորդականության:

Հետևաբար, երկրորդ հերթի պրեպարատների հիերարխիայում ամենաբարձր տեղը զբաղեցնող օլանգապինը պետք է առաջինը ընտրվի 12-րդ Աղյուսակի ավելի ցածր դիրքում գտնվողներից:

2.1.1. Քայլ 5. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխություն (երրորդ հերթի պրեպարատներ)

Երրորդ հերթ

Սուր մանկայի բուժման համար հանձնարարվող երրորդ հերթի միջոցները ներառում են մոնոթերապիա քլորպրոմազինով (2 մակարդակ) [157], մոնոթերապիա կլոնազեպամով (2 մակարդակ) [158], մոնոթերապիա կամ ադյունկտիվ թերապիա կլոզապինով (4 մակարդակ) [159-162] և մոնոթերապիա տամոքսիֆենով (մակարդակ 2) [143]:

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 13. Սուր մանկայի դեպքում կիրառման համար գնահատված լրացուցիչ միջոցներ

Պրեպարատ	Ապացույցների հավաստիության մակարդակ
Երրորդ հերթ	Կարբամազեպին/օքսկարբազեպին + Լի/ԴՎՊ
	Քլորպրոմազին
	Կլոնազեպամ
	Կլոզապին
	Հալոպերիդոլ + Լի/ԴՎՊ
	ռՏՄԽ
	Տամոքսիֆեն ռ
	Տամոքսիֆեն + Լի/ԴՎՊ
Զի հանձնարարվում	Ալլոպուրինոլ
	Էսիկարբազեպին/լիկարբազեպին
	Գաբապենտին
	Լամոտրիջին
	Օմեգա-3 ճարպաթթուներ
	Տոպիրամատ
	Վալնոկտամիդ
	Չոնիսամիդ

ԴՎՊ՝ դիվալպրոտեքս, Լի՝ լիթիում, ռՏՄԽ՝ ռիթմիկ տրանսկրանիալ մագնիսական խթանում

Չնայած արդյունավետության ապացույցներին՝ տամոքսիֆենի մակարդակը իջեցված է արգանդի քաղցկեղի ռիսկի և կլինիկական փորձի բացակայության պատճառով: Կարբամազեպինի կամ օքսկարբազեպինի (մակարդակ 3) [163], հալոպերիդոլի (մակարդակ 2) [144, 164] կամ տամոքսիֆենի (մակարդակ 2) [165] հետ լիթիումի կամ դիվալպրոտեքսի համադրված թերապիաները նույնպես ներառված են որպես երրորդ հերթի թերապիաներ: Կարելի է դիտարկել նաև դեղաբուժությանը զուգահեռ աջ պրեֆրոնտալ կեղևում 110% շարժողական շեմով ռիթմիկ տրանսկրանիալ մագնիսական խթանումը (ռՏՄԽ) (մակարդակ 1) [166]:

Երրորդ հերթի պրեպարատները պետք է օգտագործվեն միայն այն դեպքում, երբ հիվանդը չի արձագանքել առաջին և երկրորդ հերթի բոլոր դեղամիջոցներով համապատասխան մոնոթերապիային և համադրված թերապիայի փորձերին: Հաշվի առնելով, որ երրորդ հերթի պրեպարատներին վերաբերող ապացույցները շատ սահմանափակ են, հնարավոր չէր դրանք թվարկել որևէ հիերարխիկ հաջորդականությամբ, և այդ պատճառով դրանք թվարկված են այբբենական կարգով (Աղյուսակ 13):

2.2.2. Սուր մանիայի բուժման համար չհանձնարարվող դեղամիջոցներ

Հակամանիակալ արդյունավետությունը չի հաստատվել ալլոպուրինոլի (1-ին մակարդակ բացասական) [167], Էսլիկարբազեպինի/լիկարբազեպինի (2-րդ մակարդակի բացասական) [168], գաբապենտինի (2-րդ մակարդակի բացասական), լամոտրիջինի (1-ին մակարդակի բացասական) [143], օմեգա-3 ճարպաթթուների (մակարդակ 1 բացասական) [169], տոպիրամատի (1-ին մակարդակ բացասական) [143], վալնոկտամիդի (2-րդ մակարդակ բացասական) [170, 171] և գոնիսամիդի (2-րդ մակարդակ բացասական) [172] համար (Աղյուսակ 13):

2.2.3. Որոշակի հանձնարարականի բացակայություն/պրեպարատներ, որոնք լրացուցիչ ուսումնասիրություն են պահանջում

Ի լրումն լիթիումի կամ դիվալպրոքսի, պալիպերիդոնոլ (2-րդ մակարդակ բացասական) և գիպրասիդոնոլ (2-րդ մակարդակ բացասական) ադյունկտիվ թերապիայի փորձարկումները արդյունավետ չեն եղել [144]: Սա անսպասելի է, հաշվի առնելով, որ մոնոթերապիայի շրջանակներում արդյունավետ ատիպիկ հակափսիխոտիկները լիթիումի կամ դիվալպրոքսի հետ համադրված լրացուցիչ օգուտ են ցուցաբերում: Հավանական է, որ այս հետազոտությունների ձախողմանը նպաստել են մեթոդաբանական խնդիրները, հետևաբար, Նախքան մանիայի համար այս համադրությունների օգտագործման վերաբերյալ որոշակի հանձնարարականներ տրամադրելը անհրաժեշտ են լրացուցիչ ուսումնասիրություններ:

Օլանզապինի (2-րդ մակարդակի բացասական) [173] կամ ռիսպերիդոնի (3-րդ մակարդակի բացասական) [174] և կարբամազեպինի համադրության ուսումնասիրությունները բացասական արդյունք են տվել, չնայած դա, հավանաբար, պայմանավորված է կարբամազեպինի ֆերմենտ-ինհիբիտորային ազդեցությամբ: Թեև դա կարող է հաղթահարվել դեղաչափի ճշգրտմամբ, քանի որ նման փոխազդեցություններն անկանխատեսելի են և արդյունավետ դեղաչափերը հաստատված չեն, մենք չենք կարող որոշակի հանձնարարականներ տալ:

Կենսաբանորեն ակտիվ հաժելումները, ինչպիսիք են ճյուղավորված շղթայով ամինաթթուները (մակարդակ 3) [175], ֆոլաթթուն (մակարդակ 2) [176] և Լ-տրիպտոֆանը (մակարդակ 3) [177], ինչպես նաև այլ փորձնական նյութերը, ինչպիսիք են մեդրոքսիպրոգեստերոնը (մակարդակ 3) [178, 179], մեմանտինը (մակարդակ 4) [180], մեքսիլետինը (4 մակարդակ) [181], լւետիրացետամը (մակարդակ 4) [182] և ֆենիտոինը (մակարդակ 3) [183], բոլորը արդյունավետություն են ցուցաբերում, երբ օգտագործվում են այլ հակամանիակալ միջոցների հետ միասին, ինչպես նաև կապույտ լույսը արգելափակող ակնոցները (մակարդակ 3) [184]: Այնուամենայնիվ, Նախքան մանիայի դեպքում դրանց կիրառման վերաբերյալ հանձնարարական տալը անհրաժեշտ են ավելի մեծ վերահսկվող փորձարկումներ: Չնայած վերապամիլի հակամանիակալ արդյունավետություն չի արձանագրվել մի փոքր ՌԿՀ-ն շրջանակներում [185], կան որոշ ապացույցներ, որ այն կարող է աշխատել որպես ադյունկտիվ թերապիա (4-րդ մակարդակ) [186] կամ որպես մոնոթերապիա կանանց համար (4-րդ մակարդակ) [187]: Նախքան եզրակացություն անելը՝ անհրաժեշտ են ավելի ընդգրկուն ուսումնասիրություններ:

2.2.4. Կլինիկական ախտանշաններ, որոնք օգնում են բուժման ընտրության ուղորդման հարցում

Կլինիկական ախտանշանները, ներառյալ ԱՎՁ-5 հատկորոշիչները, կարող են օգնել բուժման ընտրություն կատարել առաջին և երկրորդ հերթի թերապիաների տարբերակների միջև:

Ընդհանուր առմամբ, լիթիումը նախընտրելի է դիվալպրոնեքսից այն անհատների համար, ովքեր դրսևորում են դասական էյֆորիկ մեծամոլական զառանցանք (դեպրեսիվ ախտանիշների բացակայությամբ բարձր տրամադրություն), նախկինում ունեցել են հիվանդության քիչ քանակով փուլեր, մանիա-դեպրեսիա-էոլթիմիա ընթացք [188-190], և/կամ ետ ընտանեկան անամնեզ, հատկապես լիթիումին արձագանքելու ընտանեկան անամնեզ: Դիվալպրոնեքսը հավասարապես արդյունավետ է դասական և դիսֆորիկ մանիայով տառապողների մոտ: Դիվալպրոնեքսը նաև հանձնարարվում է նրանց համար, որոնց մոտ նախկինում դիտվել են բազմաթիվ նախորդ փուլեր, գերակշռող դյուրագրգիռ կամ դիսֆորիկ տրամադրություն և/կամ թմրամիջոցների ուղեկցող չարաշահում, կամ որոնց անամնեզում առկա է գլխի տրավմա [188, 191-195]: Ընդ որում, տերատոգեն պոտենցիալի պատճառով պետք է զգուշություն ցուցաբերել դիվալպրոնեքսը վերարտադրողական տարիքի կանանց նշանակելիս: Ցուրահատուկ գործոններով ներկայացող հիվանդները, ինչպիսիք են անամնեզում գլխի տրավման, ուղեկցող տագնապը և թմրամիջոցների չարաշահումը, տրամադրությանը չհամապատասխանող զառանցանքներով շիզոֆրենիկով դրսևորումները կամ առաջին կարգի հարազատների մոտ երկբևեռ խանգարման բացասական անամնեզը, կարող են արձագանքել կարբամազեպինին [196]:

Լիթիումի կամ դիվալպրոնեքսի հետ համադրված ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներով թերապիան հանձնարարվում է հրատապ արձագանքի անհրաժեշտության, նախկինում սուր կամ կանխարգելման փուլում մոնոթերապիային մասնակի արձագանքած ռիսկի խմբում գտնվող հիվանդների կամ ավելի ծանր մանիակալ փուլեր ունեցած հիվանդների դեպքում [145]:

Տագնապային դիսթերս

Տագնապի ախտանշանները հաճախ ի հայտ են գալիս մանիակալ փուլի հետ միասին և անբարենպաստ ելք, այդ թվում ավելի ծանր մանիակալ ախտանիշներ [197], ռեմիսիայի հասնելու ավելի երկար ժամանակ [197, 198] և դեղորայքի ավելի շատ կողմնակի ազդեցություններ [198] կանխատեսելու հիմք են տալիս: Չկան հետազոտություններ, որոնց ընթացքում հատուկ ուսումնասիրվել է մանիակալ փուլի ընթացքում տագնապի ախտանշանները մեղմելու համար որևէ պրեպարատի արդյունավետությունը, չնայած աֆեկտիվ խանգարման բարելավմանը զուգահեռ կարգավորվում են նաև այս ախտանշանները: Հետահայաց վերլուծությունները ցույց են տալիս, որ դիվալպրոնեքսը, քվետիպինը և օլանզապինը կարող են որոշակի տագնապ փարատող ազդեցություն ունենալ [199], ինչպես նաև օգտակար կարող է լինել կարբամազեպինը [196]:

Խառը ախտանշաններ

Մանիային զուգահեռ դեպրեսիվ ախտանշանները հանդիպում են դեպքերի 10%-30%-ում [200, 201]: Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ խառը ախտանշաններին հատուկ է ավելի ծանր և աշխատունակության կորստի հանգեցնող ընթացքը, ինչպես նաև ինքնասպանության ավելի բարձր մակարդակը [201, 202]: Ապացույցները հիմնավորում են, որ ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցների և դիվալպրոնեքսի օգտագործումը գերադասելի է այս դեպքերում՝ հաճախ համադրված թերապիայի անհրաժեշտությամբ [195, 203]: Ցույց է տրվել, որ ատիպիկ հակափսիխոտիկները, ինչպիսին են ասենապինը, արիպիպրազոլը, օլանզապինը և զիպրասիդոնը հավասարապես արդյունավետ են մանիակալ

ախտանշանների բուժման համար ինչպես դասական մանիայի, այնպես էլ խառը մանիայի կամ խառը ախտանշաններով մանիակալ հիվանդների համար [196, 204, 205]:

Փսիխոտիկ ախտանշաններ (աֆեկտին համահունչ կամ ոչ համահունչ)

Մանիակալ փուլերի առնվազն կեսը բնութագրվում է փսիխոզի առկայությամբ [206], և տեսությունները ենթադրում են, որ դա ոչ սպեցիֆիկ ախտանշան է, որը մեղմանում է հիմքում ընկած մանիակալ ախտանշանների հետ միասին [207]: Չնայած աֆեկտին համահունչ փսիխոտիկ ախտանշաններ ունեցող հիվանդների համար կանխատեսումը կարող է չտարբերվել փսիխոտիկ ախտանշաններ չունեցող հիվանդներից, սահմանափակ ապացույցները ցույց են տալիս, որ աֆեկտին համահունչ ախտանշաններ ունեցողների մոտ հիվանդությունը ավելի ծանր է՝ երկարաժամկետ կտրվածքով ավելի վատ կանխատեսմամբ [207-212]: Չկա փսիխոտիկ խանգարումներ ունեցող հիվանդների բուժման համար նախատեսված մոնոթերապիայի այլ տարբերակների համեմատ որևէ առաջնահերթ մոնոթերապիայի գերակայության ապացույց: Նաև չկա որևէ ապացույց, որ լիթիումին կամ դիվալպրեոքսին ատիպիկ հակափսիխոտիկ ավելացնելով համադրված առաջնահերթ թերապիան ավելի արդյունավետ կլինի, քան այլ առաջնահերթ համադրված թերապիան [174, 193, 213, 214]: Սակայն, կլինիկական փորձը հուշում է, որ ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցը ավելի հարմար է աֆեկտին ոչ համահունչ փսիխոտիկ ախտանշաններ (այսինքն, մեծամոլական զառանցանքներից տարբեր) ունեցող մանիակալ հիվանդների համար: Նույն ձևով, այն հիվանդների համար, որոնց դեպքում դիտարկվում է մանիակալ ախտանշաններով շիզոֆրենիկ խանգարման ախտորոշման հնարավորությունը, ավելի նպատակահարմար է ատիպիկ հակափոփոխոտիկ պրեպարատների օգտագործումը կամ ատիպիկ հակափսիխոտիկ պրեպարատի համադրումը նորմոթիմիկի հետ:

Արագ փոխարկումներ

Արագ փոխարկումները կամ հիվանդության ընթացքը, երբ տարվա ընթացքում չորս կամ ավելի աֆեկտիվ փուլեր են դրսևորվում, դիտվում է ԵԽՄ-ով հիվանդների մինչև մեկ երրորդի մոտ [215-218]: Հիպոթիրեոզը, հակադեպրեսանտների օգտագործումը և հոգակտիվ նյութերի չարաշահումը հաճախ կապված են արագ փոխարկումների հետ. այսպիսով, վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի գնահատումը և ցիկլերի փախարկմանը նպաստող հակադեպրեսանտների, խթանիչների և այլ հոգեակտիվ նյութերի դադարեցումը պարտադիր է: Դադարեցման համախտանիշը կանխելու համար պետք է ուշադիր լինել նյութերի աստիճանական դադարեցման հարցում՝ ընդամենը հավասարակշռելով աֆեկտիվ փոխարկման ծանրությունը և տրամադրության արագ կայունացման անհրաժեշտությունը: Քանի որ սուր մանիայի ախտանշանների վերացման որևէ առաջնահերթ թերապիայի գերակայության ապացույց չկա այն հիվանդների համար, որոնց մոտ արագ փոխարկումներ են դիտվում [219], համապատասխան դեղորայքային բուժումը հիմնականում պետք է ընտրվի աջակցման փուլում դեղերի արդյունավետության հիման վրա, եթե այն հայտնի է (տե՛ս Գլուխ 5): Հավանական է, որ եթե արագ փոխարկումներ են դիտվում, ապա նորմոթիմիկների համադրությունները կարող են ավելի հաճախ պահանջվել, քան մոնոթերապիան [220], սակայն երեք նորմոթիմիկներով թերապիան առավելություն չի ցուցաբերել:

Սեզոնային օրինաչափություն

Թեև որոշ հիվանդների մոտ կարող է սեզոնային օրինաչափություն դիտվել, սեզոնային տատանումներին ԵԽ մանիայի կամ դեպրեսիայի փուլերի հետևելու օրինաչափությանը

վերաբերող կանադական տվյալները տարբեր են [222]: Սեզոնային օրինաչափությամբ մանիակալ փուլեր դրսևորող հիվանդների մոտ որևէ պրեպարատի դիտված գերակայության վերաբերյալ որևէ ապացույց չկա:

Գլուխ 3. ԵՐԿՐԵՎԵՌ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ՍՈՒՐ ԴԵՊՐԵՍԻՎ ՓՈԽԼԻ ԲՈՒԺՈՒՄ

3. 1. Երկբևեռ դեպրեսիայի դրսևորումներ

Երկբևեռ դեպրեսիայի ԱՎՁ-5 չափանիշները չեն փոխվել ԱՎՁ-IV-ի համեմատ: Դեպրեսիան բնութագրվում է 2 շաբաթ տևողությամբ դեպրեսիվ տրամադրությամբ և/կամ անհեղոնիայով և առնվազն չորս այլ ախտանշաններով, որոնք ներառում են քնի, ախորժակի/քաշի, եռանդի, հոգեշարժական գործունեության, կենտրոնացման, մտքերի բովանդակության փոփոխություններ (մեղքի և անպիտանության զգացում) և ինքնասպանության մտադրություն: Են շատ հիվանդների համար դեպրեսիվ բևեռայնությունը հաճախ ավելի համընդգրկուն և ավելի հյուժիչ է, քան մանիակալ վիճակը, ընդ որում հաշվարկվել է, որ դեպրեսիվ տրամադրությունը կազմում է վատառողջ ժամանակի մինչև երկու երրորդը նույնիսկ բուժման դեպքում [12, 223, 224]: Ենթասինդրոմալ դեպրեսիվ ախտանշանները, որոնք, չնայած բուժմանը, պահպանվում են, հատկապես տարածված են և այս հիվանդների մոտ ֆունկցիոնալության խանգարումների հիմնական աղբյուր են հանդիսանում [225-229]: Դրանք պետք է հետևողականորեն բուժվեն:

ԱՎՁ-5-ը ներառում է մի քանի հատկորոշիչներ, որոնցով դեպրեսիվ փուլերը կարող են ուղեկցվել. տագնապային դիսթրես, խառը ախտանշաններ, արագ փոխարկումներ, մելանխոլիկ ախտանշաններ, ատիպիկ ախտանշաններ, աֆեկտին համահունչ կամ աֆեկտին ոչ համահունչ փսիխոտիկ ախտանշաններ, ծագում հարձենդաբերական շրջանում և սեզոնային օրինաչափություններ (Աղյուսակ 5): Այս հատկորոշիչներից մի քանիսի օգտակարությունը դեպրեսիայի բուժման տարբերակների ընտրության հարցում կքննարկվի այս բաժնում ավելի ուշ (տե՛ս «Կլինիկական առանձնահատկությունները, որոնք ուղղակիորեն օգնում են բուժման ընտրությանը»):

3. 2. Ախտորոշման և բուժման դժվարություններ

3. 2. 1. Սխալ ախտորոշում և ուշացած ախտորոշում

Են համատեքստում ի հայտ եկած դեպրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ հաճախ սխալ ՄԴԽ են ախտորոշում, քանի որ մանիայի կամ հիպոմանիայի առկայությունը (հատկապես թեթև կամ միջին ծանրության փուլեր, որոնք հոսպիտալացում չեն պահանջում) հետահայաց տեսանկյունից կարող է դժվար հաստատվել: Սա հատկապես ճիշտ է համապարփակ ախտորոշիչ հարցազրույցի կամ լրացուցիչ տեղեկատվության բացակայության դեպքում, քանի որ հիվանդները հաճախ կարող են չունենալ տարրական գիտելիքներ հիպոմանիայի/մանիայի էության մասին և/կամ սահմանափակ պատկերացում ունենալ այս ախտանշանների վերաբերյալ, և, հետևաբար, առանց հատուկ հարցադրման չեն կարող նման տեղեկատվություն տրամադրել: Հակառակը, այն հիվանդները, ովքեր որոշակիորեն հիպոմանիային կամ մանիայի դրսևորումներ ունեն, կարող են դեպրեսիայի փուլեր ունենալ: Այսպիսով, կլինիկական բժիշկները պետք է զգոն լինեն Են ախտորոշման հարցում և մեծ դեպրեսիվ խանգարմամբ ներկայացած յուրաքանչյուր հիվանդին պլանային կարգով հարցնեն նախորդ մանիակալ/հիպոմանիակալ փուլի ախտանշանների մասին: ՄԴԽ ախտորոշումը պետք է դրվի միայն Են հավանականությունը բացառելուց հետո:

Բացի բացահայտ մանիակալ/հիպոմանիակալ ախտանշաններից, կան բազմաթիվ ախտանշաններ, որոնք մեծացնում են դեպրեսիվ անհատների մոտ Են ախտորոշման հավանականությունը: Դրանք ներառում են հիվանդության մեկնարկի ավելի վաղ տարիքը (մինչև 25 տարեկան), կարճատև, շատ հաճախ կրկնվող դեպրեսիվ փուլերը, Են ընտանեկան անամնեզը, փսիխոտիկ ախտանշաններով դեպրեսիան, ատիպիկ ախտանշանները,

ինչպիսիք են հիպերսոմնիայի և հիպերֆագիայի հակադարձված ատիպիկ վեգետատիվ ախտանշանները, վերջույթների «կապարով լցված» լինելու զգացողությունը, հոգեշարժական գրգռվածությունը, հետծննդաբերական դեպրեսիան կամ փսիխոզը և հակադեպրեսանտներով պայմանավորված գրգռվածությունը, մանիակալ ախտանշանները կամ փուլերի արագ փոխարկումը [38, 39] (Աղյուսակ 6):

Եւս բարձր ռիսկով դեպրեսիա ունեցող անհատները՝ հատկապես նրանք, ովքեր ունեն եւս ծանրակշիռ ընտանեկան անամեզ, պետք է մանրամասն մոնիթորինգի ենթարկվեն մանիակալ կամ խառը ախտանշանների առկայությունը պարզելու համար: Պետք է ուշադրություն դարձնել շատ բարձր ռիսկի տակ գտնվողների նկատմամբ Եւս դեպրեսիայի բուժման հանձնարարականների կիրառմանը, այլ ոչ թե հակադեպրեսիվ մոնոթերապիայի պոտենցիալ յատրոգեն ազդեցություններին, թեև այս խնդրին վերաբերող բավարար հետազոտությունների բացակայության պատճառով այս հանձնարարակը հիմնված է միայն կլինիկական փորձի վրա: Ինչպես քննարկվել է 2-րդ Բաժնում, կան նաև մի քանի օգտակար հոգեւոցիալական միջամտություններ, ինչպիսիք են անհատական և ընտանեկան հոգեբանական կրթությունը և ԸԿԹ-ն, որոնք որոշակի օգուտ են տալիս բնակչության այս խմբի համար:

3.2.2. Ինքնասպանության ռիսկ

Ինքնասպանության գաղափարների և ռիսկի կառավարման հետ կապված սկզբունքները (տե՛ս Գլուխ 2 և [47]) չափազանց կարևոր են դեպրեսիվ փուլերի ժամանակ, քանի որ Եւս տառապող հիվանդների մոտ ինքնասպան մահերի և ինքնասպանության փորձերի >70%-ը տեղի է ունենում այս փուլում [230, 231]: Ինքնասպանության փորձերի կամ մահերի նույնիսկ ավելի բարձր կարճաժամկետ ռիսկերի հետ կապված խառը ախտանշաններով դեպրեսիվ փուլերը հատկապես վտանգավոր ժամանակաշրջաններ են [232]: Ընդհանուր առմամբ, անվտանգության խնդիրների առնչությամբ միջոցներ ձեռնարկելու նպատակով բժիշկների համար պարտադիր է ռիսկի գործոնների դիտարկումը (Աղյուսակ 9) և համապատասխան թերապիայի ընտրությունը: Ռիսկի գոտում գտնվող բոլոր հիվանդներին պետք է առաջարկել մշակել և ներկայացնել գրավոր անվտանգության պլան, որտեղ պետք է թվարկված լինեն ճգնաժամային պահերին կիրառման ենթակա դժվարությունների հաղթահարման ռազմավարությունները և աջակցության աղբյուրները: Ինչպես նկարագրված է 2-րդ Բաժնում, այս խմբում ինքնասպանության ամենատարածված մեթոդը ինքնաթունավորումն է, ուստի տարբեր բուժումների հնարավոր օգուտներին զուգահեռ պետք է հաշվի առնվեն նաև թունավորության և մահվան վտանգի խնդիրները: Մի հետազոտության արդյունքում ցույց է տրվել, որ կարբամազեպինինի համեմատ մահացությունը լիթիումի մահացու մակարդակի պատճառով ավելի ցածր է, և որ օփիոիդները ու բենզոդիազեպինները մահացու դեղաչափերով ընդունվող ամենատարածված դասերն են, ինչը արժանի է ուշադրության՝ հաշվի առնելով այս խանգարման համար այդ պրեպարատների արդյունավետության բացակայությունը [55]:

3.2.3. Ծանաչողության և ֆունկցիոնալության խանգարում

Ենթադրվում է, որ ֆունկցիոնալության խանգարումների վրա սուր և ենթասինդրոմալ դեպրեսիվ ախտանշանների ազդեցության մի մասը առնչվում է մտավոր աշխատունակության հետ, որը անբավարար հոգեւոցիալական ֆունկցիայի պատճառով և՛ սուբյեկտիվորեն, և՛ օբյեկտիվորեն խաթարվում է երկբևեռ դեպրեսիայի ժամանակ [233-236]:

Ծանաչողության և ֆունկցիոնալության միջև սերտ կապը հաշվի առնելով [237]՝ պետք է խուսափել այն թերապիաներից, որոնք կարող են ավելի խորացնել կոգնիտիվ դժվարությունները [238] (տե՛ս Գլուխ 8): Չնայած կոգնիտիվ ֆունկցիաների բարելավման

թերապիաների արդյունավետության սահմանափակ ապացույցներին՝ դրանք կարող են փորձնականորեն կիրառվել այս խմբի համար [72, 239, 240]:

3.2.4. Հոգեբանական միջամտություններ սուր երկբևեռ I դեպրեսիայի համար

Թեև դեղորայքային բուժումը կարևոր է և հիմք է հանդիսանում եւս հաջող բուժման համար, օժանդակ հոգեւոցիալական միջամտությունները ևս կարող են օգտակար լինել սուր դեպրեսիվ փուլերի դեպքում: Ինչպես նկարագրված է 2-րդ գլխում, սուր երկբևեռ դեպրեսիայի համար առաջնահերթ հոգեւոցիալական թերապիայի տարբերակներ չկան: Ընտրությունը երկրորդ հերթի տարբերակներից, ինչպիսիք են ԿԿԹ-ն (մակարդակ 2) և ԸԿԹ-ն (մակարդակ 2), ինչպես նաև երրորդ հերթի ՄԱՍՌԹ-ն (մակարդակ 3), պետք է հիմնված լինի անհատի ուժեղ կողմերի և կարիքների վրա:

3. 3. Դեղաբանական բուժում սուր երկբևեռ դեպրեսիայի ժամանակ

Հետազոտվել է հետևյալ բոլոր պրեպարատների՝ լիթիումի, հակացնցումային միջոցների, ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցների և այլ միջոցների, ինչպիսիք են հակադեպրեսանտները, արդյունավետությունը երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար: Այս պրեպարատները գնահատվել են՝ օգտագործելով արդյունավետության ապացույցների ծանրակշռության չափանիշները (Աղյուսակ 1), ինչպես նաև անվտանգությունն ու տանելիությունը (Գլուխ 8): Հանձնարարականները ամփոփված են 14-րդ Աղյուսակում:

3.3.1. Քայլ 1. Ընդհանուր սկզբունքների քննարկում և դեղորայքի կարգավիճակի գնահատում

Դեպրեսիվ վիճակում ներկայացած հիվանդի հետազոտությունը պետք է ներառի դեպրեսիայի և դրա հետ կապված ախտանշանների բնույթի և ծանրության գնահատումը, ինքնասպանության/ինքնավնասման վարքագծի ռիսկը, բուժման պլանին հետևելու կարողությունը, հոգեւոցիալական աջակցության ցանցի առկայությունը և ֆունկցիոնալության խանգարումը: Պետք է իրականացվեն նաև լաբորատոր հետազոտություններ (նկարագրված են 8-րդ Բաժնում): Առավելագույնս համապատասխան բուժման ռեժիմ (օրինակ՝ ամբուլատոր կամ ստացիոնար) ընտրելու համար պետք է օգտագործվեն ընդհանուր գնահատման բոլոր արդյունքները՝ հաշվի առնելով անվտանգության ռիսկերի կառավարումը: Նախքան դեպրեսիվ փուլում դեղաբանական բուժում սկսելը, անպայման պետք է բացառել ալկոհոլի/թմրամիջոցների օգտագործմամբ, դեղորայքով, այլ թերապիաների կամ ընդհանուր առողջական վիճակով պայմանավորված ախտանշանները: Հիվանդներին պետք է աջակցել խթանիչների օգտագործման դադարեցման և նիկոտինի, կոֆեինի, թմրամիջոցների և ալկոհոլի օգտագործման սահմանափակման հարցում: Պետք է գնահատել ընթացիկ ու նախորդ փուլերում հիվանդության ընթացքն ու կիրառված բուժումը, ներառյալ արձագանքը նախկին բուժմանը և կոնկրետ դեղամիջոցների և դոզաների տանելիությունը, և օգտագործել այդ տվյալները հետագա թերապիա ընտրելու համար: Պետք է քննարկել դեղամիջոցների վերսկսումը, եթե դրանց վերջին դադարեցումը համընկնում է դեպրեսիվ ռեցիդիվի հետ:

Դեղորայքի ընդունման ռեժիմը շարունակաբար պահպանելու, մնացորդային ախտանշանները և ինքնասպան վարքագծի ռիսկը նվազեցնելու, ռեցիդիվների վաղ նշանների բացահայտմանը նպաստելու և ֆունկցիոնալության վերականգնմանը աջակցելու նպատակով դեղաբանական բուժմանը զուգահեռ պետք է նաև առաջարկվեն հոգեբանական կրթություն և հոգեւոցիալական այլ ռազմավարություններ (տե՛ս Գլուխ 2):

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 14. Սուր երկբևեռ I դեպրեսիայի բուժման համար հանձնարարվող առաջին և երկրորդ հերթի թերապիաների հիերարխիկ դասակարգում

Ապացույցների հավաստիության մակարդակը ըստ բուժման փուլի Բուժման ընտրության գործոններ

	Սուր դեպրեսիա	Աջակցություն		Մանկաբուժական	Սուր մանկա	Սուր		Աջակցություն		Մանկաբուժական
		Ցանկացած աֆեկտիվ փուլի կանխարգելում	Դեպրեսիայի կանխարգելում			Անվտանգության նկատառումներ	Տանելիության նկատառումներ	Անվտանգության նկատառումներ	Տանելիության նկատառումներ	
Զվեթիապին	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Լուրագիդոլ+Լի/Դ-Կ	●	● ^ա	● ^բ	● ^գ	տ.բ.	+	++	++ ^դ	++/+	-
Լիթիում	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Լամոտրիջին	●	●	●	●	■	++	-	-	-	-
Լուրագիդոլ	●	●	●	●	տ.բ.	-	+	-	+	-
Լամոտրիջին (ադ.)	●	●	●	●	■	++	+	++	++	-
Երկրորդ հերթի թերապիաներ										
Դիվալպրոքս	●	●	●	●	●	-	+	++ ^դ	+	-
ՍՅԶԸԻ/բուկարոպիոն (ադ.)	●	տ.բ.	●	տ.բ.	տ.բ.	-	+	-	+	+
ԷԿԹ	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-
Կարիպրազին	●	տ.բ.	տ.բ.	տ.բ.	●	-	+	-	-	-
Օլանզապին-ֆուլթեքստին	●	տ.բ.	տ.բ.	տ.բ.	տ.բ.	+	++	+++	+	+
ադ. – ադյունկտիվ, ԴԿԴ՝ դիվալպրոքս, ԷԿԹ՝ էլեկտրակոնվուլսիվ թերապիա, Լիթիում, ՍՅԶԸԻ- սերոտոնինի հետզավթման ընտրողական ինհիբիտորներ ● 1-ին մակարդակի ապացույց, ● 2-րդ մակարդակի ապացույց, ● 3-րդ մակարդակի ապացույց, ● 4-րդ մակարդակի ապացույց, ■ 1-ին մակարդակի բացասական ապացույց, ■ 4-րդ մակարդակի բացասական ապացույց, տ.բ՝ տվյալները բացակայում են, –՝ սահմանափակ ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, ++ փոքր ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, ++ չափավոր ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +++ նշանակալի ազդեցություն բուժման ընտրության վրա: ա. Չնայած ավելի ցածր գնահատականին՝ ըստ արդյունավետության առաջնային ցուցանիշը դինամիկայում գերակշռում է բ. Արդյունավետ է այն անձանց համար, որոնց մոտ մեկնարկային փուլը դեպրեսիան է գ. Փորձարկման բացասական արդյունքները հնարավոր է՝ կապված լինեն մեթոդոլոգիական խնդիրների հետ: Գնահատականը հիմնված է փորձագիտական կարծիքի վրա դ. Դիվալպրոքսը և կարբամազեպինը պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն ռեպրոդուկտիվ տարիքում գտնվող կանանց համար [Գումարավոր աղյուսակին կարելի է ծանոթանալ wileyonlinelibrary.com կայքում]										

Ինչու՞ են լիթիումը և լամոտրիջինը հանձնարարվում որպես առաջնահերթ պրեպարատներ
երկբևեռ դեպրեսիայի համար:
Հակասական տվյալների համաձայնեցում

Լիթիում

Մինչ օրս իրականացված միակ՝ մեծ, կրկնակի, կույր, պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկումներում լիթիումը սուր երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար [254] ավելի արդյունավետ չէր, քան պլացեբոն: Այսպիսով, ինչպե՞ս կարելի է արդարացնել լիթիումը որպես առաջնահերթ պրեպարատ հանձնարարելը:

Շիճուկում լիթիումի միջին մակարդակն այս հետազոտության մեջ եղել է ընդամենը 0,61 մեկվ/լ, և դրանով կարող է բացատրվել արդյունավետության բացակայությունը, քանի որ նախորդ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ լիթիումի մոնոթերապիան նույնքան արդյունավետ է, որքան լիթիում+ պարոքսետինը նրանց մոտ, որոնց շիճուկում լիթիումի մակարդակը գերազանցում է 0,8 մեկվ/լ [247]:

Ավելին, մի քանի փոքր խաչվող փորձարկումներում սուր երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ արձանագրվել է լիթիումին արձագանքելու զգալիորեն ավելի բարձր մակարդակ, քան պլացեբոն [245]: Բացի այդ, երկբևեռ խանգարման համակարգված բուժման կատարելագործման ծրագիր (ԵԽ-ՅԲԿԾ, Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar disorder, STEP-BD) հետազոտությունը ցույց է տվել, որ սուր երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար Նորմոթիմիկները, Ներառյալ Նաև լիթիումը, նույնքան արդյունավետ են, որքան հակադեպրեսանտների հետ համադրված Նորմոթիմիկները, թեև կայուն վերականգնման մակարդակը համեստ էր, և այլ հակամանրակալ դեղամիջոցների հետ լիթիումը համեմատող լրացուցիչ վերլուծություն չէր իրականացվել [246]: Այսպիսով, այս հետազոտությունների արդյունքները հիմնավորում են լիթիումի 2-րդ մակարդակի արդյունավետությունը:

Հաշվի առնելով, որ լիթիումը նաև որոշակիորեն արդյունավետություն է ցուցաբերել աֆեկտիվ փուլերի կանխարգելման և սուր մանիայի բուժման հարցում, մեր հիերարխիկ դասակարգումը արդարացնում է լիթիումի կիրառումը որպես երկբևեռ դեպրեսիայի կարևոր առաջնահերթ պրեպարատ, և հիմնվելով առկա հետազոտությունների ընդհանուր գնահատման վրա, մեր կարծիքով կլինիկական արդյունավետության համար անհրաժեշտ կլինի շիճուկում լիթիումի 0,8-1,2 մեկվ/լ մակարդակ:

Լամոտրիջին

Սուր երկբևեռ դեպրեսիայի չորս կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկումներում հիմնական արդյունքի տեսակետից լամոտրիջինով մոնոթերապիան չի գերազանցել պլացեբոն (254): Այնուամենայնիվ, այս հետազոտություններում, ինչպես նաև ԵԽII-ի փորձարկումներում ստացված արձագանքման մակարդակի մետա-վերլուծությունը ցույց է տվել լամոտրիջինի առավելությունը [248]: Ավելին, փորձարկումների հետ կապված մեթոդաբանական խնդիրներն են (Ներառյալ համեմատաբար ցածր վերջնական դոզան՝ 200 մգ փորձարկումների մեծ մասում, ինչը ավելի ցածր է, քան սովորաբար օգտագործվում է կլինիկական պրակտիկայում [255], և փորձարկման կարճ տևողությունը (8 շաբաթ), ինչպես նաև լամոտրիջինի դանդաղ տիտրումը, որի պատճառով մասնակիցները վերջնական դոզան ստանում էին կարճ ժամանակահատվածում (մոտ երկու շաբաթ)) հավանաբար, հանգեցրել նրան, որ լամոտրիջինի ազդեցությունը թերագնահատվել է փորձարկումների մեծ մասում: Բացի դրանից, հետազոտություններից մեկում [249] Մոնտգոմերի-Ասբերգի Դեպրեսիայի դասակարգման սանդղակով գնահատելիս (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) լամոտրիջինը գերազանցում էր պլացեբոն, և դրանից հետո այս սանդղակով

գնահատված ախտանշանների փոփոխությունները օգտագործվել են սուր երկբևեռ դեպրեսիայի համար այլ դեղամիջոցների արդյունավետությունը ցուցադրելու համար: Վերջապես, լամոտրիջինի ավելացումը լիթիումին [253] գերազանցում էր լիթիումին պլացեբո ավելացնելու արդյունքները, ինչպես նաև երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար քվետիպինին պլացեբոյի ավելացման համեմատ լամոտրիջինի ավելացման առավելության միտում կար [252]: Հավանական է, որ այս օգտակար ազդեցությունները պայմանավորված են լամոտրիջինի անմիջական ազդեցությամբ և ոչ թե լամոտրիջինի և ուղեկցող դեղամիջոցների միջև ֆարմակոկինետիկ փոխազդեցությամբ: Ընդ որում, փորձարկման նախագծման խնդիրները՝ հատկապես այն փաստը, որ դոզայի տիտրման վեցշաբաթյա փուլը գրավել է 8 շաբաթյա փորձարկումների մեծ մասը, ամենայն հավանականությամբ, բացասաբար են ազդել արդյունավետության տվյալների վրա: Վերջապես, լամոտրիջինի կարճաժամկետ և երկարաժամկետ տանելիություն մեծ առավելություն է: Այս ամենով հանդերձ, մենք կարծում ենք, որ այս տվյալները արդարացնում են լամոտրիջինին առնվազն 2-րդ մակարդակի գնահատական վերագրելը սուր երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում:

Բացի երկբևեռ դեպրեսիայի համար 2-րդ մակարդակի վարկանիշից, լամոտրիջինը նաև արդյունավետություն է ցուցաբերել աջակցման թերապիայի համար, ինչպես նաև տանելիության պրոֆիլի գերազանց հատկություններ, ինչը թույլ է տալիս որակել նրան որպես երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման առաջնահերթ պրեպարատ:

ՆԿԱՐ 2. Լիթիումը և լամոտրիջինը որպես առաջնահերթ պրեպարատներ երկբևեռ և դեպրեսիայի համար. ապացույցների ամփոփում (Գունավոր նկարը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում)

3.3.1. Քայլ 2. Թերապիայի նախաձեռնում կամ օպտիմալացում 3 բուժման ռեժիմի պահպանման ստուգում

Բոլոր հիվանդների համար խորհուրդ է տրվում դեղորայքային բուժումը սկսել մեկ կամ մի քանի հասանելի առաջնահերթ դեղամիջոցներով: Սուր երկբևեռ դեպրեսիվ փուլում բուժման պրեպարատ կամ պրեպարատների ընտրությունը պետք է քննարկվի հիվանդի և նրան օգնող անձանց հետ (ըստ անհրաժեշտության), պետք է հաշվի առնվեն ներկայումս և նախկինում օգտագործված դեղերը և արձագանքը դրանց, անձնական նախապատվությունները, յուրաքանչյուր դեղամիջոցի անվտանգությունն ու տանելիությունը, ինչպես նաև կլինիկական առանձնահատկությունները, որոնք կարող են ազդել հիվանդության ելքի կանխատեսման վրա (տե՛ս «Կլինիկական առանձնահատկություններ, որոնք ուղղակիորեն օգնում են բուժման ընտրությանը»):

Առաջնահերթ դեղամիջոցներ

Քվետիպինը (մակարդակ 1) [241-243], լիթիումը (մակարդակ 2) [244-246], լամոտրիջինը (մակարդակ 2) [242, 247, 248] և լուրագիդոնը (մակարդակ 2) [249] հանձնարարվում են որպես բուժման առաջնահերթ տարբերակներ՝ որպես մոնոթերապիա արդյունավետության ապացույցներով:

Բացի դրանից, լուրագիդոնը (մակարդակ 1) [249, 250] և լամոտրիջինը (մակարդակ 2) [251, 252] առաջարկվում են որպես առաջնահերթ ադյունկտիվ թերապիա (Նկար 2): Թեև քվետիպինի և լիթիումի արդյունավետությունը չի գնահատվել սուր երկբևեռ դեպրեսիայի համար ադյունկտիվ բուժման տեսանկյունից, այս դեղամիջոցներից որևէ մեկի ընդունումը օպտիմալացնելու նպատակով բժիշկները կարող են կիրառել այս համադրությունը դեպրեսիվ փուլում գտնվող հիվանդների համար:

Մեր հիերարխիայում ուրվագծված են այն հանձնարարականները, թե առաջնահերթ պրեպարատներից որը պետք է առաջինը դիտարկվի: Մենք հանձնարարում ենք, որ հիերարխիայում առաջինը թվարկված պրեպարատները առաջինը փորձարկվեն՝ թվարկված հերթականությամբ, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ հատուկ պատճառներ չկան հիվանդին ավելի ցածր դիրքում գտնվող պրեպարատ նշանակելու համար, օրինակ՝ արձագանքման/չարձագանքման նախկին պատմությունը կամ կլինիկական առանձնահատկությունները (տե՛ս՝ Կլինիկական առանձնահատկություններ, որոնք ուղղակիորեն օգնում են բուժման ընտրությանը): Օրինակ, եթե հիվանդը գտնվում է սուր երկբևեռ դեպրեսիայի փուլում, չի ընդունում որևէ բուժում և չի բուժվել այս փուլի կապակցությամբ, ապա այդ հիվանդի բուժումը պետք է սկսել քվետիպաինով մոնոթերապիայից, եթե նախկինում քվետիպաինին չարձագանքելու կամ դրա հետ կապված տանելիության խնդիրներ չեն եղել: Այնուամենայնիվ, եթե հիվանդը նախկինում լիթիում է ընդունել և նրա մոտ սուր երկբևեռ դեպրեսիվ փուլ է սկսվել կամ նա չի արձագանքել լիթիումով մոնոթերապիային, ապա ավելի նպատակահարմար կարող են լինել լուրազիդոնի, լամոտրիջինի կամ քվետիպաինի ավելացումը կամ անցումը քվետիպաինով կամ լուրազիդոնով մոնոթերապիայի՝ հենց այս հերթականությամբ, հաշվի առնելով, որ լուրազիդոնով և լամոտրիջինով ադյունկտիվ թերապիաները արդյունավետ են եղել լիթիումին չարձագանքողների մոտ: Նմանապես, լիթիումի մոնոթերապիային չարձագանքողների դեպքում լրացուցիչ լամոտրիջինը կարող է մեկ այլ տարբերակ լինել:

Նախքան արդյունավետության բացակայության մասին եզրակացություն անելը բժիշկներին խորհուրդ է տրվում այս դեղամիջոցների պատշաճ դոզաներ ընտրել համապատասխան ժամանակահատվածի համար: Կլինիկական փորձարկումները ցույց են տվել, որ արդյունավետության հարցում տարբերություն չկա քվետիպաինի 300 մգ և 600 մգ օրական դոզաների միջև: Երկբևեռ դեպրեսիայի կլինիկական փորձարկումներում քվետիպաինի ավելի ցածր դոզաներ չեն ուսումնասիրվել: Հետևաբար, բժիշկներին խորհուրդ է տրվում դիտարկել քվետիպաինի համար 300 մգ/օր թիրախային դոզան: Լիթիումի դեպքում մենք առաջարկում ենք, որ շիճուկում լիթիումի մակարդակը պահպանվի 0,8-ից մինչև 1,2 մեկվ/լ սահմաններում, մինչդեռ լամոտրիջինի համար թիրախը պետք է լինի նվազագույնը 200 մգ/օր:

3.3.1. Քայլ 3. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխություն (առաջնահերթ այլընտրանքային միջոցներ)

Պարզվել է, որ երկբևեռ դեպրեսիայի համար նախատեսված մի քանի տարբեր դեղամիջոցների կիրառման դեպքում վաղ բարելավումը (2 շաբաթից հետո) ընդհանուր բարելավման ողջամիտ կանխատեսման հիմք է, մինչդեռ վաղ բարելավման բացակայությունը վստահաբար հակառակի մասին է վկայում [255]: Հաշվի առնելով լամոտրիջինի դեպքում անհրաժեշտ դանդաղ տիտրումը բուժման սկզբում, այն բացառություն է այս կանոնից: Չարձագանքելու դեպքում դոզան պետք է օպտիմալացվի, նախքան բուժման ռազմավարությունը կարգավորելը պետք է բացահայտվեն և լուծվեն ընդունման ռեժիմի խախտման հետ կապված խնդիրները (տե՛ս Գլուխ 2):

Երբ որոշվում է, թե արդյոք որևէ դեղամիջոց պետք է փոխվի կամ մեկ այլ առաջնահերթ դեղամիջոց պետք է ավելացվի, դրանցից յուրաքանչյուրի արդյունավետությունը պետք է գնահատվի ես բուժման բոլոր նպատակների համատեքստում: Հաճախ է պատահում, որ դեղամիջոցը կարող է ընտրվել մի քանի նպատակների համար: Օրինակ, լիթիումը կարող է ավելացվել սուր դեպրեսիայի դեպքում՝ նպատակ ունենալով նաև աջակցել հակամանիակալ պրոֆիլակտիկային: Նման դեպքերում, եթե լիթիումը առանձին հիվանդի մոտ անարդյունավետ է սուր երկբևեռ դեպրեսիայի համար, բայց երկարաժամկետ

օգտագործվում է նաև հակամանիակալ պրոֆիլակտիկայի նպատակով, ապա «լրացուցիչ» միջամտությունը պետք է լինի սուր երկբևեռ դեպրեսիայի հաջորդ թերապիան: Եթե, օրինակ, հակամանիակալ պրոֆիլակտիկան արդեն ամբողջությամբ ապահովվում է ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցի օգնությամբ, ապա նոր դեղամիջոցը կարող է փոխարինել լիթիումին փոխարկման ռազմավարության միջոցով: Որոշումների կայացման ժամանակ պետք է նաև ուշադրություն դարձվի համադրման պայմանների արդյունավետությանը, ինչպես նաև տանելիության խնդիրներին: Սկզբունքորեն, լրիվ համարժեքության դեպքում, միաժամանակ նշանակվող դեղերի քանակը սահմանափակելու համար փոխարինումը ավելացումից նախընտրելի է, բայց կլինիկական իրականությունն այն է, որ դեղամիջոցները կարող են օգտակար լինել հիվանդության որոշ, բայց ոչ բոլոր բաղադրիչների համար, և մի քանի դեղերի ողջամիտ կիրառումը ավելացման միջոցով հաճախ անհրաժեշտ է բուժման համար: Եթե հիվանդը դեպրեսիվ փուլում է, բայց արդեն ստանում են համապատասխան դոզայով հակադեպրեսանտ, պետք է շատ զգույշ լինել հակադեպրեսանտի դասի դադարեցմանը կամ փոխարինմանը, եթե ակնհայտ օգուտներ չկան դեպրեսիվ փուլերի ծանրության կամ հաճախականության նվազեցման հարցում: Դեղորայքի փոխարկումը պետք է կատարվի աստիճանաբար ու սահուն մեկը մյուսով փոխարինելով, եթե կտրուկ դադարեցման բժշկական անհրաժեշտություն չկա [257]:

Նախքան երկրորդ հերթի տարբերակները որպես հավելյալ կամ փոխարկող ռազմավարություն դիտարկելը առաջնահերթ բոլոր տարբերակները պետք է փորձարկվեն ողջամիտ դոզաներով՝ համապատասխան ժամանակի ընթացքում:

3.3.1. Քայլ 4. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխություն (երկրորդ հերթի պրեպարատներ)

Երկրորդ հերթ

Այն հիվանդների մոտ, ովքեր անբավարար են արձագանքում առաջնահերթ դեղամիջոցներին, որպես երկրորդ հերթի տարբերակ ներառված է դիվալպրոքսոլ մոնոթերապիան (մակարդակ 2) [242, 258]:

Նաև հակադեպրեսանտներով ադյունկտիվ թերապիայի կիրառումը (սերոտոնինի հետզավթման ընտրողական ինհիբիտորներ (ՍՀԸԻ) կամ բուպրոպիոն) լիթիումի/դիվալպրոքսի կամ ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցի հետ կարող է դիտարկվել որպես երկրորդ հերթի լրացուցիչ թերապիա: Չնայած որոշ առանձին հետազոտություններ չկարողացան ցույց տալ հակադեպրեսանտներով ադյունկտիվ թերապիայի արդյունավետությունը, վերջին մետա-վերլուծությունը (1-ին մակարդակ), թեև փոքր չափով, բայց հիմնավորում է այն [259]:

Սա հակադեպրեսանտների վերաբերյալ որոշումների կայացման առանցքային ասպեկտ է, քանի որ պատմականորեն մեծ ուշադրություն է դարձվել մանիակալ փոխարկման կամ փուլերի արագ հերթագայման ռիսկի վրա՝ համեմատաբար թույլ արդյունավետության տվյալների թերազնահատմամբ: Այս նոր գնահատականը, որն արտահայտված է վերոնշյալ մետա-վերլուծության շրջանակներում փոքր օգուտի արձանագրմամբ, հանգեցրել է ԱՏԽԲԿՏ-ի վերջին ուղեցույցի փոփոխությանը, որը ՍՀԸԻ/բուպրոպիոն հակադեպրեսանտների ավելացումը հանձնարարում է որպես առաջնահերթ թերապիա: Համաձայն ԵԽՄԸ Հակադեպրեսանտների գծով աշխատանքային խմբի (Antidepressant Task Force) հանձնարարականների²⁶⁰, կատարյալ կլինի խուսափել հակադեպրեսանտներից կամ անհրաժեշտության դեպքում զգուշորեն կիրառել դրանք այն հիվանդների համար, որոնց անամնեզում առկա է հակադեպրեսանտներով պայմանավորված մանիա կամ հիպոմանիա, ընթացիկ կամ գերակշռող խառը ախտանշաններ կամ վերջերս դրսևորված փուլերի արագ հերթագայում: Հիվանդները և

խնամողները (համապատասխանաբար) պետք է իրազեկվեն աֆեկտիվ փոխարկման կամ փուլերի արագ փոխարկման վաղ նախազգուշացնող ախտանշանների վերաբերյալ, և հակադեպրեսանտների ընդունումը պետք է դադարեցվի դրանց ի հայտ գալուն պես: Հակադեպրեսանտներով մոնոթերապիա ՉԻ կարելի օգտագործել եխ՝ դեպրեսիայի բուժման համար:

ԷԿԹ (մակարդակ 3) նույնպես երկրորդ հերթի թերապիա է, և այն պետք է դիտարկվի հատկապես բուժմանը դժվար ենթարկվող հիվանդների և այն հիվանդների համար, որոնց դեպքում բուժմանը արագ արձագանք է անհրաժեշտ: Դրանց թվում են ինքնասպանության անմիջական ռիսկով, կատատոնիայով կամ փսիխոտիկ դեպրեսիայով տառապողները, և/կամ այն դեպքերը, երբ արագ արձագանքը անհրաժեշտ է բժշկական կայունացման համար:

Ինչու՞ են արմոդաֆինիլը և մոդանիֆինը երրորդ հերթի թերապիաներ
երկբևեռ I դեպրեսիայի դեպքում

Արմոդաֆինիլով աղյուսկտիվ թերապիան գնահատվել է երեք կրկնակի կույր, ռանդոմիզացված, վերահսկվող փորձարկումներում: Դրանցից մեկի արդյունքները դրական էին [270], բայց մյուս երկու հետազոտություններում արդյունավետության հիմնական չափանիշի տեսանկյունից հնարավոր չեղավ այն տարբերակել պլացեբոյից [286, 587], թեև փորձարկումներից մեկում արդյունքները դրական էին ըստ մի քանի երկրորդական չափանիշների [288]: Ավելին, չորրորդ փորձարկման ժամանակ, ըստ որոշ երկրորդական չափանիշների արդյունքների արդյունավետության, հանձնարարական է տրվել [289]: Հետևաբար, թեև երկու փորձարկումները բացասական էին արդյունավետության հիմնական չափանիշի առումով, մեկ դրական փորձարկման և երկու փորձարկումներում որոշ երկրորդական դրական արդյունքների հիման վրա դրան վերագրվել է արդյունավետության 4-րդ մակարդակ (փորձագիտական կարծիքի հիման վրա), և այն հանձնարարվել է որպես երրորդ հերթի միջոց:

Չնայած մոդաֆինիլը արդյունավետություն է ցուցաբերել միակ փորձարկումում [269], արմոդաֆինիլի երեք բացասական փորձարկումներ լույսի ներքո այն նույնպես հանձնարարվել է որպես երրորդ հերթի թերապիա:

ՆԿԱՐ 3. Արմոդաֆինիլը և մոդաֆինիլը որպես երրորդ հերթի պրեպարատներ երկբևեռ I դեպրեսիայի համար. ապացույցների ամփոփում (Գունավոր նկարը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում)

Տվյալները հիմնավորում են ԷԿԹ արդյունավետությունը կարճ իմպուլսներով աջ միակողմանի տեղադրման դեպքում, թեև երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում միակողմանի կամ երկկողմանի տեղադրման մասին որոշումը հիմնավորող բավարար տվյալներ չկան: ²⁶¹ Երկրորդ հերթի լրացուցիչ տարբերակները ներառում են կարիպրազինը, որի արդյունավետությունը ցույց է տրված մի մեծ ՌԿՀ [262], մի անհաջող ՌԿՀ համահավաք վերլուծության և մի դրական ՌԿՀ [263] (մակարդակ 2) միջոցով, չնայած դրա կիրառումը հիմնավորող ավելի քիչ կլինիկական փորձ կա:

Օլանզապին-ֆլուքսետին համադրությունը (մակարդակ 2) [264, 265] արդյունավետ է և նույնպես առաջարկվում է որպես երկրորդ հերթի տարբերակ:

Մանիակալ փուլերի բուժմանը մոտեցման նման, առաջին և երկրորդ հերթի մի քանի դեղամիջոցներ և համադրություններ պետք է փորձարկվեն նախքան 5-րդ քայլում երրորդ հերթի պրեպարատների կիրառումը:

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 15. Երկբևեռ I սուր դեպրեսիայի համար գնահատված լրացուցիչ պրեպարատներ

	Պրեպարատ	Ապացույցների հավաստիության մակարդակ
Երրորդ հերթ	Արիպիպրազոլ (ադյ.)	Մակարդակ 4
	Արմոդաֆինիլ (ադյ.)	Մակարդակ 4
	Ասենապին (ադյ.)	Մակարդակ 4
	Կարբամազեպին)	Մակարդակ 2
	Էկոսապենտանոկաթթու (ԷՊԹ) (ադյ.)	Մակարդակ 2
	Կետամին (IV) (ադյ.)	Մակարդակ 3
	Լուսային թերապիա+/-քնից ընդհանուր զրկում (ադյ.)	Մակարդակ 3
	Լևոթիրոքսին (ադյ.)	Մակարդակ 3
	Մոդաֆինիլ (ադյ.)	Մակարդակ 2
	N-ացետիլցիստեին (ադյ.)	Մակարդակ 3
	Օլանզապին	Մակարդակ 1
	Պրամիպեքսոլ (ադյ.)	Մակարդակ 3
	Ռիթմիկ տրանսկրանիալ մագնիսական խթանում (nSMH) (ադյ.)	Մակարդակ 2
	ՄՆ-ՅԶԻ/ՄԱՕԻ (ադյ.)	Մակարդակ 2
	Հակադեպրեսանտներով	
	մոնոթերապիա	Մակարդակ 2 բացասական
	Արիպիպրազոլ	Մակարդակ 1 բացասական
	Լամոտրիջին+ֆոլաթթու	Մակարդակ 2 բացասական
	Միֆեպրիստոն (ադյ.)	Մակարդակ 2 բացասական
Չի հանձնարարվում		

Ադյ. –ադյունկտիվ, ՄԱՕԻ – մոնոամին օքսիդազայի ինհիբիտոր, ՄՆ-ՅԶԻ – սերոտոնինի և նորեպինեֆրինի հետզավթման ինհիբիտոր

3.3.1. Քայլ 5. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխություն (երրորդ հերթի պրեպարատներ)

Երրորդ հերթ

Երրորդ հերթի տարբերակները թվարկված են 15-րդ Աղյուսակում՝ այբբենական կարգով: Այն հիվանդների համար, ովքեր չեն արձագանքում առաջին և երկրորդ հերթի տարբեր դեղամիջոցներին, երրորդ հերթի տարբերակները ներառում են կարբամազեպինով (մակարդակ 2) [242] կամ օլանզապինով (մակարդակ 1) [242] մոնոթերապիա:

Պրեպարատները, որոնք կարող են օգտագործվել լրացուցիչ, ներառում են արիպիպրազոլը (մակարդակ 4) [266, 267], արմոդաֆինիլը (մակարդակ 4) [268, 269] (Նկար 3), ասենապինը (մակարդակ 4) , լևոտիրոքսինը (մակարդակ 3) [271, 272], մոդաֆինիլը (մակարդակ 2) [282] (Նկար 3) և պրամիպեքսոլը (մակարդակ 3) [273, 274]: Բացի դեղորայքից, ձախ կամ աջ դորսոլատերալ նախաֆրոնտալ կեղևին ուղված nSMH (մակարդակ 3) [275] նույնպես կարող է կիրառվել: Հակադեպրեսանտների այլ դասերը, ինչպիսիք են սերոտոնին-նորեպինեֆրինի հետզավթման ինհիբիտորները [ՄՆ-ՅԶԻ] և մոնոամին օքսիդազի ինհիբիտորները [ՄԱՕԻ] կարող են կիրառվել լրացուցիչ, սակայն նման իրավիճակներում բժիշկները պետք է համապատասխան հակամանիակալ պրոֆիլակտիկա ապահովեն, քանի որ ՄՆ-ՅԶԻ և ՄԱՕԻ այլ հակադեպրեսանտների համեմատ մանիակալ փոխարկում և աֆեկտիվ ապակայունացում առաջացնելու ավելի բարձր հակում ունեն (մակարդակ 2) [276-278]:

Օժանդակ բուժումները, ինչպիսիք են օժանդակ էկոսապենտանոկաթթու (ԷՊԹ) (մակարդակ 2) [169, 27, 280], N-ացետիլցիստեինը (մակարդակ 3) [281] և լուսային

թերապիան (մակարդակ 3) [282], ներառյալ ցերեկը կիրառվող պայծառ լույսը (մակարդակ 3) [283], նույնպես առաջարկվում են որպես բուժման երրորդ հերթի տարբերակ՝ այլ դեղամիջոցների հետ միասին օգտագործելու համար: Լուսային թերապիան՝ քնից ամբողջովին զրկելու հետ միասին, կարող է լրացուցիչ օգուտ տալ (մակարդակ 2), թեև այս տեխնիկայի հետ կապված կլինիկական փորձը քիչ է: Չնայած մի քանի փոքր հետազոտություններից ստացված ապացույցներ կան, որ ներերակային կետամինը (մակարդակ 3) [284] շատ արդյունավետ և արագ գործող հակադեպրեսանտ է, դրա ինվազիվ բնույթի, կարճ տևող ազդեցության և երկարաժամկետ անվտանգության վերաբերյալ տվյալների բացակայության պատճառով այն դասակարգվել է որպես երրորդ հերթի թերապիա՝ հանձնարարականներով, որ այն վերապահված է ծանր ախտանիշներով կամ ինքնասպանության նշանակալի գաղափարներով հիվանդների համար, որոնց դեպքում այլ թերապիաները անհաջող են եղել: Կլինիկական իրավիճակներում, երբ առաջնահերթությունը տրվում է բուժման արագ արձագանքելուն, կետամինը կարող է բուժման հերթականության մեջ ավելի վաղ դիտարկվել, թեև բժիշկները պետք է տեղյակ լինեն, որ արդյունավետության վերաբերյալ տվյալները սահմանափակ են, և ազդեցությունը, ամենայն հավանականությամբ, երկար չի տևում: Ավելին, կան մանիակալ փոխարկումների մասին հաղորդումներ, սակայն կլինիկական փորձարկումների տվյալները որևէ հաստատող ապացույց չեն տրամադրել [284]: Բացի դրանից, բժիշկները պետք է տեղյակ լինեն կետամինի հնարավոր չարաչափման, հատկապես՝ կենցաղային իրավիճակներում օգտագործման մասին [285]:

3.3.2. Սուր երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում բուժման համար չհանձնարարվող պրեպարատներ

Եսլ դեպրեսիայով տառապող հիվանդների դեպքում հակադեպրեսանտները չպետք է օգտագործվեն որպես մոնոթերապիա, քանի որ առկա փորձարկումները չեն հաստատում դրանց արդյունավետությունը, և աֆեկտիվ փոխարկման առումով մտահոգություններ կան դրանց անվտանգության վերաբերյալ (մակարդակ 2 բացասական) [260, 289-291]:

Երկբևեռ դեպրեսիայի երկու փորձարկումներում արիպիպրազոլով մոնոթերապիան չհաջողվեց տարբերակել պլացեբոյից [292]: Չնայած համախմբված վերլուծության արդյունքում արձանագրվեց [293], որ Մոնտգոմերի-Ասբերգի դեպրեսիայի գնահատման սանդղակի (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale MADRS) համաձայն միջին տարբերությունը ընդամենը 1.12 միավոր է, ինչը կլինիկապես նշանակալի չէ և, հետևաբար, այն չի հանձնարարվում (1-ին մակարդակ բացասական): Չի պրասիդոնով մոնոթերապիան կամ ադյունկտիվ թերապիան (1 մակարդակ բացասական) [242, 294], լամոտրիջինը՝ ֆոլաթթվի հետ համատեղ (2-րդ մակարդակ բացասական) [251] և միֆեպրիստոնը (ադյունկտիվ) (2 բացասական) [295] նույնպես չեն հանձնարարվում հակադեպրեսանտների արդյունավետության բացակայության պատճառով (Ադյունակ 15):

3.3.3. Ոչ մի որոշակի հանձնարարական/ լրացուցիչ ուսումնասիրություն պահանջող պրեպարատներ

Բավարար տվյալներ չկան ասպիրինի (ադյունկտիվ) (3-րդ մակարդակ բացասական) [296], ցելեբրեքսիբի (ադյունկտիվ) (մակարդակ 3 բացասական) [297], գաբապենտինի (մոնոթերապիա) (մակարդակ 3 բացասական) [298], լեիտերասիտամի (ադյունկտիվ) (մակարդակ 3 բացասական) [299], լիտեթսամֆետամինի (ադյունկտիվ) (մակարդակ 3 բացասական) [300], մեմանտինի (ադյունկտիվ) (մակարդակ 3) [301], պիոգլիտազոնի (ադյունկտիվ) (մակարդակ 3) [302, 303], ռիլուզոլի (4-րդ մակարդակ բացասական) [304] և ռիսպերիդոնի (ադյունկտիվ) (մակարդակ 3) [305] օգտագործման վերաբերյալ

հանձնարարական տալու համար: Թեև 6-րդ շաբաթվա ընթացքում պրեզնտացիոնով աղյուսկտիվ թերապիան տարբերակվել է պլացեբոյից, 8-ից մինչև 12-րդ շաբաթն ընկած ժամանակահատվածում երկու խմբերի միջև դեպրեսիվ ախտանշանների նշանակալի տարբերություն չի եղել (մակարդակ 2) [306]:

3.3.4. Կլինիկական առանձնահատկություններ, որոնք օգնում են ուղղորդել բուժման ընտրությունը

Սահմանափակ տվյալներ կան երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում բուժմանն արձագանքման ցուցանիշների վերաբերյալ: Այնուամենայնիվ, դեպրեսիվ փուլի կլինիկական առանձնահատկությունները, ինչպես նաև ԱՎՁ-5 հատկորոշիչները, կարող են օգնել բժիշկներին ընտրություն անել հանձնարարվող բուժման տարբերակներից:

Արագ արձագանքման անհրաժեշտություն

Առաջարկվող առաջնահերթ տարբերակներից քվեթիապինը և լուրագիդոնը տարբերակվել են պլացեբոյից արդեն 1-ին շաբաթվա ընթացքում [249, 307, 308]: Այսպիսով, այս դեղամիջոցները կարող են նախընտրելի լինել, երբ արագ արձագանք է պահանջվում, օրինակ, այն հիվանդների համար, որոնց մոտ բարձր է ինքնասպանության ռիսկը կամ առկա են բժշկական բարդություններ, ներառյալ ջրազրկումը: Թեև ԷԿԹ-ն առաջարկվում է որպես երկրորդ հերթի տարբերակ, այն կարող է օգտագործվել նաև ավելի վաղ, երբ արագ արձագանքումը հրամայական է: Երկրորդ հերթի տարբերակները, ինչպիսիք են կարիպրազինը և օլանզապին-ֆլուքսետինը, նույնպես տարբերակվել են պլացեբոյից արդեն 1-ին շաբաթում և նույնպես կարող են դիտարկվել, երբ արագ արձագանքը ցանկալի է, բայց դա պետք է գնահատվի հնարավոր կողմնակի ազդեցությունների տեսանկյունից: Մաշկային ցաների, Սթիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշի և տոքսիկոէպիդերմալ նեկրոլիզի ռիսկի հետ կապված լամոտրիջինի ընդունումը ավելի դանդաղ տիտրացիա է պահանջում, և, հետևաբար, իդեալական չէ արագ արձագանք պահանջող հիվանդների համար: Լամոտրիջինը, սակայն, լավ է տարվում, և կան որոշ ապացույցներ, որ դրա արդյունավետությունը կարող է ավելի արտահայտված լինել դեպրեսիվ կոգնիտիվ երևույթներ և հոգեշարժական արգելակվածություն ունեցող հիվանդների մոտ [309]:

Արձագանքը նախկին բուժմանը

Աղյուսկտիվ հակադեպրեսանտների օգտագործումը կարող է տեղին լինել նրանց մոտ, ովքեր նախկինում արձագանքել են հակադեպրեսանտին, եթե անամնեզում բուժումով պայմանավորված փոխարկում չկա [310]:

Տազնապալին դիսթրես

Տազնապալին ախտանշանները հաճախ դրսևորվում են դեպրեսիվ փուլի ժամանակ և ավելի համառ դեպրեսիվ ախտանշանների [311] ու ինքնասպանության մտքերի ձևավորման կանխատեսման հիմք են հանդիսանում [312]: Երկու կրկնակի կույր ՌԿՅ-ների համախմբված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ երկբևեռ դեպրեսիայի հետ միասին ի հայտ եկող տազնապալին ախտանշանները մեղմելու տեսակետից քվեթիապինը ավելի արդյունավետ է, քան պլացեբոն [313], ինչպես նաև արդյունավետ է օլանզապին-ֆլուքսետին համադրությունը [314]: Մի հետահայաց վերլուծության արդյունքների համաձայն՝ խառը ախտանշանների ու տազնապալին դրսևորմամբ մեծ դեպրեսիվ խանգարում ունեցող հիվանդների մոտ լուրագիդոնն արդյունավետ է եղել ինչպես դեպրեսիվ, այնպես էլ տազնապալին ախտանշանները մեղմելու

համար [315]: Դիվալարոտքսի, ռիսպերիդոնի և լամոտրիջինի անֆսիոլիտիկ ազդեցությունները սահմանափակ են եղել [199, 316]:

խառը ախտանշաններ

Երկբևեռ դեպրեսիայով շատ հիվանդների մոտ դրսևորվում են նաև առնվազն սուբսինդրոմալ հիպոմանիայի կամ մանիայի ախտանշաններ, և այս դրսևորումը ուղեկցվում է ավելի ծանր դեպրեսիվ ախտանշաններով, ինչպես նաև հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման և սրտանոթային հիվանդությունների ավելի բարձր մակարդակով [317]: Այս հիվանդներից շատերի համար անհրաժեշտ է ախտանշաններին ուղղված, համարժեք համադրված թերապիա [318]: Համախմբված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ատիպիկ հակաֆսիխոտիկ դեղերը դասային ազդեցություն ունեն երկբևեռ դեպրեսիայի խառը դրսևորումները մեղմելու համար, ընդ որում՝ օլանզապին-ֆլուքսետին համադրությունը, ասենապինը և լուրազիդոնը բոլորն էլ արդյունավետ են [319]: Բացի դրանից, ցույց է տրվել, որ լուրազիդոնը արդյունավետ է խառը ախտանշաններով մեծ դեպրեսիվ խանգարման ինչպես դեպրեսիվ, այնպես էլ հիպոմանիկ ախտանշանների բուժման համար [320]: ԵԽՄԸ Աշխատանքային խումբը հանձնարարում է խուսափել հակադեպրեսանտներից խառը հատկանշաններով հիվանդների դեպքում [260], և ԱՏԽԲԿՑ/ ԵԽՄԸ խումբը համաձայնում է այս հանձնարարականի հետ:

Մելանխոլիկ ախտանշաններ

Ոչ մի հատուկ ուսումնասիրության ընթացքում մելանխոլիկ ախտանշանները չեն գնահատվել պրոգնոստիկ ունակության տեսանկյունից: Այնուամենայնիվ, կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ ԷԿԹ-ն շատ արդյունավետ է այս խմբի համար:

Ատիպիկ ախտանշաններ

Որոշ ապացույցներ կան աներգիկ երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ տրանսիցիայորմինի արդյունավետության վերաբերյալ [321]: Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով պոտենցիալ մանիակալ փոխարկման վտանգը, այս դեղամիջոցը պետք է օգտագործվի միայն լիթիումի կամ դիվալարոտքսի կամ ատիպիկ հակաֆսիխոտիկ դեղամիջոցի հետ համատեղ: Բժիշկները նաև պետք է հաշվի առնեն սննդի և այլ դեղամիջոցների հետ այս պրեպարատի փոխազդեցությամբ պայմանավորված կողմնակի երևույթները:

Փսիխոտիկ ախտանշաններ (աֆեկտին համահունչ կամ ոչ համահունչ)

Ստացիոնար հիվանդների մինչև 20%-ը սուր երկբևեռ դեպրեսիվ փուլի համատեքստում փսիխոզ է ունենում [322]: Տարբեր դեղամիջոցների հարաբերական արդյունավետությունը հիվանդության այս փուլում՝ այս ախտանշանների բուժման համար, չի ուսումնասիրվել, թեև կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ ԷԿԹ-ն և հակաֆսիխոտիկ դեղերը շատ արդյունավետ են այս խմբի համար:

Փուլերի արագ փոխարկում

Ինչպես նկարագրված է 3-րդ Բաժնում, փուլերի արագ փոխարկումը կարող է կապված լինել հիպոթիրեոզի, հակադեպրեսանտների և հոգեակտիվ նյութերի չարաշահման հետ: Այդ պատճառով վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի գնահատումը և

հակադեպրեսանտների, կախվածություն առաջացնող դեղերի, խթանիչների և այլ հոգեմետ միջոցների դադարեցումը պարտադիր է: Քանի որ չկա որևէ ապացույց, որը կհիմնավորի սուր դեպրեսիայի բուժման համար որևէ որոշակի պրեպարատի կիրառումը փուլերի արագ փոխարկման դեպքում, համապատասխան դեղորայքային բուժումը պետք է ընտրվի սուր և աջակցման փուլերում արդյունավետության վրա հիմնվելով: Լիթիումը, դիվալպրոնքսը, օլանզապինը և քվեթիապինը այս հիվանդների համար, ըստ երևույթին, համեմատելի աջակցման արդյունավետություն ունեն [219]: Դրան հակառակ ցույց է տրվել, որ փուլերի արագ փոխարկումով եխ՝ տառապող հիվանդների համար աջակցման թերապիայի առումով լամոտրիջինը չի տարբերվում պլացեբոյից [323]: Հակադեպրեսանտներ չեն հանձնարարվում, քանի որ ցույց է տրվել, որ դրանք ապակայունացնում են հիվանդներին՝ նույնիսկ նորմոթիմիկների միաժամանակյա օգտագործման դեպքում [324]:

Սեզոնային օրինաչափություն

Թեև որոշ հիվանդների մոտ կարող է սեզոնային օրինաչափություն դիտվել, սեզոնային տատանումներին եխ մանիայի կամ դեպրեսիայի փուլերի հետևելու օրինաչափությանը վերաբերող կանադական տվյալները տարբեր են [222]: Սեզոնային օրինաչափությամբ մանիակալ փուլեր դրսևորող հիվանդների մոտ որևէ պրեպարատի դիտված գերակայության վերաբերյալ որևէ ապացույց չկա:

Գլուխ 4. ՊԱՅՊԱՆՈՂԱԿԱՆ ԹԵՐԱՊԻԱ ԵՐԿԲԵՎԵՌ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ՀԱՄԱՐ

4.1. Երկարաժամկետ ռազմավարությունների անհրաժեշտություն

Եւ-ով տառապող գրեթե բոլոր անհատներին պահպանողական թերապիա է անհրաժեշտ՝ հետագա փուլերը կանխելու, մնացորդային ախտանշանները նվազեցնելու և ֆունկցիոնալությունն ու կյանքի որակը վերականգնելու համար: Ավելանում է այն ապացույցների քանակը, որոնք ցույց են տալիս, որ հիվանդների մի ենթախմբի համար Եւ-ը կարող է լինել նեյրոպրոգրեսիվ հիվանդություն, որի դեպքում ռեցիդիվներին բնորոշ են ուղեղի գորշ և սպիտակ նյութի ծավալների կրճատումը, կոգնիտիվ խանգարումների ծանրացումը, միջփուլային վերականգնման ժամանակահատվածների կրճատումը և ֆունկցիոնալության նվազումը, ռեցիդիվների ավելի մեծ հաճախականությունը և ծանրությունը, ինչպես նաև դեղորայքային և հոգեթերապևտիկ բուժմանն արձագանքելու նվազ արագությունը [325]: Հետևաբար, կարևոր է, որ համապարփակ բուժումը սկսվի հենց առաջին փուլից հետո [63]: Ցույց է տրվել, որ արդյունավետ աջակցող բուժումը հիվանդության վաղ շրջանում կանխում է կոգնիտիվ խանգարումը և պահպանում ուղեղի ճկունությունը՝ հատկապես նրանց մոտ, որոնց մոտ փուլեր չեն դրսևորվում [326, 327], և, հետևաբար, թույլ է տալիս հիվանդության ավելի բարենպաստ ելք կանխատեսել և նվազագույնի հասցնել հիվանդության զարգացումը [328]: Կան նախնական տվյալներ, որոնք հուշում են, որ առաջին փուլից հետո լիթիումը և՛ ծավալային, և՛ կոգնիտիվ արդյունքների առումով կարող է գերազանցել քվեթիապինին [329, 330]:

Բուժման դեպքում հիվանդների 19%-25%-ի մոտ է ամեն տարի ռեցիդիվ արձանագրվում՝ պլացեբո ընդունած 23%-40%-ի հետ համեմատած [331]: Ռեցիդիվների համար ռիսկի գործոններ են հանդիսանում մեկնարկային փուլի ավելի երիտասարդ տարիքը [332], փսիխոտիկ առանձնահատկությունները [212], արագ փոխարկումները [331], ավելի մեծաքանակ (և ավելի հաճախ դրսևորվող) նախորդ փուլերը [333], ուղեկցող տագնապը [334] և հոգեակտիվ նյութերի օգտագործմամբ պայմանավորված ուղեկցող խանգարումները [335]: Մշտական ենթաշեմային ախտանշանները նույնպես մեծացնում են հետագա աֆեկտիվ փուլերի ռիսկը [334, 336, 337], և, հետևաբար, մնացորդային ախտանշանների առկայությունը պետք է լինի բուժման հետագա օպտիմալացման անհրաժեշտության ցուցանիշ: Հոգեւոցիալական աջակցության առկայությունը և սթրեսի ցածր մակարդակը նույնպես կանխում են ռեցիդիվները [337, 338]:

ԱՐՅՈՒՄԱԿ 16. Դեղաբանական բուժման ռեժիմը մասամբ պահպանելու կամ չպահպանելու ռիսկի գործոնները

Սոցիալ-դեմոգրաֆիկ	Արական սեռ, երիտասարդ տարիք, կրթության ցածր մակարդակ, չամուսնացած
Հոգեբանական	Ինքնաքննադատության ցածր մակարդակ, հիվանդության գիտակցման բացակայություն, բացասական վերաբերմունք բուժմանը, կողմնակի երևույթների վախ, բացասական վերաբերմունք դեղերին, կյանքից ընդհանուր անբավարարվածություն, ցածր կոգնիտիվ ֆունկցիոնալություն
Ուղեկցող խանգարումներ	Ալկոհոլի և մարիխուանայի օգտագործում, օբսեսիվ-կոմպուլսիվ խանգարում
Սոցիալական	Սոցիալական ակտիվության բացակայություն, աշխատանքային գործունեության խանգարում
Ժամանակագրական	Առաջին դրսևորման վաղ տարիք, ընթացիկ ստացիոնար բուժում, հոսպիտալացում կամ ինքնասպանության փորձ վերջին 12 ամսվա ընթացքում

Հիվանդության բնութագրերը	Խառը փուլեր, փուլերի արագ փոխարկում, զառանցանք ու հայյուցինացիաներ, հիվանդության ծանր ընթացք, ԵՄՍ ախտորոշում, փուլերի մեծ քանակ
Բուժման առնչվող գործոններ	Դեղերի կողմնակի երևույթներ, դեղի չնչին արդյունավետություն, հակադեպրեսանտների օգտագործում, դեղի ցածր դոզաներ

4.2. Բուժման ռեժիմի պահպանում

Հիվանդության և բուժման վերաբերյալ բժշկի ու հիվանդի տեսակետների համապատասխանությունը կարևոր ու որոշիչ դեր է խաղում բուժման ռեժիմի պահպանման հարցում [339] և ամրացնում է բուժմանը համագործակցային մոտեցման անհրաժեշտության գիտակցումը [340]: Ռեժիմի պահպանման ու դրա նկատմամբ վերաբերմունքի մասին բարյացակամորեն հետաքրքրվելը, իսկ ոչ հետևողական պահպանման դեպքում բացատրական աշխատանք տանելը բուժման կարևոր մասեր են [341], քանի որ հիվանդների մինչև 50% չի ընդունում իրեն նշանակված դեղերը [342-344]: Բուժման ռեժիմը չպահպանելու փաստը չպարզելու հետևանքով բժիշկը կարող է եզրակացնել, որ հիվանդը չի արձագանքում բուժմանը, ինչն իր հերթին կարող է հանգեցնել դոզայի անհարկի ավելացմանը (ինչը հատկապես խնդրահարույց է նեղ թերապևտիկ ինդեքսով դեղերի դեպքում), դեղերը փոխելուն կամ ադյունկտիվ դեղամիջոցների նշանակմանը [341]: Բուժման դադարեցումը կարող է արագացնել ռեցիդիվի առաջացումը: Լիթիումը դադարեցնող հիվանդների 50%-90%-ի մոտ ռեցիդիվ է դիտվում 3-5 ամսվա ընթացքում [345, 346], ընդ որում լիթիումի արագ դադարեցումը ռեցիդիվի ավելի մեծ ռիսկ է պարունակում, քան աստիճանական դադարեցումը [347]: Այլ նորմթիմիկների դադարեցումը նույնպես ռեցիդիվի կանխատեսման հիմք կարող է հանդիսանալ [348, 349]: Հոսպիտալացման, ինքնասպանության, աշխատունակության կորստի ռիսկը նույնպես մեծանում է բուժման ռեժիմը չպահպանելու կամ դեղերի ընդունումը դադարեցնելու դեպքում [350-352]: Բուժման ռեժիմը չպահպանելու կամ դեղերի ընդունումը դադարեցնելու առնչությամբ հիվանդի, խանգարման և բուժման հետ կապված ռիսկի մի շարք գործոններ նշված են 16-րդ Աղյուսակում [353]:

Մետավերլուծությունները ցույց են տալիս, որ բուժմանը հիվանդներին մասնակից դարձնելուն ուղղված միջամտությունները կարող են ավելի քան կրկնապատկել բուժման ռեժիմի պահպանումը՝ սովորական բուժում ստացող կամ այլ հսկիչ խմբերում ընդգրկված հիվանդների համեմատ [354]: Հատկապես դեղերի ընդունման ռեժիմի պահպանման վրա կենտրոնացած հոգեբանական կրթության կարճատև միջոցառումները կարող են ընդգրկվել կլինիկական պրակտիկայի մեջ [354]: Ռեժիմի խախտման անհատական ռիսկի գործոնները կարգավորելու ու դեղային թերապիայի ընդունելիությունը օպտիմալացնելու նպատակով ճկուն ու համագործակցային մասնակցություն է առաջարկվում կիրառել [353, 355-357]:

4.3. Աջակցության թերապիայի հոգեսոցիալական միջամտություններ

Չնայած դեղորայքային բուժումը ԵՄՍ դեպքում աջակցության թերապիայի հիմքն է, այն հաճախ անբավարար է ռեցիդիվը կանխելու համար: Վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում մի քանի վերահսկվող փորձարկումների ժամանակ ուսումնասիրվել է ադյունկտիվ հոգեսոցիալական թերապիաների արդյունավետությունը ռեցիդիվների նվազեցման գործում: Միջին հաշվով, ադյունկտիվ հոգեսոցիալական թերապիան նվազեցնում է ռեցիդիվների դեպքերը մոտ 15%-ով: Հետևաբար, ադյունկտիվ հոգեսոցիալական միջամտությունները ԵՄՍ վարման կարևոր բաղադրիչ են և պետք է առաջարկվեն բոլոր հիվանդներին:

Ինչպես ավելի մանրամասն նկարագրված է 2-րդ Գլխում, հոգեբանական կրթությունը միակ առաջնահերթ հոգետոցիալական միջամտությունն է աջակցության փուլի ընթացքում (մակարդակ 1), որը պետք է առաջարկվի բոլոր հիվանդներին: Լրացուցիչ երկրորդ հերթի տարբերակները, ինչպիսիք են ԿՎԹ (մակարդակ 2) և ԸԿԹ (մակարդակ 2), ինչպես նաև երրորդ հերթի տարբերակները, ինչպիսիք են ՄԱՍՌԹ (մակարդակ 2) և նմանատիպ խնդիրներ ունեցողների աջակցությունը (մակարդակ 2) պետք է առաջարկվեն՝ հաշվի առնելով հիվանդի անհատական ուժեղ կողմերը և կարիքները:

4.5. Որպես աջակցության թերապիա կիրառվող դեղաբանական պրեպարատների արդյունավետության գնահատականները. բնականարագրական (naturalistic) և կոհորտային հետազոտությունների կարևորությունը

Այս ուղեցույցի հանձնարարականների հիմքում ընկած են ՌՎՀ-ից ստացված ապացույցները: Այնուամենայնիվ, ՌՎՀ-երը կլինիկապես օգտակար տեղեկատվության միակ աղբյուրը չեն՝ հատկապես աջակցության թերապիայի գնահատման ժամանակ: ՌՎՀ-երը ենթադրում են հետագա վերհսկողության համեմատաբար կարճ ժամկետներ, մինչդեռ որոշ հիվանդների համար աջակցության թերապիան կարող է տասնամյակներ տևել: Ավելին, հաճախ նոր դեղամիջոցները գնահատվում են պոտենցված դիզայնով փորձարկումներում (ներառելով միայն սուր փուլում փորձարկվող դեղամիջոցին արձագանքած հիվանդներին)՝ սահմանափակելով դրական արդյունքների ընդհանրականությունը այն հիվանդներով, ովքեր սուր փուլում արձագանքել են դեղամիջոցին:

Օգտակար տվյալներ կարելի է ձեռք բերել մեծ, հաճախ բնակչության լայն շերտեր ընդգրկող՝ Էլեկտրոնային բժշկական գրառումների կամ հիվանդների Էլեկտրոնային գրանցամատյանների հիման վրա ստեղծված բազաների տվյալներից, որոնք դժվար կլիներ ստանալ ՌՎՀ-երից: Որոշ դեպքերում դրանք թույլ են տալիս համեմատել մի քանի թերապիաներ [358-360]: Այս լայնածավալ թվային տվյալները հնարավորություն են տալիս գնահատել հազվադեպ այնպիսի դեպքերի վիճակագրական տարբերությունները, ինչպիսիք են առավել հազվադեպ կողմնակի ազդեցությունները կամ ինքնասպանությունները [361, 362]:

Որոշակի միջավայրում դիտվող հիվանդների խմբերը տեղեկատվական տվյալների ևս մեկ աղբյուր են հանդիսանում: Նրանց հիմնական առավելությունը սովորաբար դիտարկման տևողությունն է, որը որոշ դեպքերում մի քանի տասնամյակի է հասնում [363-365]: Սա տեղի է ունենում ինչպես հիվանդների ընտրության, այնպես էլ չռանդոմիզացված բուժման բաշխման տեսանկյունից ընդհանրացման հնարավորության պատճառով:

4.6. Դեղաբանական թերապիաներ աջակցող բուժման շրջանակներում

Ինչպես նախորդ գլուխներում, աջակցող բուժման շրջանակներում դեղաբանական թերապիաները գնահատվել են արդյունավետության ապացույցի հավաստիության մակարդակի (Աղյուսակ 1), ինչպես նաև անվտանգության ու տանելիության (Գլուխ 8) չափանիշների կիրառմամբ: Արդյունքներն ամփոփված են 17-րդ Աղյուսակում:

4.6.1. Քայլ 1. Ընդհանուր սկզբունքների վերանայում և դեղորայքի կարգավիճակի գնահատում

Սուր մանիակալ կամ դեպրեսիվ փուլերի բուժման համար առաջարկվող շատ դեղամիջոցներ ունեն նաև կանխարգելիչ արդյունավետություն: Ընդհանուր առմամբ, դեղամիջոցները, որոնք արդյունավետ են եղել սուր փուլում, պետք է շարունակվեն

օգտագործվել աջակցության փուլում: Այնուամենայնիվ, կան բացառություններ. ադյունկտիվ հակադեպրեսանտային թերապիայի արդյունավետությունը համակարգված չի ուսումնասիրվել կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող մեծ փորձարկումներում: Հետևաբար, հակադեպրեսանտների երկարատև օգտագործում խորհուրդ չի տրվում, հատկապես՝ հաշվի առնելով մանիակա/հիպոմանիակալ փոխարկման և աֆեկտիվ անկայունության հետ կապված հնարավոր ռիսկերին առնչվող մտահոգությունները: Այնուամենայնիվ, համադրված բուժմանը արձագանքած և կայուն հիվանդների խմբերի համար նախնական ապացույցները ցույց են տալիս, որ հակադեպրեսանտների դադարեցումը կարող է նպաստել ապակայունացմանը [366]:

Կլինիկական փորձարկումները ցույց են տվել, որ շատ ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներ արդյունավետ են աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը կանխելու համար: Շատ պրեպարատների դեպքում այս արդյունավետությունը կապված է մանիակալ, բայց ոչ դեպրեսիվ փուլերի կանխարգելման հետ: Ընդ որում, այս փորձարկումներից շատերն անց են կացվել մեկնարկային մանիակալ փուլով հիվանդների շրջանում, և հաշվի առնելով, որ մեկնարկային փուլի բևեռայնությունը կանխատեսում է ռեցիդիվների բևեռայնությունը, այդ հետազոտություններում պլացեբո խմբերում դեպրեսիվ ռեցիդիվների մակարդակը ցածր է եղել՝ նվազեցնելով դեպրեսիվ ռեցիդիվների կանխարգելման համար այդ պրեպարատների արդյունավետության փորձարկման վիճակագրական հզորությունը: Այսպիսով, այս պրեպարատներից շատերի արդյունավետությունը դեպրեսիվ ռեցիդիվները կանխելու գործում անհայտ է մնում:

Այն հիվանդների համար, ովքեր տվյալ պահին դեղորայքային բուժում չեն ստանում կամ չեն արձագանքում դրան, պետք է մանրամասն անամնեզ հավաքվի, ներառյալ կլինիկական ընթացքի մանրամասները, նախկինում օգտագործված դեղամիջոցներին արձագանքելը (կամ դրա բացակայությունը) և ընտանեկան անամնեզը: Դիտարկման ենթակա մյուս փոփոխականներից են ուղեկցող հոգեբուժական խանգարումները (ներառյալ հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը), հիվանդության գերակշռող բևեռայնությունը և ամենավերջին փուլի բևեռայնությունը:

Ընթացիկ պատշաճ կլինիկական մշտադիտարկումը (ներառյալ արյան մեջ դեղորայքի մակարդակի որոշումը) նույնպես աջակցող թերապիայի կարևոր մաս է կազմում: Դրա կիրառումը անհրաժեշտ է դեղորայքի ընդունման ռեժիմի պահպանումը, ռեցիդիվի վաղ ախտանշանների հայտնաբերումը և կողմնակի ազդեցությունների մոնիթորինգը ապահովելու համար (տե՛ս Գլուխ 8):

4.6.2. Քայլ 2. Թերապիայի նախաձեռնում կամ օպտիմալացում և ռեժիմի պահպանման ստուգում

Աջակցման թերապիայի ժամանակ օգտագործվող պրեպարատի կամ պրեպարատների ընտրությունը պետք է քննարկվի հիվանդի և նրան խնամողների հետ (ըստ անհրաժեշտության)՝ հիմնվելով դեղերի ներկայումս և նախկինում օգտագործման և արձագանքման, յուրաքանչյուր պրեպարատի անվտանգության և տանելիության, գերակշռող փուլի բևեռայնության և կլինիկական ախտանշանների վրա, որոնք կարող են ազդել պրոգնոզի վրա (տե՛ս «Կլինիկական ախտանշաններ, որոնք օգնում են ուղորդել բուժման ընտրությանը»): Ինչպես մանիայի և սուր դեպրեսիայի բուժման դեպքում, մենք հանձնարարում ենք, որ ԵՄ աջակցման թերապիայի ընտրությունը հիմնված լինի 17-րդ Ադյունակում նշված հիերարխիայի վրա, եթե հիվանդի նախապատվությունը կամ այլ նկատառումները, ինչպիսիք են նախկինում արձագանքելը/չարձագանքելը, տանելիությունը կամ գերակշռող բևեռայնությունը, չեն արդարացնում այլ ընտրությունները: Նմանապես, որպես ընդհանուր կանոն, եթե հիվանդը բուժվել է աֆեկտիվ սուր փուլի կապակցությամբ և արձագանքել է առաջնահերթ թերապիային, ապա մենք հանձնարարում ենք շարունակել

այն աջակցման փուլում, նույնիսկ եթե հիերարխիայում այն ավելի ցածր դիրք է գրավում: Օրինակ, եթե հիվանդը արձագանքել է ասենապինին սուր մանիակալ փուլում, ապա ասենապինը պետք է շարունակվի, նույնիսկ եթե այն աջակցման թերապիայի հիերարխիայում ավելի ցածր դիրքում է: Հնարավոր է, որ անհրաժեշտ լինի որոշ չափով մեկ անգամ նվազեցնել դոզան աջակցման թերապիայի ընթացքում, քանի որ հիվանդների մոտ սուր փուլից հետո հաճախ ավելի մեծ կողմնակի երևույթներ են դիտվում: Կա ապացույց, որ ռեցիդիվի ռիսկը նվազում է, երբ հակափսիխոտիկը համադրվում է լիթիումի/դիվալպրոքսի հետ: Սուր մանիայի բուժման համար ատիպիկ հակափսիխոտիկների հետ լիթիումի/դիվալպրոքսի համադրված թերապիայի կիրառմանն արձագանքելուց հետո առաջին 6 ամիսների ընթացքում ատիպիկ հակափսիխոտիկի ընդունումը շարունակելը որոշակիորեն նպաստել է աֆեկտիվ փուլի ռեցիդիվի ռիսկի նվազեցմանը (մակարդակ 2) [367], սակայն 6 ամսից հետո օգուտը հստակ չէ: Հետևաբար, բժիշկներին խորհուրդ է տրվում 6 ամսվա կայուն արձագանքից հետո վերազնահատել ռիսկերն ու օգուտները՝ որոշելու համար, թե արդյոք ատիպիկ հակափսիխոտիկներով աջակցման համադրված թերապիան արդարացված է:

ԱՐՅՈՒՄԱԿ 17. Երկբևեռ խանգարման բուժման համար հանձնարարվող առաջին և երկրորդ հերթի թերապիաների հիերարխիկ դասակարգում

Ապացույցների հավաստիության մակարդակը ըստ բուժման փուլի				Բուժման ընտրության գործոններ					
Աջակցություն		Սուր		Սուր փուլ		Աջակցություն			
Ցանկացած փուլի կանխարգելում	աֆեկտիվ	Դեպրեսիայի կանխարգելում	Մանիայի կանխարգելում	Դեպրեսիա	Մանիա	Անվտանգության նկատառումներ	Տանելիության նկատառումներ	Անվտանգության նկատառումներ	Տանելիության նկատառումներ
Առաջնահերթ թերապիաներ									
Լիթիում						+	+	++	++
Քվեթիպաին						+	++	++	++
Դիվալպրոնեքս						-	+	++ ^q	+
Լամատրիջին						++	-	-	-
Ասենապին				տ.բ.		-	+	-	+
Քվեթիպաին+Լի/ԴՎՊ						+	++	+++ ^q	++
Արիպիպրազոլ+Լի/ԴՎՊ		տ.բ. ^u				+	+	++ ^q	++
Արիպիպրազոլ		տ.բ. ^u				-	+	-	+
Արիպիպրազոլ ԱՄ		տ.բ. ^u		տ.բ.	տ.բ.	-	+	-	+
Երկրորդ հերթի թերապիաներ									
Օլանզապին						+	++	+++	++
Ռիսպերիդոն ԵԱՆԵ		տ.բ. ^u		տ.բ.	տ.բ.	-	+	+	++
Ռիսպերիդոն ԵԱՆԵ (աղյ.)				տ.բ.	տ.բ.	+	++	+++	++
Կարբամազեպին						++	++	+ ^q	++
Պալիպերիդոն (>6մգ)		տ.բ. ^u		տ.բ.		-	+	+	++
Լուրազիդոն+Լի/ԴՎՊ					տ.բ.	+	++	++ ^q	++ / -
Չիպրազիդոն+Լի/ԴՎՊ		տ.բ. ^u				++	++	++ ^q	+

աղյ. – աղյուսակային, ԴՎՊ՝ դիվալպրոնեքս, ԵԱՆԵ՝ երկարաձգված ազդեցությամբ ներերակային, Լի՝ լիթիում, ԱՄ՝ ամիսը մեկ

- 1-ին մակարդակի ապացույց, 2-րդ մակարդակի ապացույց, 3-րդ մակարդակի ապացույց, 4-րդ մակարդակի ապացույց, 1-ին մակարդակի բացասական ապացույց, 2-րդ մակարդակի բացասական ապացույց, 3-րդ մակարդակի բացասական ապացույց, 4-րդ մակարդակի բացասական ապացույց, տ.բ՝ տվյալները բացակայում են, –՝ սահմանափակ ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +՝ փոքր ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, ++ չափավոր ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +++ նշանակալի ազդեցություն բուժման ընտրության վրա:

ա. Չի տարբերակվում պլացեբոյից այն անձանց համար, որոնց մոտ մեկնարկային փուլը մանիակալ է: Մեկնարկային դեպրեսիայով հիվանդների համար հետազոտություններ չկան
բ. Չի տարբերակվում դեպրեսիայի հիմնական ախտանշանների տեսանկյունից
գ. Դիվալպրոնեքսը և կարբամազեպինը պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն ռեպրոդուկտիվ տարիքում գտնվող կանանց համար
դ. Առավելության միտումը ըստարդյունավետության հիմնական ցուցանիշի, այդ պատճառով ավելի ցածր վարկանիշ

Ե. Արդյունավետ է մեկնարկային դեպրեսիվ փուլ դրսևորած հիվանդների համար
[Գունավոր աղյուսակին կարելի է ծանոթանալ wileyonlinelibrary.com կայքում]

հնչո՞ւ է դիվալարոտքը հանձնարարվում որպես երկբևեռ I խանգարման առաջնահերթ աջակցման թերապիա

Դիվալարոտքի մոնոթերապիայի միակ մեծ կրկնակի կույր, պլացեբոյով վերահսկվող ՌՎՀ-ում [373] այն պլացեբոյից ավելի արդյունավետ չէր աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը, այսինքն՝ աֆեկտիվ ցանկացած դրսևորումը կանխելու համար: Սակայն այս փորձարկման ժամանակ լիթիումը, որը բազմաթիվ այլ հետազոտությունների արդյունքում արդյունավետ է եղել ռեցիդիվների կանխարգելման համար, նույնպես պլացեբոյի համեմատ ավելի արդյունավետ չի եղել: Այսինքն, այս արդյունքները թույլ են տալիս ենթադրել, որ այս փորձարկումը անհաջող է եղել, այլ ոչ բացասական արդյունք արձանագրած:

Աջակցման թերապիայի ժամանակակից հետազոտությունների մեծ մասում կիրառվում է պոտենցված դիզայն, ինչը նշանակում է, որ նրանք, ովքեր սուր փուլում արձագանքել են փորձարկվող դեղամիջոցին, պատահականորեն բաժանվում են նույն դեղամիջոցով կամ պլացեբոյով բուժումը շարունակող խմբերի: Այս մոտեցումը մեծապես արտացոլում է կլինիկական պրակտիկան, քանի որ կլինիկական բժիշկները, ամենայն հավանականությամբ, շարունակում են կիրառել այն դեղամիջոցը, որն աշխատել է սուր փուլում բուժման համար: Հետաքրքիր է, որ դիվալարոտքի ՌՎՀ-երում որոշ, բայց ոչ բոլոր հիվանդները, որոնք պատահականորեն բաժանվել են կրկնակի կույր փուլին մասնակցելու համար, դիվալարոտքին արձագանքողներից են եղել: Այս հետազոտության հետահայաց վերլուծությամբ պարզվել է, որ սուր փուլում դիվալարոտքին արձագանքած և դիվալարոտքով բուժումը շարունակող ու պլացեբոյի անցնող խմբերի միջև պատահականորեն բաժանված հիվանդների այս պոտենցված ենթախմբում դիվալարոտքը պլացեբոյի համեմատ ավելի արդյունավետ է եղել աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը կանխելու համար:

Ավելին, դիվալարոտքը գերազանցում էր պլացեբոն արդյունավետության մի շարք այլ երկրորդական չափանիշների տեսանկյունից, ինչպիսիք են աֆեկտիվ ցանկացած փուլի կամ դեպրեսիվ փուլի դեպքում բուժումը դադարեցնողների ավելի ցածր քանակը: Չարմանալիորեն, դիվալարոտքը նաև գերազանցում էր լիթիումին ցանկացած աֆեկտիվ փուլի ժամանակ: Այլ ՌՎՀ-ները ցույց են տվել, որ դիվալարոտքը նույնքան արդյունավետ է, որքան լիթիումը [221] աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը կանխելու համար:

Բացի դրանից, երկու մետա-վերլուծության արդյունքում եզրակացվել է, որ դիվալարոտքը արդյունավետ է աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը կանխելու համար [370, 372], իսկ Միացյալ Թագավորությունում պոպուլյացիոն մակարդակի կոհորտային հետազոտությունը ցույց է տվել, որ երկբևեռ խանգարման աջակցման թերապիայի տեսանկյունից դիվալարոտքի, քվետապինի և օլանզապինի միջև արդյունավետության տարբերություններ չկան [359]:

Ամփոփելով, մենք կարծում ենք, որ արդյունավետությանը վերաբերող այս տվյալները հիմնավորում են 1-ին մակարդակ վերագրելու մեր դատողությունը: Կլինիկական փորձի, պրակտիկ կոհորտային տվյալների և անվտանգության հետ մեկտեղ սա արդարացնում է դիվալարոտքը՝ որպես աջակցման առաջնահերթ թերապիա առաջարկելու մեր հանձնարարականը:

ՆԿԱՐ 4. Դիվալարոտքը՝ որպես աջակցման առաջնահերթ թերապիա երկբևեռ I խանգարման համար. ՌՎՀ ապացույցների ամփոփում, ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն (Գուևադոր պատկերը հասանելի է wileyonlinelibrary.com կայքում)

Առաջնահերթ թերապիա

Կլինիկական փորձարկումների արդյունքների, վարչական տվյալների և կլինիկական փորձի լավագույն համակցությունը հիմնավորում է լիթիումի (մակարդակ 1) [368, 369], քվեթիապինի (մակարդակ 1) [369, 370], դիվալպրոտեքսի (մակարդակ 1) [369, 371, 372] (Նկար 4) և լամոտրիջինի (մակարդակ 1) [369, 373] մոնոթերապիաները ԵՍ աջակցման բուժման համար որպես առաջնահերթ թերապիաներ կիրառելու հանձնարարականը: Վերջին տվյալները ցույց են տալիս, որ ասենապինը (մակարդակ 2) [374] արդյունավետ է ինչպես մանիակալ, այնպես էլ դեպրեսիվ փուլերի կանխարգելման համար, և այդ պատճառով հանձնարարվում է որպես առաջնահերթ թերապիա: Վերջապես, օրալ (մակարդակ 2) [375, 376] կամ ամիսը մեկ անգամ ընդունվող (մակարդակ 2) [377] արիպիպրազոլը նույնպես հանձնարարվում է որպես առաջնահերթ մոնոթերապիա՝ հաշվի առնելով դրա արդյունավետությունը աֆեկտիվ կամ մանիակալ փուլերի կանխարգելման հարցում, ինչպես նաև դրա անվտանգության/տանելիության պրոֆիլը, թեև այն արդյունավետ չէ դեպրեսիան կանխելու համար:

Որպես առաջնահերթ ներառված լրացուցիչ համադրված թերապիաներ են քվեթիապինով ադյունկտիվ թերապիան լիթիումի/դիվալպրոտեքսի հետ միասին (մակարդակ 1) [378, 379], որն արդյունավետ է եղել աֆեկտիվ, մանիակալ կամ դեպրեսիվ փուլերի կանխարգելման համար: Արիպիպրազոլ գումարած լիթիում/դիվալպրոտեքս համադրությունը (մակարդակ 2) [380] նույնպես պետք է դիտարկել որպես առաջնահերթ տարբերակ:

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 18. Երկբևեռ I խանգարման աջակցման թերապիայի ընթացքում կիրառելու համար գնահատված լրացուցիչ պրեպարատներ

	Պրեպարատ	Ապացույցի մակարդակը	հավաստիության
Երրորդ հերթ	Արիպիպրազոլ+լամոտրիջին	Մակարդակ 2	
	Կլոզապին (ադ.)	Մակարդակ 4	
	Փաբապենին (ադ.)	Մակարդակ 4	
	Օլանզապին+ֆլուքսետին	Մակարդակ 2	
Զի հանձնարարվում	Պերֆենազին	Մակարդակ 2 բացասական	
	Տրիգլիկլիկ հակադեպրեսանտներ	Մակարդակ 2 բացասական	

Այն հիվանդների դեպքում, ովքեր առաջնահերթ դեղամիջոց կամ համադրված թերապիա ստանալու ընթացքում ռեցիդիվ են ունենում, կամ որոնց մոտ շարունակում են ախտանշաններ պահպանվել, դոզան պետք է օպտիմալացվի, ինչպես նաև, նախքան 3-րդ ֆայլին անցնելը, պետք է պարզվեն և լուծվեն բուժման ռեժիմի խախտման խնդիրները:

4.6.2. Քայլ 3. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխում (առաջնահերթ այլընտրանքային պրեպարատներ)

Եթե օպտիմալ դոզաներով առաջնահերթ մոնոթերապիան կամ համադրված թերապիան անբավարար է կամ տանելի չէ, հաջորդ քայլը առաջնահերթ այլընտրանքային դեղամիջոցին անցնելն է կամ այն ավելացնելը: Քանի որ բազմաթիվ առաջնահերթ դեղամիջոցներ կան, որոնց արդյունավետության և հարաբերական անվտանգության ու տանելիության վերաբերյալ նշանակալի տվյալներ կան, երկրորդ հերթի դեղամիջոցների օգտագործումը խորհուրդ է տրվում միայն առաջնահերթ բազմաթիվ ռազմավարությունների անհաջող փորձարկումներից հետո:

4.6.2. Քայլ 4. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխում (երկրորդ հերթի պրեպարատներ)

Երկրորդ հերթ

Թեև օլանզապինը (1-ին մակարդակ) [381, 382] արդյունավետ է աֆեկտիվ, մանիակալ կամ դեպրեսիվ փուլերի կանխման համար, անվտանգության խնդիրների պատճառով (ինչպիսին է մետաբոլիկ համախտանիշը) այն համարվում է երկրորդ հերթի թերապիա: Ներարկվող, երկարաձգված ազդեցությամբ ռիսպերիդոնով երկշաբաթյա մոնոթերապիան (մակարդակ 1) [383] կամ ադյունկտիվ թերապիան (մակարդակ 2) [384] արդյունավետություն է ցուցաբերել աֆեկտիվ կամ մանիակալ փուլերի կանխման հարցում, բայց այս փորձարկումներում հստակ արդյունավետություն չի ցուցաբերել դեպրեսիվ փուլերի կանխման համար: Բացի դրանից, 6 ամիս հետո օրալ ռիսպերիդոնով ադյունկտիվ թերապիան աֆեկտիվ ցանկացած փուլ և մանիա (բայց ոչ դեպրեսիա) կանխելու հարցում առավելություն է ցուցաբերել [367]: Կարբամազեպինը (մակարդակ 2) չի գնահատվել որևէ մեծ, պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկման ժամանակ, բայց ակտիվ համեմատական փորձարկումները հաստատում են դրա արդյունավետությունը [385]: Ցանկացած աֆեկտիվ կամ մանիակալ փուլ կանխելու հարցում պալիպերիդոնը (մակարդակ 2) ավելի արդյունավետ էր, քան պլացեբոն, բայց պակաս արդյունավետ, քան օլանզապինը [386]:

Ցույց է տրվել, որ օրալ գիպրասիդոնով ադյունկտիվ թերապիան (մակարդակ 2) [387] արդյունավետ է աֆեկտիվ կամ մանիակալ փուլերի կանխարգելման համար, թեև սուր փուլում բուժման վերաբերյալ կան հակասական (դրական և բացասական) տվյալներ (տե՛ս Գլուխ 3 և 4): Պլացեբոյի համեմատ զգալի տարբերություն արձանագրած վերահսկվող մի փորձարկումում առկա է աֆեկտիվ ցանկացած փուլ (բայց ոչ առանձին-առանձին մանիակալ կամ դեպրեսիվ փուլ) կանխելու հարցում լուրագիդոնով ադյունկտիվ թերապիայի առավելությունը՝ մեկնարկային դեպրեսիվ փուլ դրսևորած հիվանդների մոտ աֆեկտիվ փուլերը կանխելու համար [388]: Այսպիսով, լուրագիդոնով ադյունկտիվ թերապիան կարող է տեղին լինել նրանց համար, ովքեր արձագանքել են այս դեղամիջոցին մեկնարկային դեպրեսիվ փուլի ժամանակ:

4.6.2. Քայլ 5. Թերապիայի ավելացում կամ փոփոխում (երրորդ հերթի պրեպարատներ)

Երրորդ հերթ

Երրորդ հերթի պրեպարատները 18-րդ Ադյունակում թվարկված են այբբենական կարգով: Մանիայի կանխարգելման հարցում լամոտրիջինի մոնոթերապիայի համեմատ լամոտրիջինի հետ ադյունկտիվ արիպրազոլի առավելության միտում գոյություն ունի (մակարդակ 2) [389]: Հետևաբար, այս համադրությունը կարող է մանիակալ ռեցիդիվները կանխելու համար լրացուցիչ կանխարգելիչ դեր խաղալ լամոտրիջինով մոնոթերապիա անցնող հիվանդների մոտ: Կլոզապինը (մակարդակ 4) [162] և գաբապենտինը (մակարդակ 4) [390] կարող են նաև օգտակար ադյունկտիվ թերապիա լինել նրանց համար, ովքեր թերի են արձագանքում առաջին կամ երկրորդ հերթի թերապիաներին: Օլանզապին/ֆլուքսետինի համադրությունը 6 ամսվա ընթացքում տրամադրության կայունություն է ապահովում երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող այն հիվանդների մոտ, ովքեր սուր փուլում արձագանքել են այդ համադրությանը (մակարդակ 2) [391]:

Ոչ մի կոնկրետ հանձնարարական/պրեպարատներ, որոնք լրացուցիչ ուսումնասիրություն են պահանջում

Մենք չենք տրամադրում կարիպրագինի օգտագործման հատուկ հանձնարարականներ, քանի որ ներկայումս առկա են արդյունավետության ապացույցներ միայն սուր մանիակալ և դեպրեսիվ փուլերի [262, 392], բայց դեռևս ոչ աջակցման թերապիայի համար (4-րդ մակարդակ): Թեև մի փոքր ՌՎՀ արդյունքում հիմքեր կան ենթադրելու, որ ֆլուպենտիքսոլը՝ որպես աջակցման թերապիա, արդյունավետ չէ, մինչև որոշակի եզրակացություններ անելը ավելի մեծ հետազոտություններ են անհրաժեշտ (3-րդ մակարդակ բացասական): Նմանապես, օբսկյուրբազեպինոլ ադյունկտիվ թերապիան հետագա գնահատում է պահանջում (4-րդ մակարդակ): Տոպիրամատի վերաբերյալ հանձնարարական չի տրվել, քանի որ աջակցման համար և սուր մանիայի դեպքում դրա արդյունավետությունը հաստատող վերահսկվող տվյալները բացակայում են (4-րդ մակարդակ՝ բացասական) [381]: Այնուամենայնիվ, դրա օգտագործումը կարող է ցուցված լինել, քանի որ այն արդյունավետ է ետ հաճախ ուղեկցող բազմաթիվ սինդրոմների համար (Գլուխ 7):

Պրեպարատներ, որոնք չեն հանձնարարվում աջակցման թերապիայի համար

Պերֆենագինը չի հանձնարարում աջակցման համար՝ հիմնվելով այն փաստի վրա, որ փուլից հետո միայն նորտիմոթիմիկ ստացող հիվանդների համեմատ պերֆենագինով և նորմոթիմիկներով բուժվող հիվանդները մեծ հավանականությամբ կունենան դեպրեսիվ ախտանշանների դրսևորումներ կամ անհանդուժելի կողմնակի երևույթներ (2-րդ մակարդակ բացասական) [397]: Տրիցիկլիկ հակադեպրեսանտով մոնոթերապիան կամ ադյունկտիվ աջակցող թերապիան չի հանձնարարվում մանիակալ փոխարկման ռիսկի բարձրացման պատճառով (2-րդ մակարդակ բացասական) [398-400] (Աղյուսակ 18):

Կլինիկական ախտանշաններ, որոնք ուղղորդում են բուժման ընտրությունը

Կլինիկական փորձարկումները ցույց են տալիս, թե հիվանդների խմբերում որքանով է արդյունավետ մեկ դեղամիջոցը մյուսի (կամ պլացեբոյի) համեմատությամբ: Որոշակի հիվանդի մոտ երկարաժամկետ արձագանքման աստիճանը որոշելու համար այլ գնահատում է անհրաժեշտ, որը կարող է զգալի ժամանակ պահանջել: Քիչ հիվանդներ կարող են մոնոթերապիայի օգնությամբ կառավարել ետ-ը ողջ կյանքի ընթացքում: Սուր կամ ենթասինդրոմային ախտանշանները կարգավորելու, ինչպես նաև ռեցիդիվների մակարդակը նվազեցնելու համար հիվանդների մեծ մասին անհրաժեշտ կլինեն կարճաժամկետ կամ երկարաժամկետ համադրված թերապիաներ: Որոշ [359, 401, 402], բայց ոչ բոլոր [403, 404] զեկույցները ցույց են տալիս, որ երկարատև բուժումը դառնում է պակաս արդյունավետ ավելի երկար չբուժված հիվանդության դեպքում, ինչը հիմնավորում է հնարավորինս շուտ արդյունավետ բուժում գտնելու անհրաժեշտությունը:

Շատ դեպքերում դժվար է տարբերակել հիվանդության դրական ելքի կանխատեսման ոչ սպեցիֆիկ կոռելյատները որոշակի նորմոթիմիկին արձագանքելու հատուկ գործոններից: Հասանելի տվյալները հիմնականում ստացվել են բնականաբարական/կոհորտային ուսումնասիրություններից և մի քանի ռանդոմիզացված փորձարկումներից [405]: Այնուամենայնիվ, մի քանի նախնական կանխատեսումներ կարելի է անել առկա տվյալներից:

Ետ դրական ելքի ընդհանուր կանխատեսման հետ կապված գործոնները ներառում են բուժման ռեժիմի պահպանումը, վաղ շրջանում անբարենպաստ երևույթների բացակայությունը, մեկնարկի միջին տարիքը, լավ սոցիալական աջակցությունը և ներքին պատճառներով պայմանավորված արագ փոխարկումների բացակայությունը [406, 407] կամ անձնային խանգարման առանձնահատկությունները [408]:

Ընդհանուր առմամբ, լիթիումը աջակցման թերապիայի դասական տարբերակ է, քանի որ այն արդյունավետ է ինչպես մանիակալ, այնպես էլ դեպրեսիվ փուլերի կանխարգելման համար (կանխարգման արդյունավետությունը մանիայի համար ավելի մեծ է, քան դեպրեսիայի) և, ամենայն հավանականությամբ, ունի հակասուլիցիդալ արդյունավետություն [352, 369, 409-433]: Հիվանդները, ովքեր լավ են արձագանքում լիթիումով բուժմանը, սովորաբար ունենում են բուժմանը նախորդող էպիզոդիկ վաղանցիկ կլինիկական ընթացք, եւս ընտանեկան անամնեզ (հատկապես լիթիումին արձագանքող եւս), ուղեկցող հիվանդությունների ցածր մակարդակ (հատկապես տագնապային և հոգեակտիվ չարաշահման խանգարումների) և երկֆազ փուլերում մանիա-դեպրեսիա-էվթիմիա օրինաչափություն, ինչպես նաև տիպիկ կլինիկական դրսևորում [414-416]: Արձագանքելը կարող է նաև լինել ընտանեկան հատկանիշ: Մի հետազոտության արդյունքում ցույց է տրվել, որ այն հիվանդները, ովքեր ունեն լիթիումին արձագանքող ազգական, 67% հավանականությամբ նույնպես կարձագանքեն լիթիումին՝ նման ազգական չունեցողների 35%-ի համեմատ [417]: Կենսաբանական միջոցներից էլեկտրաէնցեֆալոգրամայում (ԷԷԳ) անոմալիաների բացակայությունը, ուղեղում լիթիումի ավելի բարձր կոնցենտրացիան, մագնիսական ռեզոնանսային սպեկտրոսկոպիայի վրա N-ացետիլ ասպարտատի և միո-ինոզիտոլի ցածր գազաթնակետերը, ինչպես նաև հեռանկարային գենային հետազոտությունների մի քանի տարբերակները կարող են կանխատեսել արձագանքը [418], սակայն այս հետազոտությունների արդյունքները հաստատում են պահանջում: Հատկապես լիթիումին արձագանքը կարծես թե բավականին կոնկրետ է, ինչը ցույց է տրվել ինդուկտված պյուրիպոտենտ ցողունային բջիջներից ստացված նեյրոնների ուսումնասիրության ընթացքում: Եւս ունեցող մարդկանց նեյրոնները հիպերգրգռված էին, և կլինիկական արձագանքի համաձայն՝ նրանց ակտիվությունը ընտրողաբար փոփոխվում էր *in vitro* լիթիումի ընդունման դեպքում [419]:

Լամոտրիջինին արձագանքողները հիմնականում ունեն դեպրեսիվ բևեռայնություն, ինչպես նաև ուղեկցող տագնապ [420, 421]: Լամոտրիջինի մոնոթերապիան ցուցված չէ հաճախակի մանիակալ փուլերով հիվանդների համար, քանի որ մանիայի կանխարգելման գործում այն սահմանափակ արդյունավետություն ունի:

Ցույց է տրվել, որ քվեթիապինը արդյունավետ է մեկնարկային մանիակալ, դեպրեսիվ և խառը փուլերով հիվանդների մոտ մանիակալ, դեպրեսիվ և խառը փուլերը կանխելու համար, և, հետևաբար, կարող է հատկապես արժեքավոր լինել խառը ախտանշաններով հիվանդների դեպքում [422]: Ասենապինը, ըստ երևույթին, արդյունավետ է թե՛ մանիան, թե՛ դեպրեսիան կանխելու համար, թեև պրոֆիլակտիկ արդյունավետությունը մանիայի դեպքում դեպրեսիայի համեմատ ավելի մեծ է: Կարբամազեպինը լիթիումի հետ համեմատող մի բաց փորձարկման ժամանակ կարբամազեպինին արձագանքողները ավելի մեծ հավանականությամբ ատիպիկ հիվանդություն, եւսII կամ շիզոֆրենիկ խանգարում ունեին [405]:

Տվյալներ չկան հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներին արձագանքողներին չարձագանքողներից տարբերակելու մասին:

Ընդհանուր առմամբ, կանխատեսման այս հնարավոր գործոններից որոշները կարող են կլինիկապես օգտակար լինել, բայց ոչ բոլորն են գործնականում կիրառելի: Օրինակ, դժվար է գնահատել բուժմանը նախորդող ընթացքը (պրակտիկա, որը հանձնարարվում է բուժման ուղեցույցների մեծ մասում) այն հիվանդների մոտ, ովքեր սկսել են իրենց բուժումը մեկ կամ երկու փուլերից հետո, իսկ բիոմարկերները արժանի են ուշադրության, բայց արդյունքների կրկնությունը բավարար չէ, և դրանք միշտ չէ, որ մատչելի են:

Բուժմանը չարձագանքող երկբևեռ խանգարում

Բուժմանը չարձագանքելը կարող է կապված լինել օրալ դեղամիջոցների ընդունման ռեժիմը խախտելու, ապացույցների վրա հիմնված օրալ դեղորայքային թերապիայի/թերապիաների օպտիմալացման ձախողման, թերապևտիկ արձագանքը բարդացնող ուղեկցող հիվանդությունների կամ դեղաթերապիայի իրական անարդյունավետության հետ: Բուժմանը չարձագանքելու համար պատասխանատու գործոնները որոշելու համար բժիշկներին խորհուրդ է տրվում համապարփակ գնահատում իրականացնել: Պրոֆիլակտիկ արձագանքը գնահատելու համար առաջնահերթ և երկրորդ հերթի դեղամիջոցների համարժեք դոզաները պետք է օգտագործվեն համապատասխան ժամանակահատվածում (օրինակ, յուրաքանչյուր հիվանդի համար դա սովորաբար իրականացվում է նրա աֆեկտիվ փուլերի նախորդ ընթացքի հիման վրա): Ուղեկցող հիվանդություններով պետք է զբաղվել համապատասխան դեղաբանական կամ հոգեբանական մեթոդներով: Թեև հոգեմետ դեղերի մեծ մասը մետաբոլացնող P450 ֆերմենտների (ինչպիսիք են 2D6-ը և 3A4-ը) գենոտիպավորումը սովորաբար չի հանձնարարում, բժիշկներին խորհուրդ է տրվում դիտարկել դա բուժմանը չարձագանքող ԵԽ-ով հիվանդների դեպքում, եթե նրանք չեն արձագանքել առաջին, երկրորդ և երրորդ հերթի տարբեր դեղամիջոցների բարձր դոզաներին կամ դրանց համադրություններին՝ վատ արձագանքին նպաստող ծայրահեղ արագ նյութափոխանակության ստատուսը բացառելու համար:

Բուժման ռեժիմը խախտող հիվանդների դեպքում, դրա պահպանումը բարելավելու համար պետք է կիրառվեն հոգեսոցիալական մեթոդներ, օրինակ՝ հոգեբանական կրթություն: Անարդյունավետ լինելու դեպքում պետք է առաջարկվեն երկարաձգված ազդեցությամբ ներարկային դեղամիջոցներ: Ցույց է տրվել, որ ռիսպերիդոնով երկարաձգված ազդեցությամբ ներարկային մոնոթերապիան [383] կամ ադյունկտիվ թերապիան (մակարդակ 2) [384] 2 շաբաթը մեկ անգամ, կամ ամսական մեկ անգամ արիպրազոլով ներարկային մոնոթերապիան (մակարդակ 2) [377] արդյունավետ են ԵԽ հիվանդների մոտ աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը կանխելու համար:

Համառ ԵԽ-ով հիվանդների վարման համար թերապիայի տարբերակներ ներկայացնելու հարցում կլինիկական փորձարկումների տվյալների պակաս կա: Ցույց է տրվել, որ կլոզապինի ադյունկտիվ թերապիան արդյունավետ է բուժմանը չարձագանքող հիվանդների մոտ ախտանշանները և դեղամիջոցների օգտագործման ընդհանուր ծավալը նվազեցնելու համար [162]:

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 19. Երկբևեռ II խանգարման սուր փուլի վարման համար ապացույցների հավաստիությունը և բուժման հանձնարարականները

Հանձնարարական	Պրեպարատ	Ապացույցի մակարդակը	հավաստիության
Առաջնահերթ	Քվեթիապին	Մակարդակ 1	
Երկրորդ հերթ	Լիթիում	Մակարդակ 2	
	Լամոտրիջին	Մակարդակ 2	
	Բուպրոպիոն (աղյ.)	Մակարդակ 2	
	ԷԿԹ	(Մակարդակ 3)	
	Սերտրալին ^ա	Մակարդակ 2	
	Վենլաֆաքսին ^ա	Մակարդակ 2	
Երրորդ հերթ	Ագոմեդատին (աղյ.)	Մակարդակ 4	
	Բուպրոպիոն (աղյ.)	Մակարդակ 4	
	Դիվալպրոեքս	Մակարդակ 4	
	ԷՊԹ (աղյ.)	Մակարդակ 4	
	Ֆլուքսետին ^ա	Մակարդակ 3	
	Կետամին (ն/ե կամ ենթալեզվային)	Մակարդակ 3	
	N-ացետիլցիստեին (աղյ.)	Մակարդակ 4	
	Պրամիպեքսոլ (աղյ.)	Մակարդակ 3	
	T3/T4 թիրոիդ հորմոններ (աղյ.)	Մակարդակ 4	
	Տրանիլցիպրոմին	Մակարդակ 3	
	Չիպրասիդոն ^բ	Մակարդակ 3	
Չի հանձնարարվում	Պարոքսետին	2 բացասական	

աղյ.՝ աղյուսկով, ԵԿԷ՝ Էլեկտրակոնվուսիվ թերապիա, ԷՊԹ՝ Էյկոսապենտանաթթու

ա. Չուտ դեպրեսիայով հիվանդների համար (ոչ խառը)

բ. Դեպրեսիայով և խառը հիպոմանիայով հիվանդների համար

Գլուխ 5. ԵՐԿԲԵՎԵՌ ՈՒ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄ

6. 1. Երկբևեռ ՈՒ խանգարման դրսևորում

ԵԽՈՒ-ը ԵԽՈՒ-ից տարբեր խանգարում է, որը Կանադայում նմանատիպ տարածվածություն ունի (0,67%՝ համեմատած ԵԽՈՒ-ի 0,87%-ի հետ) [7]: ԵԽՈՒ ախտորոշելու համար պահանջվում է հիպոմանիայի մեկ կամ մի քանի փուլ, դեպրեսիայի մեկ կամ մի քանի փուլ և մանիակալ փուլերի բացակայություն: Հիպոմանիայի ԱՎՁ-5 չափանիշները նման են մանիայի չափանիշներին՝ անհատին ոչ բնորոշ ախտանշաններով, որոնք նկատելի են ուրիշներին և տևում են առնվազն 4 օր անընդմեջ: Ի տարբերություն մանիայի՝ դրանք այնքան ծանր չեն, որ առաջացնեն զգալի խանգարումներ կամ հոսպիտալացում պահանջեն, ինչպես նաև պայման է հանդիսանում փսիխոզի բացակայությունը: Բացի դրանից, ԱՎՁ-5-ում հիպոմանիային ավելացվել է նաև խառը ախտանշանների հատկորոշիչ: Ընդհանուր առմամբ, ԵԽՈՒ-ը ժամանակի ընթացքում կայուն է, թեև հիվանդության սկզբնական շրջանում կարող է լինել ԵԽՈՒ-ին փոխակերպվելու ավելի մեծ ռիսկ, ինչը հուշում է, որ որոշ հիվանդների համար ԵԽՈՒ-ն կարող է լինել ԵԽՈՒ-ի ռիսկի գործոն կամ նախադրյալ [423]:

Ինչո՞ւ է լիթիումը առաջարկվում որպես երկրորդ հերթի պրեպարատ երկբևեռ ՈՒ դեպրեսիայի դեպքում
Հակասական տվյալների համաձայնեցում

16-շաբաթյա կրկնակի կույր ՌՎՀ-ում լիթիումը նույնքան արդյունավետ էր, որքան սերտրալինը և լիթիում+սերտրալին համադրությունը [427], ինչի շնորհիվ լիթիումը դասակարգվում է որպես 2-րդ մակարդակի հավաստիության ապացույց ունեցող: Լրացուցիչ հիմնավորող տվյալները ստացվել են միակողմանի կույր փորձարկումից, որը ցույց է տվել, որ 6 շաբաթվա ընթացքում ԵԽՈՒ դեպրեսիայի բուժման համար լիթիումը նույնքան արդյունավետ է, որքան լամոտրիջինը [445]: Այնուամենայնիվ, այս հետազոտություններից և ոչ մեկում պլացեբո ստացող խումբ չկար: Պլացեբոյով վերահսկվող դրական տվյալները ստացվել են 1960-1970-ականներին անցկացված 4 փոքր, պլացեբոյով վերահսկվող, խաչվող հետազոտություններից, որոնցում լիթիումը արդյունավետ է եղել ԵԽՈՒ և ԵԽՈՒ դեպրեսիայով խառը ընտրանքի համար [446-449]: Արդյունքները առանձին ԵԽՈՒ-ի համար զեկուցվել են ուսումնասիրություններից երկուսում և նույնական են եղել ԵԽՈՒ-ին (համահավաք արձագանքման մակարդակը = 65% երկուսի համար) [446]:

Ի տարբերություն դրա, միակ ժամանակակից, պլացեբոյով վերահսկվող հետազոտությունների զուգահեռ խմբերում հետազոտության ժամանակ լիթիումը չի գերազանցել պլացեբոն ԵԽՈՒ դեպրեսիայի դեպքում [254]: Ավելին, լիթիումը պակաս արդյունավետ էր, քան վենլաֆաքսինը 12-շաբաթյա ՌՎՀ-ում [450]:

Հնարավոր բացատրությունը կարող է կապված լինել շիճուկում լիթիումի մնացորդային մակարդակի հետ: Լիթիումի մակարդակները տատանվում էին 0,8-1,3 մԷկ/լ սահմաններում, իսկ ավելի վաղ իրականացված, պլացեբոյով վերահսկվող ՌՎՀ-ներում հաճախ այդ միջակայքի բարձր մակարդակին էին՝ այն դեպքում, երբ պլացեբոյով վերահսկվող բացասական ՌՎՀ-ում շիճուկում լիթիումի միջին մակարդակն ավելի ցածր էր ($<0,61$ մԷկ/լ ԵԽՈՒ + ԵԽՈՒ միավորված ընտրանքում, ԵԽՈՒ-ի համար առանձին չի ներկայացվել): Այսպիսով, երկբևեռ ՈՒ դեպրեսիայի բուժման համար շիճուկում օպտիմալ մակարդակը պարզ չէ: Այնուամենայնիվ, հիմնվելով պլացեբոյով վերահսկվող ԵԽՈՒ փորձարկումների վրա, ինչպես նաև ԵԽՈՒ-ի [247] պլացեբոյով վերահսկվող հետազոտությունների վրա, շիճուկում 0,8-1,2 մԷկ/լ մակարդակը, ըստ ամենայնի, բարենպաստ է թվում:

Ի լրումն սուր դեպրեսիայի համար արդյունավետության ապացույցների, լիթիումը արդյունավետ է նաև ԵԽՈՒ դեպքում աֆեկտիվ փուլերը կանխելու համար [400, 452-454]: Հետևաբար, այս բոլորը հաշվի առնելով, մենք կարծում ենք, որ ապացույցները, թեև խառը,

արդարացում են լիթիումը՝ որպես ԵԽՈՒ դեպրեսիայի դեպքում երկրորդ հերթի պրեպարատ հանձնարարելը:

ՆԿԱՐ 5. Լիթիումը որպես երկրորդ հերթի պրեպարատ երկբևեռ II դեպրեսիայի համար. ապացույցների ամփոփում:

ԵԽՈՒ երկբևեռ խանգարում I տիպի; ԵԽՈՒ, երկբևեռ խանգարում II տիպի; ԵԽԱԿԶ՝ երկբևեռ խանգարում, այլ կերպ չբնութագրված; ՌՎՀ՝ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն (Գոնևալոր պատկերը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում)

Արդյո՞ք հակադեպրեսանտները պետք է կիրառվեն երկբևեռ II դեպրեսիայի դեպքում
Հակասությունների քննարկում

Հարցը, թե արդյոք պետք է, և եթե այո, երբ և ինչպես օգտագործել հակադեպրեսանտները ԵԽՈՒ դեպքում, մնում է վիճելի՝ թե՛ անվտանգության (մասնավորապես հիպոմանիակալ փոխարկման հնարավորության, խառը ախտանշանների և փուլերի արագ փոխարկման հնարավորության), թե՛ արդյունավետության հետ կապված մտահոգությունների պատճառով:

Անվտանգության առնչությամբ մի մետա-վերլուծության արդյունքում, որի շրջանակներում համեմատվել են հակադեպրեսանտներով պայմանավորված տրամադրության բարձրացման մակարդակները ԵԽՈՒ, ԵԽՈՒ և ՄԴԽ ժամանակ, եզրակացվել է, որ դրանք ԵԽՈՒ-ի համեմատ զգալիորեն ավելի հազվադեպ են եղել ԵԽՈՒ դեպքում, և գրեթե բացառապես հանգեցրել են հիպոմանիայի, այլ ոչ մանիայի [454]: Փոխարկման գործակիցները ցածր էին Նույնիսկ հակադեպրեսանտներով մոնոթերապիայի ժամանակ և այն հակադեպրեսանտներով թերապիայի, որոնց կիրառումը ԵԽՈՒ-ի դեպքում ուղեկցվում էր փոխարկման բարձր գործակիցներով (եռիցիկլիկ հակադեպրեսանտներ, վենլաֆաքսին): ԵԽՄԸ Աշխատանքային խմբի զեկույցում նաև եզրակացվում է, որ հակադեպրեսանտների ռիսկ/օգուտ հարաբերությունը ավելի բարենպաստ է ԵԽՈՒ դեպքում [261, 449]:

Արդյունավետության հարցը պակաս հստակ է ապացույցների սահմանափակ քանակի պատճառով: ՌՎՀ-ները ցույց են տվել, որ սերտրալինային մոնոթերապիան Նույնքան արդյունավետ է, որքան լիթիումը և լիթիում+սերտրալին համադրությունը, և որ վենլաֆաքսինով մոնոթերապիան ավելի արդյունավետ է, քան լիթիումը, ինչը բավարար էր այս պրեպարատներին 2-րդ մակարդակի ապացույցներ վերագրելու համար: ԵԽՈՒ և ԵԽՈՒ մի ՌՎՀ-ում ցույց է տրվել, որ բուլարոպիոնը Նույնքան արդյունավետ է, որքան սերտրալինը և վենլաֆաքսինը [277]: Բաց փորձարկման տվյալները ցույց են տալիս նաև ֆլուոքսետինի արդյունավետությունը, և կան տվյալներ աջակցման փուլում վենլաֆաքսինի և ֆլուոքսետինի շնորհիվ ռեցիդիվների կանխարգելման մասին: Այս դրական բացահայտումները պետք է համադրվեն այն փաստի հետ, որ պարոքսետինը և բուլարոպիոնը սուր դեպրեսիայի դեպքում ավելի արդյունավետ չէին, քան պլացեբոն այն հիվանդների համար, ովքեր միաժամանակ Նորմոթիմիկներ էին օգտագործում: Ավելին, կարևոր է նկատի ունենալ, որ 1) ԵԽՈՒ համար չկան հակադեպրեսանտների մոնոթերապիայով պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկումներ սուր փուլի դեպքում, 2) շատ հակադեպրեսանտներ ընդհանրապես չեն ուսումնասիրվել (և մենք չենք կարծում, որ սերտրալինի/վենլաֆաքսինի համար ստացված դրական ազդեցության բացահայտումները կամ այդ կոնտեքստում պարոքսետինի/բուլարոպիոնի բացասական բացահայտումները երաշխավորված կարելի է տարածել ընդհանուր առմամբ բոլոր «հակադեպրեսանտների» վրա), 3) առկա փորձարկումները ներառել են զուտ (ոչ խառը)

դեպրեսիա ունեցող մարդկանց, և դրանց արդյունավետությունը/անվտանգությունը ավելի լայն սպեկտրի ԵՄՈ հիվանդների համար պարզ չէ, և 4) առկա փորձարկումներից շատերը զգալի թերություններ ունեն, այդ թվում՝ հետևյալ պատճաններից մեկը կամ մի քանիսը. հակադեպրեսանտների ցածր դոզաներ; համեմատվող դեղամիջոցների ենթաթերապևտիկ դոզավորում; արդյունքների կրկնության պակաս:

Այս ամենը դժվարացնում է հատկապես ԵՄՈ դեպքում հակադեպրեսանտների վերաբերյալ ապացույցների վրա հիմնված հանձնարարականների տրամադրումը: Մենք սահմանափակել ենք մեր հանձնարարականները միայն ուսումնասիրված որոշակի դեղամիջոցներով և որպես երկրորդ հերթի թերապիա խորհուրդ ենք տալիս բուլարոպիոնով, սերտրալինով և վեկաֆաքսինով, ինչպես նաև ֆլուքսետինով երրորդ հերթի մոնոթերապիան: Բացի դրանից, մենք նաև հանձնարարում ենք, որ ցանկացած հակադեպրեսանտ, հատկապես մոնոթերապիայի դեպքում, նախատեսվի զուտ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների համար և չտրվի խառը ախտանշաններով կամ անամնեզում հակադեպրեսանտներով պայմանավորված հիպոմանիա ունեցող հիվանդներին [261]: Պարզ չէ՝ արդյոք հակադեպրեսանտներից պետք է խուսափել փուլերի արագ փոխարկում դրսևորող հիվանդների դեպքում, քանի որ որոշ հետազոտություններ արագ փոխարկում դրսևորող հիվանդների մոտ ավելի վատ արդյունքներ են արձանագրում [455], մինչդեռ մյուսները՝ ոչ [450, 456-458]: Հիվանդները, որոնց հակադեպրեսանտներ են նշանակվել, պետք է տեղեկացված լինեն հիպոմանիայի վաղ նախազգուշացնող ախտանշանների մասին և ուշադիր վերահսկվեն դրանց առնչությամբ: Վերջապես, ԵՄՈ-ի դեպքում այլ հակադեպրեսանտներով ինչպես մոնոթերապիայի, այնպես էլ համադրված թերապիայի հետագա ուսումնասիրությունների հրատապ անհրաժեշտություն կա:

ՆԿԱՐ 6. Հակադեպրեսանտներ երկբևեռ II դեպրեսիայի համար. ո՞րն է դրանց դերը:

ԵՄՈ՝ երկբևեռ խանգարում I տիպի; ԵՄՈ՝ երկբևեռ խանգարում II տիպի; ԵՄՍԸ՝ երկբևեռ խանգարումների միջազգային ընկերության; ՄԴԽ՝ մեծ դեպրեսիվ խանգարում; ՌՎՀ՝ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն [Գոլնավոր պատկերը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում]

Չնայած հիպոմանիան, ըստ սահմանման, պակաս ծանր է, քան մանիան, ԵՄՈ հետ կապված հաշմանդամությունը համեմատելի է ԵՄՈ-ն հետ կապված հաշմանդամության հետ [14, 424], իսկ ԵՄՈ-ն տնտեսական բեռը մինչև չորս անգամ ավելի մեծ է [425, 426]: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ԵՄՈ-ով հիվանդները նույնքան ժամանակ են ախտանշաններ դրսևորում, որքան ԵՄՈ-ով հիվանդները, ընդ որում, աֆեկտիվ ախտանշանները հիմնականում դեպրեսիվ փուլում են [427, 428]: Ինքնասպանության փորձի և ի կատար ածելու մակարդակը նույնն է ԵՄՈ-ում և ԵՄՈ-ում, ընդ որում, ԵՄՈ-ով հիվանդների մոտավորապես մեկ երրորդը փորձել է ինքնասպանություն գործել իրենց հիվանդության ընթացքում [429], քանի որ ինքնասպանության փորձի կատարում է ածել ինքնասպանությունը [430]:

Ինչո՞ւ է լամոտրիջինը երկրորդ հերթի հանձնարարական երկբևեռ II դեպրեսիայի համար:
Հակասական տվյալների համաձայնեցում

Լամոտրիջինի մոնոթերապիան ուսումնասիրվել է ԵՄՈ դեպրեսիայի երկու փորձարկումներում: Մեկում 221 ԵՄՈ հիվանդներ ստացել են 200 մգ/օր կամ պլացեբո 8 շաբաթվա ընթացքում, և երկրորդում 206 ԵՄՈ կամ ԵՄՈ հիվանդներ (ԵՄՈ N = 84) ստացել են 100-400 մգ/օր 10 շաբաթ [254]: Երկուսի դեպքում էլ բացասական արդյունքներ են

արձանագրվել: Մետա-վերլուծությամբ հաստատվել է, որ լամոտրիջինը չի գերազանցում պլացեբոն ԵՄՈՒ դեպրեսիայի դեպքում, թեև ԵՄՈՒ-ում այն տարբերակվում է պլացեբոյից [248]: Հավանաբար, դեղամիջոցի ազդեցության թերագնահատմանը հանգեցրել են հետազոտությունների մի քանի մեթոդաբանական թերությունները, այդ թվում՝ 1) լամոտրիջինի դանդաղ տիտրումը, որի պատճառով մասնակիցները թիրախային դոզան ստանում էին կարճ ժամանակահատվածում, 2) թիրախային դոզան ավելի ցածր էր, քան հաճախ օգտագործվում է կլինիկական պրակտիկայում և աջակցող դոզայով հաջողված հետազոտություններում [255, 324], և 3) պլացեբոյին արձագանքման ավելի բարձր ցուցանիշները: Դրան հակառակ՝ թիրախային համեմատաբար բարձր դոզայով (թիրախային առավելագույն դոզան = 300 մգ) և ավելի երկար տևողությամբ (16 շաբաթ) մի կույր ՌԿՀ արդյունքում ցույց է տրվել, որ ԵՄՈՒ N=98 հիվանդների համար լամոտրիջինի մոնոթերապիան նույնքան արդյունավետ է, որքան համարժեք դոզաներով լիթիումը (շիճուկում միջին վերջնական մակարդակը = 1,1 մեկ/լ) [445]: ԵՄՈՒ+ԵՄՈՒ տառապող հիվանդների երկու մեծ ՌԿՀ-ների և ԵՄՈՒ+ԵՄՈՒ+ԵՄԱԿԿՀ հիվանդների 12-շաբաթյա բաց փորձարկման արդյունքում նույնպես զեկուցվեց, որ արդյունկտիվ լամոտրիջինը արդյունավետ էր, բայց արդյունքները առանձին ԵՄՈՒ-ի համար չեն զեկուցվել [252, 253]: Եվ, վերջապես, լամոտրիջինը շատ արդյունավետ է ԵՄՈՒ և ԵՄՈՒ դեպքում դեպրեսիվ ռեցիդիվների կանխարգելման հարցում [324, 459]:

Հաշվի առնելով այս բոլոր գործոնները՝ մենք հանձնարարում ենք կիրառել լամոտրիջինը որպես երկրորդ հերթի թերապիա հատկապես այն հիվանդների համար, որոնց համար դանդաղ տիտրումը և հետաձգված ազդեցությունը տանելի են:

ՆԿԱՐ 7. Լամոտրիջինը՝ որպես երկրորդ հերթի պրեպարատ երկբևեռ II տիպի դեպրեսիայի համար. ապացույցների ամփոփում

ԵՄՈՒ՝ երկբևեռ խանգարում I տիպի; ԵՄՈՒ՝ երկբևեռ խանգարում II տիպի; ՌԿՀ՝ ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկում (Գուևալոր պատկերը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում):

6. 2. Երկբևեռ II խանգարման դեղաբանական բուժում

6.2.1. Ընդհանուր նկատառումներ հանձնարարականների մեկնաբանման համար

ԵՄՈՒ-ի համեմատ ԵՄՈՒ-ի բուժումը քիչ է ուսումնասիրվել: Սա, հավանաբար, պայմանավորված է նրանով, որ երկար ժամանակ ԵՄՈՒ-ը ԵՄ պակաս ծանր ձև է ընկալվել, ինչը, սակայն, ներկայումս հերքվել է: ԵՄՈՒ հետազոտությունների քանակը Էականորեն ավելի փոքր է, քան ԵՄՈՒ, և այդ գոյություն ունեցող հետազոտությունները հաճախ անբավարար են: Նաև պահպանվում է թե՛ ԵՄՈՒ, և թե՛ ԵՄՈՒ-ով տառապող հիվանդներին փորձարկումներում միասին ընդգկելու մոտեցումը՝ առանց արդյունքների մասին առանձին զեկուցելու, ինչի պատճառով դժվար է որոշել, թե արդյոք երկու հիվանդությունների դեպքում բուժմանը արձագանքելու հարցում կլինիկական նշանակալի տարբերություններ կան: Սա կարևոր է, քանի որ, թեև կլինիկական փորձը և բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ Նորմոթիմիկներին և հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներին արձագանքը ԵՄՈՒ և ԵՄՈՒ դեպքում նման է, բավականաչափ բացառություններ կան, որոնք թույլ են տալիս ենթադրել, որ դա չպետք է անվիճելի համարվի [248, 405, 431]: Դա այդպես է նաև հակադեպրեսանտների դեպքում, որոնք կարող են ավելի բարենպաստ ռիսկ/օգուտ հարաբերակցություն ունենալ ԵՄՈՒ դեպքում (քննարկվում է ստորև): Հետևաբար, մեր

հանձնարարականները ձևակերպելիս այն հետազոտություններին, որոնցում ներգրավվել են և՛ ԵԽՈ, և՛ ԵԽՈ տառապող հիվանդներ, բայց առանձին չեն տրամադրվել BDII վերաբերող արդյունքները, վերագրվել է 4-րդ մակարդակի կարգավիճակ (փորձագետի կարծիք), եթե ԵԽՈ-ով հիվանդների բաժինը 50%-ից պակաս է:

ԵԽՈ խոշոր, մեթոդաբանորեն հիմնավորված կլինիկական փորձարկումների հարաբերական սակավությունը մարտահրավեր է ապացույցների վրա հիմնված ուղեցույցների ձևակերպման հարցում: Ինչպես կոտենենք, ԵԽՈ-ի համեմատ ԵԽՈ բարձրորակ ապացույցներով հիմնավորված ավելի քիչ թերապիաներ և բուժման ավելի քիչ առաջնահերթ հանձնարարականներ կան: Ապացույցների բազայի սահմանափակությունը առկա հետազոտությունների նրբությունների մասին տեղեկացվածություն և կլինիկական փորձի նկատմամբ ավելի մեծ վստահություն է պահանջում: Այդ պատճառով, մենք փորձել ենք ճշգրիտ լինել այս կարևոր հիվանդության հիպոմանիակալ, դեպրեսիվ և աջակցող բուժման փուլերում առաջին, երկրորդ և երրորդ հերթի թերապիաների ընտրության հիմնավորման հարցում: Ակնհայտ է, որ այս հիվանդության բոլոր փուլերի ադեկվատ ապահովված հետազոտությունների հրատապ անհրաժեշտություն կա:

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 20. Երկբևեռ II տիպի խանգարման աջակցման փուլի վարման համար ապացույցների հավաստիությունը և բուժման հանձնարարականները

Հանձնարարական	Պրեպարատ	Ապացույցի մակարդակը	հավաստիության
Առաջնահերթ	Քվեթիպաին	Մակարդակ 1	
	Լիթիում	Մակարդակ 2	
	Լամոտրիջին	Մակարդակ 2	
Երկրորդ հերթ	Վենլաֆաքսին	Մակարդակ 2	
Երրորդ հերթ	Կարբամազեպին	Մակարդակ 3	
	Դիվալպրոնեքս	Մակարդակ 3	
	Էսցիտալոպրամ	Մակարդակ 3	
	Ֆլուքսետին	Մակարդակ 3	
	Այլ հակադեպրեսանտներ	Մակարդակ 3	
	Ռիսպերիդոն ^ա	Մակարդակ 4	

ա. Առաջին հերթին հիպոմանիան կանխելու համար

6.3. Բուժում հիպոմանիայի սուր փուլում

Հիպոմանիայի նկատմամբ կիրառվում են մանիայի գնահատման ընդհանուր սկզբունքները: Որոշ հիվանդների մոտ հիպոմանիան հանգեցնում է նվազագույն ֆունկցիոնալ խանգարումների և կարող է նույնիսկ ուղեկցվել նորմալից բարձր ֆունկցիոնալության կարճ ժամանակահատվածներով: Այնուամենայնիվ, երկարատև, համեմատաբար ծանր, խառը կամ դուրադրգիո հիպոմանիան կարող է վնասաբեր լինել [423]: Բուժման ժամանակ այն միջոցները, որոնք կարող են վատթարացնել ախտանշանները կամ երկարացնել դրանց դրսևորման տևողությունը, ներառյալ հակադեպրեսանտներն ու խթանիչները, պետք է դադարեցվեն, և պետք է համապատասխան դեղորայքային բուժում սկսվի:

Ցավոք սրտի, մանիայի շատ ստանդարտ դեղամիջոցներ, ներառյալ լիթիումը և ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների մեծ մասը, չեն փորձարկվել հիպոմանիայի համար: Կան չորս պլացեբոյով վերահսկվող հետազոտություններ, որոնցում հիպոմանիայի սուր փուլի դեպքում փորձարկվել է դիվալպրոնեքսը (մակարդակ 4) [432], N-ացետիլցիստեինը (մակարդակ 4) [433] և քվեթիպաինը (մակարդակ 4) [434, 435], նաև ռիսպերիդոնի մեկ բաց հետազոտություն (436 մակարդակ) [436]: Հետազոտությունները, ընդհանուր առմամբ, արդյունավետություն արձանագրել են, սակայն բոլորն էլ ունեցել են էական թույլ կողմեր, այդ թվում հետևյալ թվարկվածներից մեկը կամ մի քանիսը. (i) ընտրանքի փոքր չափ, (ii) ԵԽՈ, ԵԽՈ

և ԵԽԱԿԶ ընդգրկող խառը ընտրանքներ, (iii) հիպոմանիա և մանիա ընդգրկող խառը ընտրանքներ և (iv) դրական արդյունքներ որոշ, բայց ոչ բոլոր դեպքերում: Հիվանդների փոքր քանակը և խառը ընտրանքները նշանակում են, որ նույնիսկ պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկումները բավարարել են միայն 4-րդ մակարդակի ապացույցների չափանիշները (Աղյուսակ 1):

Այս մեթոդաբանական սահմանափակումները՝ զուգորդված բազմաթիվ դեղամիջոցների համար կլինիկական փորձարկումների ապացույցների բացակայության հետ, դժվարացնում են հիպոմանիայի համար բուժման հատուկ հանձնարարականներ տրամադրելը: Կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ բոլոր հակամանիակալ դեղամիջոցներն արդյունավետ են նաև հիպոմանիայի դեպքում: Այսպիսով, երբ հիպոմանիան հաճախակի կրկնվում է, ծանր է կամ այնքան վնասաբեր է, որ բուժում է պահանջում, բժիշկները պետք է դիտարկեն նորմոթիմիկների (լիթիումի կամ դիվալպրոքսի) և/կամ ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցների կիրառումը: N-ացետիլցիստեինը նույնպես կարող է օգտակար լինել, սակայն լրացուցիչ ուսումնասիրություններ են անհրաժեշտ:

6.3.1. Բուժում երկբևեռ II դեպրեսիայի սուր փուլում

ԵՍԼ տառապող հիվանդների դեպրեսիան գնահատելու ընդհանուր սկզբունքները վերաբերում են նաև ԵՍԼ-ով հիվանդներին: Առաջին, երկրորդ և երրորդ հերթի թերապիաների տարբերակները թվարկված են ստորև և ներկայացված են 19-րդ Աղյուսակում: Յուրաքանչյուր թերապիայի վերաբերյալ հատուկ նկատառումները բերված են համապատասխան գլուխներում:

Առաջնահերթ

Քվեթիապինը ԵՍԼ դեպրեսիայի (մակարդակ 1) դեպքում հանձնարարվող միակ առաջնահերթ թերապիան է: Հինգ նույնատիպ փորձարկումների համախմբված վերլուծությունները ցույց են տվել, որ քվեթիապինը գերազանցում է պլացեբոն, և ավելին՝ հավասարապես արդյունավետ է ԵՍԼ և ԵՍԼ սուր դեպրեսիայի համար [234, 237]: Այս արդյունքը պետք է համաձայնեցվի այն փաստի հետ, որ քվեթիապինը գերազանցել է պլացեբոն ԵՍԼ-ով տառապող հիվանդների անհատական հինգ փորձարկումներից միայն երեքում՝ ի տարբերություն ԵՍԼ-ով տառապող հիվանդների բոլոր հինգ փորձարկումների [253, 290, 438-440]: Սրա պատճառը, հավանաբար, ԵՍԼ հիվանդների ավելի փոքր ընտրանքն էր. փորձարկումներից յուրաքանչյուրում ԵՍԼ-ով հիվանդների քանակը կազմել է ԵՍԼ-ով տառապողների միայն մոտ կեսը, ինչի հետևանքով ԵՍԼ համար վիճակագրական հզորությունը ավելի ցածր է եղել: Վերջապես, բաց փորձարկումները նույնպես աղյուսակով քվետիապինի (մակարդակ 4) արդյունավետությունն են արձանագրում [441, 442]:

Երկրորդ հերթ

Երկրորդ հերթի բուժումը լիթիումն է (իդեալական է շիճուկում 0,8-1,2 մեկ/լ պարունակությունը) (մակարդակ 2) (Նկար 5), և սերտրալին (մակարդակ 2) [426] ու վենլաֆաքսին (մակարդակ 2) [443, 444] հակադեպրեսանտները՝ հիմնականում զուտ (ոչ խառը) դեպրեսիա ունեցող հիվանդների համար (Նկար 6): Չնայած հակասական ապացույցներին՝ լամոտրիջինը (մակարդակ 2) նույնպես հանձնարարվում է որպես երկրորդ հերթի պրեպարատ, ինչի հիմնավորումը բերված է 7-րդ Նկարում: ԷԿԹ (մակարդակ 3) [261] նույնպես կարող է համարվել երկրորդ հերթի թերապիա և լավ տարբերակ է հատկապես բուժմանը չարձագանքող հիվանդների և հրատապ արձագանքման կարիք ունեցողների համար:

Երրորդ հերթ

Երրորդ հերթի տարբերակները ներառում են դիվալարոքսոլ մոնոթերապիան (մակարդակ 4) [258, 459, 461, 462-466], ֆլուքսետինը (հիմնականում զուտ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների համար) (մակարդակ 3) [467-469], տրանիլքիպրոմինը (մակարդակ 3) [278], կամ գիպրասիդոնը (միայն դեպրեսիա և խառը հիպոմանիա ունեցող հիվանդների համար) (մակարդակ 3) [470, 471]: Ադյունկտիվ ագոմելատինը (մակարդակ 4) [472], բուպրոպիոնը (4-րդ մակարդակ) [276], էկոզապենտանաթթուն (ԷՊԹ) (4-րդ մակարդակ) [473-475], N-ացետիլցիստեին (4-րդ մակարդակ) [476], պրամիպեքսոլ (մակարդակ 3) [274], կամ վահանաձև գեղձի հորմոնները (4-րդ մակարդակ) [272] նույնպես կարող են դիտարկվել:

Ներերակային կետամինը (մակարդակ 3) [477, 478] արագ արդյունավետություն է ապահովում և կարող է դիտարկվել այն հիվանդների համար, ովքեր չեն արձագանքում առաջին և երկրորդ հերթի թերապիաներին, ինչպես նաև հրատապ արձագանքման կարիք ունեցող հիվանդների համար:

Ոչ մի որոշակի հանձնարարական/պրեպարատներ, որոնք լրացուցիչ հետազոտություն են պահանջում

Մի շարք պրեպարատների վերաբերյալ չկան բավարար տվյալներ ԵԽՈՒ դեպրեսիայի համար որոշակի հանձնարարականներ տալու համար՝ ներառյալ տրանսկրանիալ էլեկտրախթանումը (ՏԿԷ) [479], դեքստրոմեթորֆան + քվինիդին [480], լուսային թերապիան [481, 485], լիսդեքսամֆետամինը (ադյունկտիվ) [300], օլանզապինը [486], պիոգլիտազոնը [302], ադյունկտիվ պրեզնենոլոնը [306], ցելեկոքսիբը [297], լւետիրացետամը [487], ադյունկտիվ լիսդեքսամֆետամինը [300], s-ադենոզիլմեթիոնինը [488-490], ացետիլ-L-կարնիտին + ալֆա-լիպոիկաթթուն [491], ադյունկտիվ մոդաֆինիլը [268], ռՏՄԽ [275, 492, 493] և մեմանտինը [494]:

Չի հանձնարարվում

Հիմք ընդունելով պլացեբոյով վերահսկվող բացասական տվյալները մենք չենք հանձնարարում պարոքսետինը (2-րդ մակարդակ բացասական) [245]:

Աջակցման թերապիա

Աջակցման թերապիան կարևոր է ռեցիդիվը կանխելու, ենթասինդրոմային ախտանշանները մեղմելու և կյանքի որակը բարելավելու համար: Ինչպես ԵԽՈՒ-ի դեպքում, պրեպարատի ընտրությունը պետք է հիմնվի սուր փուլի թերապիայի վրա: Հանձնարարվող պրեպարատները և դրանց արդյունավետության ապացույցների վարկանիշները թվարկված են 20-րդ Ադյունակում:

Առաջնահերթ

Քվեթիապինով մոնոթերապիան (մակարդակ 1) [495], լիթիումը (մակարդակ 2) [399, 450, 452], և լամոտրիջինը (մակարդակ 2) [323] առաջնահերթ տարբերակներն են:

Քվեթիապին. Երկու 52-շաբաթյա աջակցման փուլի հետազոտություններում ԵԽՈՒ-ով տառապող հիվանդները, ովքեր քվեթիապինով մոնոթերապիայի օգնությամբ հասել են դեպրեսիայի ռեմիսիայի, շարունակել են ընդունել այն կամ անցել պլացեբոյի [495]:

Միագումար վերլուծությունը ցույց է տվել, որ քվեթիապինով բուժվող հիվանդների մոտ մինչև աֆեկտիվ ցանկացած փուլին և դեպրեսիայի փուլին վերադառնալը զգալիորեն ավելի երկար ժամանակ է անցել (համապատասխանաբար վտանգի հարաբերակցությունը [43] 0.33 կամ ռեցիդիվների ռիսկի 67% նվազում և ՎՅ 0.28 կամ ռեցիդիվների ռիսկի 72% նվազում): Հիպոմանիայի ռեցիդիվ արձանագրելու ժամանակը զգալիորեն ավելի մեծ չէր (ՎՅ 0.65 կամ 35% ռիսկի նվազում): Վերջին բացահայտումը կարող է կապված լինել հիպոմանիայի ցածր բազային մակարդակի հետ, որը դրսևորվել է հետազոտության բոլոր մասնակիցների միայն 10%-ի մոտ: Քվեթիապինը առնվազն նույնքան արդյունավետ էր ԵՄՈ համար, որքան ԵՄ-ի, որի դեպքում ռիսկի նվազումը կազմում էր 42% ցանկացած ռեցիդիվի, 48% դեպրեսիայի և 30% մանիայի համար: Արդյունկտիվ քվեթիապինը նույնպես ուսումնասիրվել է 6-ամսյա միակողմանի կույր փորձարկման ժամանակ, որի ընթացքում ԵՄ կամ ԵՄՈ ունեցող հիվանդներին պատահականորեն նշանակվել է լիթիում կամ քվեթիապին, որը ավելացվել է բուժմանը սովորականի պես: Դրանք հավասարապես արդյունավետ էին ռեցիդիվը կանխելու համար [453]: Արդյունքները առանձին ներկայացված չէին ԵՄ-ի համար, սակայն ԵՄՈ-ով հիվանդներն ավելի լավ արձագանքեցին երկու բուժումներին, քան ԵՄ-ով հիվանդները:

Լիթիում. 1970-ականներին և 1980-ականներին իրականացված երեք պլացեբոյով վերահսկվող ՌՎՅ-ներում (տևողությունը՝ 11-25 ամիս) լիթիումը նվազեցրել է հիպոմանիակալ և դեպրեսիվ փուլերի հաճախականությունը և/կամ սրությունը: Մի շարք ակտիվ համեմատական հետազոտությունների արդյունքները նույնպես հիմնավորում են լիթիումի կիրառումը: Ինչպես նշվեց վերևում, 6-ամսյա միակողմանի կույր փորձարկումներում լիթիումը նույնքան արդյունավետ էր ռեցիդիվը կանխելու համար, որքան քվեթիապինը [453]: Մի 20-ամսյա հետազոտության արդյունքում, որի ժամանակ լիթիումը և դիվալպրոքսը համեմատվում էին փուլերի արագ փոխարկմամբ ԵՄ + ԵՄՈ դեպքում, պարզվել է, որ երկու դեղամիջոցները հավասարապես արդյունավետ են ռեցիդիվների կանխարգելման համար [496]: Հեղինակները նշել են, որ արդյունքները ԵՄՈ և ԵՄ համար նման են, սակայն արդյունքներն առանձին ԵՄՈ համար չեն ներկայացվել: ԵՄՈ + ԵՄՎԿԶ 2,5 տարվա հետազոտության ընթացքում լիթիումը և կարբամազեպինը հավասարապես արդյունավետ էին կլինիկական ելքերի մեծ մասի դեպքում, չնայած կլինիկական և ենթակլինիկական ռեցիդիվները նվազեցնելու հարցում թվային առավելությունը կարբամազեպինին էր [405]: Դրան հակառակ, հակադեպրեսանտներով ուղիղ համեմատական փորձարկումներում պարզվել է, որ լիթիումը այնքան արդյունավետ չէ դեպրեսիվ ռեցիդիվը կանխելու համար, որքան ֆլուքսետինը կամ վենլաֆաքսինը [469, 497]: Սա կարող է բացատրվել լիթիումի միջին մակարդակով, որը երկու ուսումնասիրություններում էլ եղել է 0,7 մեկ/լ, մինչդեռ ֆլուքսետինի փորձարկումը պոտենցվել է նաև ֆլուքսետինին արձագանքողներով:

Երկարաժամկետ բնակարարական տվյալները նույնպես ուժեղ հիմնավորում են լիթիումի կիրառումը: ԵՄ կամ ԵՄՈ հիվանդների 6-ամյա մի հետազոտության ընթացքում (39% ԵՄՈ-ով հիվանդներ) լիթիումի ընդունումը՝ մինչև լիթիումի ընդունումը ժամանակահատվածի համեմատ, ամբողջ ընտրանքում նվազեցրեց հիպոմանիայում/մանիայում գտնվելու ժամանակը 61%-ով, իսկ դեպրեսիայինը՝ 53%-ով [498]: Հեղինակները նշում են, որ աֆեկտիվ ախտանշաններով ժամանակահատվածը ԵՄ համեմատ զգալիորեն կարճ է եղել ԵՄՈ դեպքում:

Լամոտրիջին. Փուլերի արագ փոխարկմամբ ԵՄ + ԵՄՈ համար լամոտրիջինի մոնոթերապիայի 6-ամսյա, պլացեբոյով վերահսկվող ՌՎՅ-ն հետահայաց վերլուծությունը ցույց տվեց, որ պլացեբո ստացած ԵՄՈ հիվանդների համեմատ լամոտրիջինով բուժվածները զգալիորեն ավելի կայուն էին՝ առանց աֆեկտիվ որևէ փուլի կրկնության [323], թեև ԵՄ-ով տառապող հիվանդների դեպքում լամոտրիջինը չէր գերազանցում պլացեբոն: ԵՄ + ԵՄՈ հիվանդների 52-շաբաթյա մի մեծ ՌՎՅ-ում արդյունկտիվ լամոտրիջինը դեպրեսիայի

ծանրության և ռեմիսիայի մակարդակի բարելավման տեսանկյունից գերազանցում էր պլացեբոն: Այնուամենայնիվ, արդյունքները ԵԽՈՒ համար առանձին չեն ներկայացվել [251]: Բաց փորձարկումների և ամբուլատոր քարտերի հետահայաց դիտարկումների արդյունքները նույնպես հիմնավորում են լամոտրիջինի կիրառումը [248, 499-502]:

Երկրորդ հերթ

Վենլաֆաքսինոլ (մակարդակ 2) կամ ֆլուքսետինոլ (մակարդակ 3) մոնոթերապիաները երկրորդ հերթի տարբերակներն են:

Վենլաֆաքսին. ԵԽՈՒ այնպիսի հիվանդների մի փոքր 6-ամսյա ՌՎՀ-ում, ովքեր սուր փուլում արձագանքել են վենլաֆաքսինին կամ լիթիումին՝ առանց հիպոմանիակալ փոխարկման, նկատվել է դեպրեսիայի ռեցիդիվների ավելի ցածր տեմպերի միտում վենլաֆաքսինոլ բուժվող հիվանդների մոտ: Բացի դրանից, լիթիումի ընդունումը շարունակողների համեմատ, կայուն արձագանքման արագությունը վենլաֆաքսինը շարունակողների մոտ զգալիորեն ավելի մեծ էր:

Ֆլուքսետին. Մի 50-շաբաթյա ՌՎՀ ժամանակ լիթիումի կամ պլացեբոյի համեմատ դեպրեսիայի ռեցիդիվի դրսևորման միջին ժամանակը զգալիորեն ավելի երկար էր ֆլուքսետինի դեպքում: Ֆլուքսետինի բաց փորձարկման ընթացքում սուր փուլում հիվանդների արձագանք էր արձանագրվել՝ ֆլուքսետինին արձագանքելու առումով պոտենցված ընտրանք ապահովելով: Հիպոմանիակալ փուլերը նույն ցածր հաճախականությամբ դրսևորվել են երեք խմբերում [469]: Առանձին 6-ամսյա պլացեբոյով վերահսկվող փորձարկումներում ֆլուքսետինոլ բուժման դեպքում պլացեբոյի համեմատ ռեցիդիվների ավելի ցածր մակարդակի վիճակագրական միտում կար [503]: Վերջապես, պլացեբոյով վերահսկվող մի մեծ 12-ամսյա փորձարկման հետահայաց վերլուծություն ցույց է տվել, որ ֆլուքսետինին արձագանքելու արագությունները նման են ԵԽՈՒ-ի և ՄԴԽ դեպքում:

Երրորդ հերթ

Դիվալպրոտեքսը (մակարդակ 4) [504], կարբամազեպինը (մակարդակ 3) [405], Էսցիտալոպրամը (մակարդակ 3) [505], այլ հակադեպրեսանտները (մակարդակ 3) [454] և ռիսպերիդոնը (հիմնականում հիպոմանիայի կանխարգելման համար) (մակարդակ 4) [436] կարող են համարվել երրորդ հերթի ընտրություններ:

Ոչ մի որոշակի հանձնարարական/արեպարատներ, որոնք լրացուցիչ հետազոտություն են պահանջում

Օլանզապինի [506] վերաբերյալ հանձնարարական տալու համար տվյալները անբավարար են:

Գլուխ 6. ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՀԱՏՈՒԿ ԽՄԲԵՐ

6. 1. Երկբևեռ խանգարման բուժում վերարտադրողական ցիկլի տարբեր փուլերում գտնվող կանանց մոտ

6. 1. 1. Խորհրդատվություն նախքան բեղմնավորումը, հոգեբանական կրթություն և բեղմնավորման կանխում

Հղիությունից առաջ խորհրդատվությունը կարևոր է վերարտադրողական տարիքի բոլոր կանանց համար: Այն պետք է տրամադրվի բոլոր հիվանդներին հղիություն ծրագրելուց առնվազն 3 ամիս առաջ կամ անմիջապես՝ արդեն հղիների համար: Ամենից հաճախ բարձրացվող հարցերը վերաբերում են պտղի վրա անբարենպաստ ազդեցությունների, հիվանդության ռեցիդիվի և հիվանդությունը երեխային գենետիկորեն փոխանցելու վախերին [507]: Դիտարկման ենթակա այլ կարևոր թեմաները վերաբերում են հղիության հիպերտոնիայի, նախաձննդյան արյունահոսության, ծննդաբերության խթանման, կեսարյան հատման, գործիքային ծննդաբերության, վաղաժամ ծննդաբերության և նորածնի չափի վրա եւս ազդեցությանը [508, 509]: Վերացվելի ռիսկի գործոնների քննարկումը շատ կարևոր է բեղմնավորմանը նախորդող ժամանակահատվածում եւս բուժման համար: Օրինակ, եւս-ով տառապող հղի կանայք ավելի հաճախ ավելորդ քաշ ունեն, հղիության ընթացքում ավելի հաճախ են ծխում, վատ որակի սննդակարգ ունեն և հղիության ընթացքում ավելի հաճախ են թմրամիջոցներ և ալկոհոլ չարաշահում [509]:

ԱՂՅՈՒՄԱԿ 21. Երկբևեռ խանգարման ժամանակ հաճախ օգտագործվող դեղամիջոցների տերատոգեն ազդեցության ԱՄՆ սննդամթերքի ու դեղամիջոցների որակի վերահսկողության վարչության (ԱՄՆՍԴՎ) դասակարգումը^ա

	Հղիության հետ կապված ռիսկի կատեգորիա ^բ	Կրծքով կերակրելու հետ կապված ռիսկի կատեգորիա ^գ
Լիթիում	D	L4
Հակադեպրեսանտներ		
Կարբամազեպին	Dm	L2
Դիվալպրոեքս	Dm	L4
Լամոտրիջին	Cm	L2
Ատիպիկ հակափսիխոտիկներ		
Արիպիպրազոլ	Cm	L3
Կլոզապին	Bm	L3
Օլանզապին	Cm	L2
Քվետիապին	Cm	L2
Ռիսպերիդոն	Cm	L2
Չիպրասիդոն	Cm	L2
ՍՀՁԸԻ հակադեպրեսանտներ		
Ցիտալոպրամ	Cm	L2
Էսցիտալոպրամ	Cm	L2
Ֆլուքսետին	Cm	L2
Ֆյուլվեքսամին	Cm	L2
Պարոքսետին	Dm	L2
Սերտրալին	Cm	L2
Այլ հակադեպրեսանտներ		
Բուրպրոպիոն	Bm	L3

ա. ԱՄՆՍԴՎ 2015 թվականին փոխարինել է ռիսկի այս կատեգորիաները հղիության և կրծքով կերակրելու ժամանակաշրջանի մակնշման վերջնական կանոնով (ՀԿՄՎԿ): Մանրամասների համար տեսե՛ք տեքստը:

բ. Վերցված է Ամերիկայի մանկաբարձների ու գինեկոլոգների քոլեջի պրակտիկայի տեղեկագրից (ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics) [878]. ԱՄՆԱԴՎ գնահատականը՝ A = վերահսկվող ուսումնասիրությունները ռիսկ չեն բացահայտել. B = մարդկանց համար ռիսկի ապացույց չկա; C = ռիսկը չի կարող բացառվել (մարդկանց վերաբերյալ տվյալների բացակայություն, կենդանիների ուսումնասիրությունները դրական են կամ չեն արվել); D = ռիսկի դրական ապացույց (օգուտը կարող է գերազանցել ռիսկը): «ո» նշանակում է, որ տվյալները վերցված են արտադրողի փաթեթի ներդիրից:

գ. Hale TW և Rowe HE [879] Կրծքով կերակրելու հետ կապված ռիսկի կատեգորիաները թվարկված են հետևյալ կերպ՝ L1, ամենամսկտանգ; L2, ավելի անվտանգ; L3, չափավոր անվտանգ; L4, հնարավոր է վտանգավոր; L5, հակացուցված է:

Այդ ռիսկային գործոնների վերացումը կարող է նշանակալի դրական ազդեցություն ունենալ թե՛ մոր, թե՛ երեխայի վրա:

Պետք է համատեղ որոշումներ կայացվեն, թե արդյոք դեղերի ընդունումը պետք է շարունակվի, դադարեցվի կամ դրանք պետք է փոխվեն, և արդյո՞ք դոզայի որևէ փոփոխություն է անհրաժեշտ: Հղիության հավանականությունը մեծացնելու համար կարող է անհրաժեշտ լինել դադարեցնել սովորական հակափսիխոտիկների և ռիսպերիդոնի օգտագործումը, քանի որ այս դեղամիջոցները հաճախ բարձրացնում են պրոլակտինի մակարդակը շիճուկում և այդպիսով խանգարում են օվուլյացիային ու նվազեցնում պտղաբերությունը [510]: Այն կանանց համար, ովքեր ցանկանում են առանց դեղորայքի հղիություն ունենալ, կարող է տեղին լինել մինչև բեղմնավորումը մեկ կամ մի քանի հոգեմետ դեղամիջոցների աստիճանական կրճատումը՝ պայմանով, որ նրանք կլինիկապես կայուն են եղել առնվազն 4-6 ամսվա ընթացքում և համարվում են ռեցիդիվների ցածր ռիսկ ունեցող: Պետք է քննարկվի և ուշադիր դիտարկվի տարբեր հոգեմետ դեղամիջոցների պոտենցիալ տերատոգեն ազդեցությունների, ինչպես նաև գիտական ապացույցների վերաբերյալ տեղեկատվության սահմանափակությունը: Դեղորայքի ընդունումը բեղմնավորմանը նախորդող ժամանակաշրջանում դադարեցնելու որոշումը պետք է կայացվի միայն տվյալ հիվանդի համար մանրազնի, անհատական ռիսկ-օգուտ վերլուծությունից հետո [514, 515]:

Բեղմնավորման կանխմանը վերաբերող խորհրդատվությունը, այդ թվում ընդգծելով չնախատեսված հղիության հավանականությունը նվազեցնելու համար դրա արդյունավետությունը, պետք է ներառվի որպես ԵԽ ունեցող կանանց բուժման համալիր ծրագրի մաս:

Մի քանի հակաջղաձգային միջոցներ, ներառյալ կարբամազեպինը, տոպիրամատը և լամոտրիջինը, կարող են ազդել օրալ հակաբեղմնավորիչների ֆարմակոկինետիկայի վրա, իսկ որոշները կարող են զգալիորեն նվազեցնել օրալ հակաբեղմնավորիչների արդյունավետությունը, և դա պետք է հաշվի առնել բուժմանը վերաբերող որոշումներ կայացնելիս [516, 517]: Օրալ հակաբեղմնավորիչները կարող են նաև ազդեցություն ունենալ լամոտրիջինի արդյունավետության վրա՝ լամոտրիջինի մակարդակի նվազեցման պատճառով [516]:

Թեև ֆոլաթթվի ավելացումը պաշտպանում է ինքնագոյացող սպինա բիֆիդայից, բավարար ապացույցներ չկան, որ հակաջղաձգային միջոցների օգտագործումից հետո ֆոլաթթուն՝ նույնիսկ բարձր դոզաներով, պաշտպանում է սպինա բիֆիդայից [518]: Բացի այդ, Կանադայի Առողջապահության նախարարությունը հանձնարարում է, որ «Վալպրոատները (վալպրոյաթթու, նատրիումի դիվալպրոթես) չպետք է օգտագործվեն իգական սեռի երեխաների, դեռահասների, վերարտադրողական պոտենցիալ ունեցող կանանց և հղի կանանց կողմից՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ այլընտրանքային բուժումն անարդյունավետ է կամ անհանդուրժելի՝ բարձր տերատոգեն ներուժի և արգանդում վալպրոատինի ազդեցությանը ենթարկված նորածինների մոտ զարգացման խանգարումների ռիսկի պատճառով»: Կանադայի Առողջապահության նախարարությունը

Նաև հանձնարարում է, որ վերարտադրողական պոտենցիալ ունեցող կանայք բուժման ընթացքում օգտագործեն արդյունավետ հակաբեղմնավորիչներ և տեղեկացված լինեն հղիության ընթացքում վալպրոատների օգտագործման հետ կապված ռիսկերի մասին, իսկ հղիանալ պլանավորող կանանց դեպքում պետք է ամեն ջանք գործադրվի մինչև բեղմնավորումը համապատասխան այլընտրանքային բուժմանն անցնելու համար [519]:

Անկախ բեղմնավորումից առաջ կամ դրանից հետո բուժման մասին կայացված որոշումներից՝ կարևոր է նաև աշխատել հիվանդի հետ՝ մոնիթորինգի ժամանակացույց և կլինիկական նշանակալի ախտանշանների ի հայտ գալու դեպքում բուժման պլան մշակելու և համաձայնեցնելու համար: Հոգեմետ դեղերի ռիսկերի մասին տեղեկացումը խիստ կարևոր է, ինչպես նաև անհրաժեշտ է մանրամասն քննարկել ռիսկերի և օգուտների մեծությունը ու տվյալների հետ կապված սահմանափակումները: Կարևոր է ընդունել հիվանդի ցանկությունը. անել այն, ինչ ճիշտ է երեխայի համար, և աջակցել կայացված որոշմանը: Հարկ եղած դեպքում քննարկմանը պետք է ներգրավվի կողակիցը, և որոշումն ու այլ հիմնավոր ապացույցները պետք է քննարկվեն ուղղակիորեն կամ ուսումնական նյութերի միջոցով [520]:

6. 2. Հղիության և հետծննդյան շրջանում երկբևեռ խանգարման սքրինինգ

Դեպրեսիվ ախտանշաններ ունեցող բոլոր կանայք հղիության և հետծննդյան շրջանում պետք է հետազոտվեն ԵՄ առնչությամբ [521, 522]: Օգտակար են ստանդարտացված սքրինինգային գործիքները, ինչպիսիք են Աֆեկտիվ խանգարումների հարցաթերթը (ԱԽՀ, Mood Disorders Questionnaire, MDQ) կամ դրա համատեղումը Էդինբուրգի հետծննդյան դեպրեսիայի սանդղակի հետ, որին պետք է հաջորդի կլինիկական հարցազրույցը՝ ԵՄ ախտորոշումը հաստատելու կամ բացառելու համար: Կանայք պետք է նաև գնահատվեն հոգեբուժական այլ խանգարումների տեսանկյունից, որոնք սովորաբար ի հայտ են գալիս ԵՄ հետ միասին, ինչպիսիք են, օրինակ, տագնապային խանգարումները կամ օբսեսիվ-կոմպուլսիվ խանգարումը (ՕԿԽ) [525]:

6.2.1. Հղիության ընթացքում երկբևեռ խանգարման դեղաբանական կառավարում

Հաշվի առնելով հղիության և հետծննդյան շրջանում ԵՄ-ով տառապող կանանց առջև ծառացած ռիսկերի բարդությունը, լավ կլինիկական պրակտիկա է հոգեկան առողջության և մանկաբարձության/գինեկոլոգիայի թիմերի միջև կապի խրախուսումը: Մասնագիտացված բժշկական կենտրոնում անցկացված երկարաժամկետ հետազոտության արդյունքում արձանագրվել է հղիության ընթացքում ռեցիդիվի մեծ ռիսկ ԵՄ-ով տառապող հղիների մոտ. կանանց 85%, ովքեր դադարեցրել են նորմոթիմիկի ընդունումը, և հղի կանանց 37%, ովքեր շարունակել են ընդունել մեկ կամ մի քանի նորմոթիմիկներ, հղիության ընթացքում ունեցել են աֆեկտիվ փուլ՝ հիմնականում դեպրեսիվ կամ խառը: Հիվանդների գրեթե կեսի մոտ ռեցիդիվը տեղի է ունեցել հղիության առաջին եռամսյակում, ընդ որում բուժումը կտրուկ դադարեցնողների մոտ ռեցիդիվը դրսևորվել է միջինը 2 շաբաթում՝ ի տարբերություն աստիճանաբար կրճատած կանանց 22 շաբաթվան [511]: Այնուամենայնիվ, առաջնային բուժօգնության հաստատությունների, ինչպես նաև մանկաբարձական կենտրոնների տվյալներով հղիության ընթացքում ռեցիդիվների կամ հոսպիտալացումների ցածր ցուցանիշներ են արձանագրվել [526]:

Յուրաքանչյուր դեղամիջոցի օգտագործման հետ կապված հատուկ ռիսկերը հաշվի առնելով՝ այս ուղեցույցում ներկայացված հիերարխիաները պետք է պահպանվեն ԵՄ տարբեր փուլերի կառավարման համար՝ օգտագործելով ԱՄՆ սննդամթերքի ու դեղամիջոցների որակի վերահսկողության վարչության (ԱՄՆՍԴԿ) կայքում մատչելի

21-րդ Այդուսակը ներառում է եւ ժամանակ սովորաբար օգտագործվող դեղամիջոցների և ռիսկի կատեգորիաների համառոտ ակնարկ: Այս ցանկը չպետք է դիտարկվի որպես ամբողջական կամ համապարփակ: Բացի դրանից, ԱՄՆԱԴ 2015 թվականին փոխարինել է ռիսկի այս կատեգորիաները Հղիության և կրծքով կերակրելու ժամանակահատվածի մակնշման վերջնական կանոնում (ՀԿԿԺՄԿ) շարադրված բաժիններով և ենթաբաժիններով: Օրինակ, հղիության առնչությամբ յուրաքանչյուր դեղամիջոցի վերաբերյալ տեղեկատվությունը ներկայացվում է հետևյալ ենթավերնագրերի ներքո՝ Հղիության ազդեցության գրանցում, Ռիսկերի ամփոփում, Կլինիկական դիտարկումներ և Տվյալներ: Վերջին երեք ենթաբաժինները վերաբերում են կրծքով կերակրելու ժամանակահատվածում դեղորայքի օգտագործման ռիսկերին: Այս ուղեցույցի ավարտման ամսաթվի դրությամբ (2018թ. փետրվար) ԱՄՆԱԴ չի ամփոփել և չի հրապարակել տվյալները բոլոր դեղերի համար, իսկ նոր տվյալները, ըստ երևույթին, ցույց են տալիս, որ որոշ դեղամիջոցների՝ ներառյալ լիթիումի ռիսկերը կարող են գերազանցատվել [527]: Այսպիսով, բժիշկներին մեծապես խորհուրդ է տրվում օգտագործել բոլոր մատչելի ընթացիկ տվյալները՝ ներառյալ ԱՄՆԱԴ ՀԿԿԺՄԿ տեղեկատվությունը՝ հիվանդի և ընտանիքի անդամների հետ միասին բուժման վերաբերյալ համատեղ վերջնական որոշում կայացնելու համար:

Հնարավորության դեպքում առաջին եռամսյակում հոգեւոցիալական ռազմավարությունները գերադասելի են դեղերից, քանի որ այս ժամանակահատվածում տերատոգենության ռիսկն ամենաբարձրն է: Եթե համարվում է, որ դեղաբանական բուժում է անհրաժեշտ, նախապատվությունը պետք է տրվի մոնոթերապիային՝ օգտագործելով նվազագույն արդյունավետ դոզան:

Յուրաքանչյուր հղիություն պետք է ուշադիր մշտադիտարկվի և համապատասխան սքրինինգային թեստեր պետք է անկացվեն (օրինակ՝ պտղի ուլտրաձայնային հետազոտություն, եթե լիթիումը օգտագործվում է առաջին եռամսյակում) [528]: Հղիության ընթացքում դիվալարոեքսից պետք է խուսափել նյարդային խողովակի արատների բարձր ռիսկի (մինչև 5%) և այլ բնածին անոմալիաների նույնիսկ ավելի բարձր հավանականության, ինչպես նաև մինչև 3 տարեկանը երեխաների մոտ նյարդահոգեկան զարգացման ուշացման խիստ արտահայտված աստիճանի և միջինը ինը IQ միավորի կորստի փաստի պատճառով [529-531]: Երկրորդ ու երրորդ եռամսյակներում ֆիզիոլոգիական փոփոխությունների պատճառով (ինչպիսիք են պլազմայի ծավալի աճը, լյարդային ակտիվությունը և լյարդային քլիրենսը) հղիության վերջին շրջանում հիվանդները դեղերի ավելի մեծ դոզաների կարիք կարող են ունենալ: Նաև հանձնարարվում են նախաձննդյան վիտամինները, այդ թվում՝ բարձր դոզայով (5 մգ/օր) ֆոլաթթուն, որը նախընտրելի է նույնիսկ մինչև բեղմնավորումը և անընդհատ՝ հղիության ընթացքում: Որպես շիզոֆրենիայի հետագա զարգացման հնարավոր կանխարգելիչ՝ վերջերս հանձնարարվել են խոլին պարունակող պրեպարատները [532]: Չնայած կարևոր է նշել, որ ֆոլաթթուն կարող է նվազեցնել լամոտրիջինի արդյունավետությունը [251], ֆոլաթթվի հակատերատոգենիկ ազդեցությունը կարող է գերակշռել արդյունավետության այս կորստի հավանականությանը: Այնուամենայնիվ, վերջերս նշվել է, որ մայրական պլազմայում ֆոլաթթվի շատ բարձր մակարդակների և աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների ռիսկի միջև հնարավոր կապը մտահոգիչ է [533]:

6. 2. 2. Երկբևեռ խանգարման դեղաբանական բուժում հետծննդյան շրջանում

Հետծննդյան շրջանը ռեցիդիվների բարձր ռիսկի ժամանակաշրջան է, որի ընթացքում հղիության ընթացքում դեղորայք չընդունած կանանց 66%-ի, իսկ բուժում ընդունածների 23%-ի մոտ ծննդաբերությունից հետո դրսևորվում է աֆեկտիվ փուլ [534]: Հետծննդյան

ռեցիդիվների ռիսկն ամենաբարձրն է այն կանանց մոտ, ովքեր նաև աֆեկտիվ փուլ են ունեցել հղիության ընթացքում և նրանց, ովքեր պրոֆիլակտիկ բուժում չեն ստանում [535]: Չնայած հետծննդյան փուլերի բարձր տարածվածությանը, այս ժամանակահատվածում դեղերի արդյունավետության հետազոտությունների պակաս կա: Հետծննդյան մանիայի դեպքում բենզոդիազեպինների, հակափսիխոտիկ դեղերի և լիթիումի արդյունավետության ապացույց կա [535], իսկ հետծննդյան երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում (4-րդ մակարդակ)՝ քվեթիապինի [536]: Հետծննդյան շրջանում երկբևեռ դեպրեսիայի սուր կամ կանխարգելիչ փուլերում հոգեթերապիայի հետազոտություններ չկան [537]:

Հիվանդներին պետք է խրախուսել ծննդաբերությունից հետո հնարավորինս շուտ սկսել կամ օպտիմալացնել աջակցող թերապիան՝ նախապատվությունը տալով նախկինում արդյունք տված դեղամիջոցներին: Ծննդաբերությանը անմիջականորեն նախորդող ժամանակահատվածում մանրամասն մոնիթորինգը կարևոր է այն ախտանշանների վաղ հայտնաբերման և կառավարման համար, որոնք կարող են աֆեկտիվ կամ փսիխոտիկ փուլի մասին վկայել [538]: Եթե հետծննդյան շրջանում աֆեկտիվ սուր փուլ է ի հայտ գալիս, ապա մինչ այդ եղած փուլերում կիրառված դեղամիջոցների հիերարխիան պետք է պահպանվի, բայց, քանի որ հոգեմետ դեղամիջոցների մեծ մասը արտազատվում է կրծքի կաթով, բուժման ընտրության ժամանակ հնարավորության դեպքում պետք է հաշվի առնվի կրծքով կերակրելու անվտանգությունը:

Նախորդ բաժնում նշված ՄԴՎ (Մննդի և դեղամիջոցների անվտանգության վարչության) կայքը, ինչպես նաև 21-րդ Աղյուսակը նաև կրծքով կերակրելու ժամանակահատվածի մասին տեղեկատվություն են ներառում: Կրծքով կերակրելիս դեղորայքի հետ կապված ռիսկերի մասին լրացուցիչ տեղեկությունների համար պետք է ծանոթանալ ՄԴՎ ՀԿԿԺՄԿ հետ, քանի որ դեղերից շատերը արտազատվում են կաթով:

Կրծքով կերակրելու ընթացքում դեղեր ընդունելու հնարավոր ռիսկերն ու օգուտները պետք է քննարկվեն հիվանդի հետ: Դեղորայքի թունավորության վաղ պարզման և նորածինների շարունակական մշտադիտարկման անհրաժեշտության մասին տեղեկացումը նույնպես կարևոր է [539]: Վերջերս իրականացված համակարգված վերանայման արդյունքում քվեթիապինը և օլանզապինը առաջարկել են որպես կրծքով կերակրելու ընթացքում նախընտրելի տարբերակներ՝ հաշվի առնելով նորածինն անցնող նրանց համեմատաբար ավելի ցածր դոզաները [540]: Դեղամիջոցի ազդեցությունը նորածնի վրա կարող է նվազեցվել՝ դեղորայքի ընդունումը կրծքով կերակրելուց հետո պլանավորելով [541]:

Կարելի է դիտարկել նաև կրծքի կաթը արհեստական խառնուրդով փոխարինելը կամ լրացնելը: Թեև կրծքով կերակրելը շատ առավելություններ ունի, դրա հետ կապված քնի խանգարումը կարող է մեծացնել ԵԽ-ով տառապող կանանց մոտ աֆեկտիվ փուլերի ռիսկը: Հնարավորության դեպքում գիշերը շշուկ կերակրելը կնոջ զուգընկերոջ կամ օգնողի կողմից կարող է օգտակար լինել կնոջը քնի ավելի լավ ժամանակացույց պահպանելու հնարավորություն տալու համար: Հետծննդաբերական փսիխոզով կամ մանիայով տառապող կանանց մոտ կրծքով կերակրելը կարող է ավելի ռիսկային լինել, և, հետևաբար, ցուցված չէ, քանի որ մայրը կարող է չափազանց անկազմակերպ լինել կրծքով ապահով կերակրելու հարցում [542]:

Քանի որ ծննդաբերությունը կարող է հիպոմանիայի/մանիայի առաջին փուլի տրիգեր լինել ՄԴԽ ունեցող կանանց մոտ, հակադեպրեսանտները պետք է զգուշորեն կիրառվեն՝ հատկապես ԵԽ ընտանեկան անամնեզ ունեցող կանանց մոտ [543]: Ետծննդյան շրջանում դեպրեսիայի առաջին փուլ դրսևորած կամ հետծննդյան վաղ շրջանում դեպրեսիայի ռեցիդիվ ունեցած կանանց մոտ նաև բարձր է հակադեպրեսանտներով բուժումից հետո ԵԽ փոխարկման ռիսկը [537]:

6.2.3. Դաշտանային ցիկլի ազդեցությունը ախտանշանների վրա

Չնայած եւս աֆեկտիվ տրամադրության ախտանշանների վրա դաշտանային ցիկլի ազդեցությունը ուսումնասիրող լավ մշակված հետազոտությունների սակավությանը՝ կուտակված ապացույցները ցույց են տալիս, որ հորմոնալ փոփոխությունները կարող են ազդել հիվանդության ընթացքի վրա: Մի քանի դեպքերի մասին զեկույցները և պրոսպեկտիվ ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ կանայք, որոնց մոտ նախադաշտանային ախտանշանների սրացում է դիտվում, ավելի մեծ հավանականությամբ հակված են կլինիկապես արտահայտված ախտանշաններով և ռեցիդիվներով հիվանդության [544-545]: Ամենաընդգրկուն հետազոտություններից մեկի (n=1099) արդյունքում պարզվել է, որ նախադաշտանային դիսֆորիկ խանգարման (ՆԴԴԽ) ԱՎՁ-5 նախնական չափանիշներին բավարարող կանանց մոտ հիվանդության ավելի վաղ մեկնարկ, I Առանցքի ուղեկցող խանգարումների ավելի մեծ հավանականություն, ավելի շատ հիպոմանակալ/մանիակալ և դեպրեսիվ փուլեր և արագ փոխարկման ավելի բարձր տեմպեր են դիտվում [546]: Այս ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ ուղեկցող ՆԴԴԽ տառապող կանանց մոտ եւս առաջացման և մենարիսի տարիքի միջև ընկած ժամանակահատվածը ավելի կարճ էր, ինչը հուշում է, որ էնդոգեն հորմոնների նկատմամբ զգայունությունը կարող է ազդել եւս առաջացման և կլինիկական վիճակի վրա:

Բացի դրանից, նախադաշտանային սինդրոմը (ՆԴՍ) և ՆԴԴԽ նույնպես ավելի հաճախ են առաջանում եւս-ով կանանց մոտ [547, 548]: Կարևոր է, որ եւս-ով կանանց մոտ ուղեկցող ՆԴԴԽ ճշգրիտ ախտորոշվի Էվթիմիայի ժամանակ՝ պրոսպեկտիվ ախտանշանների նվազագույնը 2 ամսվա սխեմա կազմելով [549]:

6.3. Դաշտանադադար

Շատ կանանց մոտ դաշտանադադարին անցնելու հետ կապված սթրեսը և հորմոնալ փոփոխությունները կարող են ուժեղացնել աֆեկտիվ ախտանշանները կամ առաջացնել դրանք [550-552]: Երկբևեռ խանգարման համակարգված բուժման կատարելագործման ծրագրի (ԵԽ-ՅԲԿԾ, Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar disorder, STEP-BD) շրջանակներում մի հետազոտության հետահայաց վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ դաշտանադադարին անցնելու ժամանակահատվածում ավելանում է դեպրեսիվ, բայց ոչ մանիակալ փուլերի քանակը [553]: Այնուամենայնիվ, այս ոլորտում կլինիկական փորձարկումների սակավության պատճառով, նախքան բուժման հանձնարականներ տալը, ավելի շատ տվյալներ են պահանջվում [554]:

ԱՐՅՈՒՄԱԿ 22. Երեխաների և դեռահասների մոտ մանիակալ ախտանշանների դիֆերենցված ախտորոշումը

Ախտորոշում	Երկբևեռ մանիա/հիպոմանիա	Ուշադրության պակասի և հիպերակտիվության խանգարում	Օպոզիցիոն հակադրվող վարքային խանգարում
Էյֆորիա	Էպիզոդիկ, երկարատև, պաթոլոգիական (իրավիճակին չհամապատասխանող կամ ոչ բնորոշ), ֆունկցիոնալության փոփոխությամբ ուղեկցվող, «շրջապտույտներ» ≥ 3	Եթե առկա է, ապա ոչ Էպիզոդիկ կամ պաթոլոգիկ	Եթե առկա է, ապա ոչ Էպիզոդիկ կամ պաթոլոգիկ

	մանիակալ ախտանշաններով		
Դյուրագրգռություն	Էպիզոդիկ, երկարատև, պաթոլոգիական, ֆունկցիոնալության փոփոխությամբ ուղեկցվող, «շրջապտույտներ» ≥4 մանիակալ ախտանշաններով	Կարող է լինել ուղեկցող ախտանշան՝ կապված խթանիչների կողմնակի ազդեցության հետ, կամ ուղեկցող հիվանդության պատճառով (օրինակ՝ ՕՅՎԽ)	Ախտորոշման չափանիշ, որոշակի երկարատև փուլերի բացակայություն, այլ մանիակալ ախտանշաններով «շրջապտույտի» բացակայություն
Քուն	Քնի նվազած կարիք (այսինքն, սովորականից նշանակալի պակաս քուն՝ առանց ցերեկը հոգնածություն կամ քնկոտություն զգալու)。 փոփոխությունը կարող է աֆեկտի հետ կապված լինել	Անքնություն (այսինքն, քնելու անկարողություն)。 կարող է լինել ուղեկցող ախտանշան կամ կապված լինել խթանիչների հետ, բայց քնի կարիքը անփոփոխ է	Ախտանշան կամ ընդհանուր բնութագրիչ չի հանդիսանում կարող է չենթարկվել անկողին գնալու կանոններին կամ սովորույթներին
Մեծության մոլուցք	Ինքնավստահության և սեփական կարևորության որոշակի ոչ բնորոշ աճ. փոփոխությունը պետք է աֆեկտի հետ կապված լինի	Ախտանշան կամ ընդհանուր բնութագրիչ չի հանդիսանում	Հեղինակություն ունեցող անձանց հակադրվելը սովորական է, բայց պարտադիր չէ, որ աֆեկտի հետ կապված լինի
Հիպերակտիվություն և պաթոլոգիկ անուշադրություն	Էպիզոդիկ. եթե ուղեկցվում է ախտորոշված ՈւԴՅԱԽ հետ, ապա որոշակիորեն «սովորականից վատ» փոփոխությունը պետք է աֆեկտի հետ կապված լինի	Ախտորոշման չափանիշ, ոչ Էպիզոդիկ	Ոչ արտահայտված կամ Էպիզոդիկ

ՈւԴՅԱԽ՝ - Ուշադրության պակասի և հիպերակտիվության խանգարում. ՕՅՎԽ՝ **օպոզիցիոն հակադրվող վարքային խանգարում** (վերցված է Goldstein and Birmaher, 2012) [555]:

6. 4. Երեխաների ու դեռահասների մոտ երկբևեռ խանգարման բուժում

6. 4. 1. Դրսևորում և ախտորոշում

Քանի որ հաջորդ բաժինը ներառում է երեխաների և դեռահասների մոտ եխ համաճարակաբանության, ֆենոմենոլոգիայի և դիֆերենցիալ ախտորոշման միայն համառոտ ակնարկ, լրացուցիչ տեղեկությունների համար ընթերցողին խորհուրդ ենք տալիս ծանոթանալ ավելի մանրամասն ուսումնասիրություններին [555-560]:

Եխ-ով հիվանդների մոտ մեկ երրորդի (արտակլինիկական ընտրանք) և երկու երրորդի (կլինիկական ընտրանք) մոտ աֆեկտիվ առաջին փուլը դրսևորվում է մանկության կամ պատանեկության տարիներին, ընդ որում ավելի վաղ մեկնարկին բնորոշ է հիվանդության ավելի ծանր ընթացքը, որը բնութագրվում է ախտանշանների ծանրությամբ և ուղեկցող հիվանդությամբ [561, 562]: Հակառակ դեռևս մեկ տասնամյակ առաջ առկա հակասություններին, այժմ այս ոլորտում շատ ավելի մեծ համաձայնություն կա առ այն, որ թեև կան զարգացման ձևի տարբերություններ այն առումով, թե ինչպիսի ախտանշաններ

են դրսևորվում, երեխաների և դեռահասների մոտ Եւ փաստացի ախտորոշումը պետք է հիմնված լինի այն նույն ախտանշանների վրա, որոնք կիրառվում է մեծահասակների համար [563]: Խստորեն սահմանված լինելով ԱՎՁ-5 չափանիշների համաձայն, հիվանդության ընթացքը երեխաների ու դեռահասների մոտ բնութագրվում է հնարավոր արագ սիմպտոմատիկ վերականգնմամբ, բայց նաև ռեցիդիվների մեծ քանակով՝ նույնիսկ սովորական բուժման համատեքստում [565]: Չնայած «գերախտորոշում» և «գերբուժում» գաղափարները մանկական Եւ ժամանակ համակողմանի ուշադրության են արժանացել [565], բնակչության շրջանում ներկայացուցչական ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ դեռահասների մոտ Եւ բնութագրվում է բուժման ցածր մակարդակով, ինչպես նաև ինքնասպանության և ուղեկցող հիվանդությունների բարձր ցուցանիշներով [566, 567]: Այդ պատճառով երեխաների կամ դեռահասների մոտ Եւ սխալ ախտորոշման և սխալ բուժման ռիսկը պետք է ծանր ու թեթև արվի չախտորոշելու կամ չբուժելու ռիսկի համեմատ [568]՝ նկատի ունենալով, որ տվյալների համաձայն՝ բուժման հետաձգման տևողությունը ինքնին ռիսկի գործոն է չափահաս տարիքում անբարենպաստ ելքի համար [569]:

Վաղ դրսևորված մանիայի կամ հիպոմանիայի տարբերակումը հոգեբուժական այլ խանգարումներից կարևոր է, քանի որ բազմաթիվ վիճակների դեպքում համընկնող ախտանշանները շատ են՝ ներառյալ ՈՒԴՅԱԽ, օպոզիցիոն հակադրվող վարքային խանգարումը (ՕՅՎԽ), տրամադրության կարգավորման դեստրուկտիվ խանգարումը (ՏԿԴԽ), հոգեակտիվ նյութերի չարաշահումը, անձնային խանգարումները և գեներալիզացված տագնապային խանգարումը [555, 570] (Ադյուսակ 22): Մանիայի/հիպոմանիայի առանձին փուլերը և չհամընկնող ախտանշանները կարող են հեշտացնել ճշգրիտ ախտորոշումը: Երբ առկա է ուղեկցող հիվանդություն, օրինակ՝ ՈՒԴՅԱԽ, համընկնող ախտանիշները (օրինակ՝ ցրվածությունը և հիպերակտիվություն) պետք է հաշվի առնվեն միայն մանիայի կամ հիպոմանիայի ախտորոշման համար, եթե դրանք ուժեղանում են Էյֆորիայի կամ դյուրագրգռության ընթացքում: Հատկանշական է, որ ՈՒԴՅԱԽ շարունակական վիճակ է, մինչդեռ Եւ փուլային է, և քնի ժամանակի նվազումը, հիպերսեքսուալությունը, հայուցինացիաները կամ գառանցական գաղափարները, ինչպես նաև սպանության կամ ինքնասպանության մտքերն ու գործողությունները տեղի են ունենում մանկական մանիայի ժամանակ, բայց հազվադեպ են կամ բացակայում են ՈՒԴՅԱԽ չբարդացած դեպքերում:

Կարևոր է նշել, որ թեև Էպիզոդիկ վարքային պոռթկումներով կամ կատաղությամբ ուղեկցվող քրոնիկ դյուրագրգռությունը կարող է դիտվել մանկական բազմաթիվ հոգեբուժական խանգարումների դեպքում (ներառյալ անձնային խանգարումները, հոգեմետ նյութերի չարաշահումը, ՕՅՎԽ, զարգացման պերվազիվ խանգարումները և մեծ դեպրեսիվ փուլերը), նման դյուրագրգռությունը և դյուրաբռնկումը բավարար չեն ախտորոշման համար՝ նույնիսկ ծանր լինելու դեպքում: ԱՎՁ 5-րդ խմբագրությունում ներկայացված ՏԿԴ խանգարման վերջին ախտորոշումը, որը ներառում է քրոնիկ դյուրագրգռությունը որպես որոշիչ հատկանիշ, Եւ նշում է որպես բացառման չափանիշ: Այնուամենայնիվ, ՏԿԴ ֆենոտիպը ակնհայտ է Էպիզոդիկ Եւ-ով դեռահասների մոտ 25%-ի մոտ և կապված է այնպիսի գործոնների հետ, ինչպիսիք են մեծ ընտանեկան կոնֆլիկտը և ուղեկցող ՈՒԴՅԱԽ [571]: Այսպիսով, դասական Եւ և քրոնիկ դյուրագրգռությունը իրար չեն բացառում՝ չնայած վերջինի ոչ սպեցիֆիկ բնույթին:

Մանկական երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար հանձնարարականների մակարդակը որոշելու նպատակով ՌՎՀ սակավ արդյունքների համատեղում է արվում առատ կլինիկական փորձի հետ:

Բացի լուրագիդոնից, որի համար ստացված են դրական ՌՎՀ տվյալներ [597]՝ լավ տանելիության հետ մեկտեղ, տարբերակները ներառում են տանելիության առումով զգալի

խնդիրներ ունեցող թերապիաներ (օլանզապին-ֆլուքսետինի համադրություն) կամ ՌՎՀ տվյալներով չհիմնավորված թերապիաներ (օրինակ՝ լիթում, լամոտրիջին), կամ դրական արդյունքներ չարձանագրած ՌՎՀ-ներ (օրինակ՝ քվեթիապին): Այս դեպքում կլինիկական փորձը՝ տանելիության նկատառումներով և մեծահասակների տվյալներով հանդերձ, հիմք է հանդիսացել հանձնարարականի մակարդակը սահմանելու համար: Լիթումը և լամոտրիջինը չեն փորձարկվել մանկական երկբևեռ դեպրեսիայի ՌՎՀ-ներում: Այնուամենայնիվ, այս պրեպարատներով մանկական խմբում դեպրեսիան բուժելու մեծ կլինիկական փորձ կա՝ դրական բաց փորձարկումների հետ մեկտեղ: Բացի դրանից, այս պրեպարատները հանձնարարվում են սուր երկբևեռ փուլերում բուժման համար և լավ տանելիություն են ցուցաբերում: Այսպիսով, չնայած ՌՎՀ տվյալների բացակայությանը, դրանք հանձնարարվում են որպես երկրորդ հերթի դեղամիջոցներ մանկական պոպուլյացիայում սուր երկբևեռ դեպրեսիայի բուժման համար:

Ինչ վերաբերում է քվեթիապինին, բացասական արդյունքով երկու ՌՎՀ-ներից [601, 602] մեկի ժամանակ դոզան տատանվում էր 300-600 մգ/օր միջև, բայց փորձարկումը սահմանափակված էր 32 մասնակցով և ուներ պլացեբոյին արձագանքման 67% մակարդակ: Մյուս հետազոտության մեջ մասնակիցները ընդունել են ընդամենը 150-300 մգ/օր, և արձանագրվել է պլացեբոյին արձագանքման 55% մակարդակ: Կարելի է պնդել, որ քվեթիապինի հետազոտությունները ձախողվել են, այլ ոչ թե իսկապես բացասական են եղել: Հետևաբար, հաշվի առնելով դրա ակնհայտ արդյունավետությունը, մեծահասակների երկբևեռ դեպրեսիայի և մանկական երկբևեռ դեպրեսիայի հետազոտության մեթոդաբանական խնդիրները, ինչպես նաև հիմնվելով կլինիկական փորձի վրա, այն առաջարկվում է որպես երրորդ հերթի տարբերակ:

Ի վերջո, բուժման որոշումներն ընդհանրապես, բայց հատկապես էմպիրիկ անորոշության համատեքստում, պետք է ներկայացվեն մրցակցող տարբերակների ռիսկերի և օգուտների համեմատական մանրակրկիտ քննարկմամբ: Ռիսկ-օգուտ հարաբերակցությունը կարող է տարբեր լինել հիվանդների շրջանում՝ կախված այնպիսի գործոններից, ինչպիսիք են Ես ենթատիպը, ուղեկցող տազնապը և քնի խանգարումը:

ՆԿԱՐ 8. Մանկական երկբևեռ դեպրեսիայի բուժում. ապացույցների ամփոփում (Գունավոր պատկերը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում)

ՄԴԽ ունեցող երեխաների կամ դեռահասների մի զգալի փոքրամասնության մոտ, ի վերջո, կշարունակի Ես զարգանալ, ըստ զեկույցների՝ միջինը 28% ցուցանիշով [572, 573]: Դեպրեսիվ փուլից հետո մանիայի փոխարկման ռիսկը ներառում է աֆեկտիվ խանգարումների ընտանեկան անամնեզ, հուզական և վարքային կարգավորման խանգարում, ենթաշեմային մանիակալ ախտանշաններ, ցիկլոթիմիա, ատիպիկ դեպրեսիա և փսիխոզ [572]: Վերջերս իրականացված մետաֆերլուծությունը ցույց տվեց, որ ամենանշանակալի պրոգնոստիկ գործոններն են ընտանեկան անամնեզը, մեկնարկի ավելի վաղ տարիքը և փսիխոտիկ ախտանշանների առկայությունը [574]: Ես-ով տառապող հիվանդ ծնողների սերունդների մոտ Ես-ն ավելի հաճախ է հանդիպում [575-577]: Չնայած միատեսակ ռազմավարություն չկա Ես-ով տառապող ծնողի երեխայի դեպրեսիան (կամ ՈՒՊՅԱԽ, տազնապը և այլն) բուժելու համար, պետք է հնարավորինս զգուշությամբ հակադեպրեսանտներ կամ խթանող դեղամիջոցներ նշանակել, քանի որ դրանք կարող են մանիա/հիպոմանիա առաջացնել [578]: Հիվանդները և նրանց ծնողները պետք է տեղեկացված լինեն հնարավոր փոխարկման ռիսկի մասին, և բուժումով պայմանավորված հնարավոր մանիակալ/հիպոմանիակալ փոխարկման ուշադիր մշտադիտարկում պետք է իրականացվի:

Ինքնուրույն և/կամ ծնողների կողմից լրացվող հարցաթերթիկները կարող են տեղեկատվական լինել և կարող են բարձրացնել ԵՍ հավանականության ինդեքսը [579]: Սակայն, այդ հարցաթերթիկների միավորները, օրինակ՝ Մանկական վարքագծի թերթի «կարգավորման խանգարման ֆենոտիպը», որը նախկինում նկարագրվում էր որպես «ԵՍ ֆենոտիպ», բավականաչափ վստահությամբ թույլ չեն տալիս տարբերակել ԵՍ-ը այլ բարդ և ծանր սիմպտոմատիկ դրսևորումներից [580]: Հարցաթերթիկները կարող են օգտագործվել սերինինգի նպատակներով, բայց դրանք չեն փոխարինում մանրակրկիտ ախտորոշումը: Ծնողների կողմից դինամիկ գնահատումը կարող է առավել օգտակար լինել ախտորոշման և բուժման արդյունքների գնահատման համար: 2-12 տարեկան երեխաների ծնողների շաբաթական գնահատման առցանց ծրագիրը (դեպրեսիայի, տագնապի, ՈՒԴԱԽ, հակադրվող վարքագծի և մանիայի համար) հասանելի է www.bipolarnews.org կայքում՝ Child Network կոճակին սեղմելով [581]:

6.5. Դեղաբանական բուժում

Ընդհանուր սկզբունքներ

ԵՍ-ով մեծահասակների բուժման ընդհանուր սկզբունքները կիրառվում են նաև երեխաների և դեռահասների նկատմամբ: Երիտասարդների դեպքում շատ կարևոր են ուղեկցող խանգարումների և տանելիության խնդիրները: Ուղեկցող ՈՒԴԱԽ-ը ԵՍ-ով տառապող մեծահասակների համեմատ ավելի տարածված է երեխաների և դեռահասների մոտ: Ավելին, ՈՒԴԱԽ ախտանշանները հաճախ չեն մեղմանում տրամադրության կայունացումից հետո, և կարող է ՈՒԴԱԽ միաժամանակյա բուժում պահանջվել: Բացի դրանից, բնակչության այս խմբում արժեքներով արագ զարգացման և վաղ սրտանոթային հիվանդությունների բարձր ռիսկի պատճառով պետք է պարբերաբար գնահատվեն նաև սրտանոթային ռիսկի գործոնները և պետք է միջամտություն իրականացվի: Կենսակերպի կառավարումը, այդ թվում սննդակարգին, թմրամիջոցների օգտագործմանը, ծխելուն և ֆիզիկական ակտիվությանը ուշադրություն դարձնելը, պետք է իրականացվի հոգեբանական կամ դեղաբանական միջամտությունների հետ մեկտեղ [582]: Այս առնչությամբ, երեխաները և դեռահասները ավելի զգայուն են հոգեբուժական դեղամիջոցների նյութափոխանակային կողմնակի երևույթների նկատմամբ, քան մեծահասակները, հատկապես ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների, որոնք առաջնահերթ թերապիաներ են համարվում [583]: Բոլորը միասին, այս տարբերվող հատկանիշները կարևորում են այն մոտեցումը, որ մի քանի դեղերի հաճախ պահանջվող նշանակումը լինի կշռադատված և հիմնված գործոնների համադրության վրա՝ ներառյալ աֆեկտիվ ախտանշանների ծանրությունը, ընդհանուր ֆունկցիոնալությունը և ֆիզիկական առողջությունը:

Մանիայի բուժում սուր փուլում

Առաջնահերթ թերապիա. Որպես առաջնահերթ տարբերակներ հանձնարարվում են լիթիումը (մակարդակ 1) [583, 585], ռիսպերիդոնը (1 մակարդակ) [584, 586], արիպիպրազոլը (2 մակարդակ) [587], ասենապինը (2 մակարդակ) [588] և քվեթիպաինը (մակարդակ 2) [583, 589]: Ռիսպերիդոնը կարող է գերադասելի լինել լիթիումից ոչ գեր երիտասարդների և ՈՒԴԱԽ ունեցող երիտասարդների համար [584]:

Երկրորդ հերթ. Անվտանգության և տանելիության նկատառումներից ելնելով՝ օլանզապինը (մակարդակ 2) [590] և զիպրասիդոնը (մակարդակ 2) [591] պետք է դիտարկվեն որպես

երկրորդ հերթի տարբերակներ: Քվեթիապինով ադյունկտիվ թերապիան (մակարդակ 3) [592] նույնպես հանձնարարվում է որպես երկրորդ հերթի բուժում:

Երրորդ հերթ. Չնայած երկու ՌՎՀ-ներում արձագանքման ցածր մակարդակին՝ ԵԽ-ով մեծահասակների մոտ օգտագործման երկար պատմությունը, բաց հետազոտությունների դրական արդյունքների հետ միասին, հիմք է տալիս դիվալպրոտեքսը դիտարկելու որպես երրորդ հերթի տարբերակ այն երիտասարդների համար, ովքեր չեն արձագանքում կամ չեն տանում առաջին կամ երկրորդ հերթի պրեպարատները (մակարդակ 4) [593]:

Չի հանձնարարվում. Օբսկարբագեպինը չէր գերազանցում պլացեբոն մի մեծ ՌՎՀ-ում (2-րդ մակարդակ բացասական) [594]:

6. 6. Երկբևեռ դեպրեսիայի բուժում սուր փուլում

Մանկական ընտրանքների տվյալները շատ սահմանափակ և բարդ են՝ ՌՎՀ-ներում պլացեբոյին արձագանքման չափազանց բարձր ցուցանիշներով: Հետևաբար, այս հանձնարարականները ավելի շատ են հիմնված կլինիկական փորձի և մեծահասակների հետազոտությունների վրա, քան սուր մանիայի դեպքում վերը նշված հանձնարարականները (տե՛ս Նկար 8):

Առաջնահերթ թերապիա. Վերջերս հրապարակված մի ՌՎՀ-ն արդյունքում պարզվել է, որ լուրագիդոնը գերազանցում է պլացեբոն (մակարդակ 2) [595]՝ բարելավելով դեպրեսիվ ախտանիշները սուր երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող երեխաների և դեռահասների մոտ, սակայն այս պոպուլյացիայի վերաբերյալ համեմատաբար քիչ կլինիկական փորձ կա: Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով նրա արդյունավետությունը և կլինիկական փորձը մեծահասակների երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում, լուրագիդոնը խորհուրդ է տրվում որպես առաջնահերթ թերապիա:

Երկրորդ հերթ. Թեև լիթիումը և լամոտրիջինը հանձնարարվում են որպես առաջնահերթ դեղամիջոցներ մեծահասակների մոտ երկբևեռ դեպրեսիայի դեպքում, երեխաների և երիտասարդների համար լիթիումի (մակարդակ 4) [596] և լամոտրիջինի (մակարդակ 4) [597] վերաբերյալ միայն բաց հետազոտությունների տվյալներ կան: Չնայած ՌՎՀ սահմանափակ տվյալներին, այնուամենայնիվ, այս պրեպարատների հետ կապված զգալի կլինիկական փորձ կա, քանի որ դրանք լայնորեն օգտագործվում են կլինիկական պրակտիկայում: Այդ իսկ պատճառով, մեծահասակների համար ապացուցված արդյունավետության հետ մեկտեղ, լիթիումը և լամոտրիջինը հանձնարարվում են որպես երկրորդ, այլ ոչ թե երրորդ հերթի դեղամիջոցներ (տե՛ս Նկար 8):

Երրորդ հերթ. Երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող երիտասարդների շրջանում կա օլանզապին-ֆլուքսետին համադրության դրական արդյունք ցույց տված ՌՎՀ (մակարդակ 1) [598]: Այնուամենայնիվ, օլանզապինով պայմանավորված մետաբոլիկ երևույթների հետ կապված մտահոգության և երիտասարդների շրջանում օլանզապին-ֆլուքսետին համադրության կիրառման սահմանափակ կլինիկական փորձի պատճառով այս տարբերակը նշվում է որպես երրորդ հերթի թերապիա: Չնայած մանկական ընտրանքում բացասական արդյունքներին՝ մեծահասակների մեծաքանակ հետազոտությունները և զգալի կլինիկական փորձը հաշվի առնելով քվեթիապինը (2-րդ մակարդակի բացասական) [599, 600] նույնպես հանձնարարվում է որպես երրորդ հերթի պրեպարատ այս պոպուլյացիայի համար: Մանկական ընտրանքներում իրականացված հետազոտությունների հետ կապված կան նաև մի շարք մեթոդաբանական խնդիրներ (տե՛ս Նկար 8):

Չնայած հակադեպրեսանտներով պայմանավորված մանիայի դրսևորման ճշգրիտ դիսկերի վերաբերյալ գիտելիքները սահմանափակ են, ԵԽ-ով երիտասարդների շրջանում դիտողական դեղաբանահամաճարակաբանական ուսումնասիրությունները հաստատում են այն կարծիքը, որ հակադեպրեսանտները պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն ԵԽI և ԵԽII դեպքում, ինչպես նաև նորմոթիմիկների հետ համատեղ (մակարդակ 4) [578, 601]:

Չի հանձնարարվում. Մի մեծ ՌԿՅ-ն արդյունքում պարզվել է, որ օքսկարբազեպինը չի գերազանցում պլացեբոն (2-րդ մակարդակ բացասական) [594], թեև այն արդյունավետ է եղել ամենաերիտասարդ հիվանդների խմբում, բայց ոչ ավելի մեծ դեռահասների համար:

Աջակցող թերապիա

Մանկական ընտրանքներին վերաբերող տվյալները շատ սահմանափակ են: Հետևաբար, այս հանձնարարականները ավելի շատ են հիմնված կլինիկական փորձի և մեծահասակների հետազոտությունների արդյունքների վրա, քան սուր մանիայի համար վերը նշված հանձնարարականները:

Առաջնահերթ թերապիա. Այս պոպուլյացիայի համար աջակցող թերապիայի նախընտրելի տարբերակներն են արիպիպրազոլը (2-րդ մակարդակ) [602, 603], լիթիումը (2-րդ մակարդակ) [604] և դիվալպրոքսը (մակարդակ 2) [604, 605]: Սակայն, հարկ է նշել, որ արիպիպրազոլի փորձարկման ժամանակ հսկողության տևողությունը ընդամենը 30 շաբաթ էր, իսկ որպես աջակցման թերապիա լիթիումի և դիվալպրոքսի համեմատման 18-ամյա փորձարկման ժամանակ ընտրանքի չափը ընդամենը 30 մասնակից էր: Կարևոր է նշել, որ քիչ հիվանդներ են շարունակել լավ արդյունք ցույց տալ լիթիումով կամ դիվալպրոքսով մոնոթերապիան անցնելուց հետո, իսկ մեծամասնությունը կրկին արձագանքել է, երբ վերականգնվել է դրանց համադրությունը: Ավելին, այլ հետազոտություններում նույնպես ռեմիսիայի հասնելու և պահպանելու համար հաստատվել է համադրված թերապիայի արդյունավետությունը (օրինակ՝ ռիսպերիդոն գումարած լիթիում կամ դիվալպրոքս [584] և լիթիում գումարած դիվալպրոքս կամ կարբամազեպին [606]): Ադյունկտիվ լամոտրիջինը նույնպես կարող է դիտարկվել 13 տարեկանից մեծ անձանց համար (մակարդակ 2) [607]:

Երկրորդ հերթ. 3-րդ կամ ավելի բարձր մակարդակի ապացույցներ ունեցող թերապիաներ չկան, որոնք կարող են հանձնարարվել որպես աջակցման երկրորդ հերթի տարբերակներ:

Երրորդ հերթ. Թեև ասենապինին վերաբերող շատ ավելի քիչ փորձ կա, քան այս բաժնում քննարկված այլ դեղամիջոցներին, վերջերս անցկացված բաց երկարաժամկետ հետազոտությունը 50 շաբաթվա ընթացքում մանիակալ ախտանշանների շարունակական նվազեցում է արձանագրել (4 մակարդակ) [608]: Բացի դրանից, չափահասների խմբում վերջերս իրականացված մի ՌԿՅ հաստատել է դրա արդյունավետությունը աֆեկտիվ փուլերի ռեցիդիվը կանխելու գործում [374]: Թեև այս պոպուլյացիայի համար քվեթիապինի, ռիսպերիդոնի կամ գլիպրասիդոնի աջակցման արդյունավետության ուսումնասիրություններ չեն եղել, կլինիկական փորձը և բաց հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ այս դեղամիջոցներով բուժման շարունակումը և աջակցող թերապիան տարբերակ են մասնավորապես այն հիվանդների համար, ովքեր լավ են արձագանքել սուր փուլում դրանցով բուժմանը (մակարդակ 4) [591, 609, 610]: Ավելին, ապացույցներ կան, որ օրալ քվեթիապինի և երկարաձգված ազդեցությամբ ներարկային ռիսպերիդոնի մոնոթերապիան, ինչպես նաև ադյունկտիվ թերապիան և օրալ գլիպրասիդոնով ադյունկտիվ թերապիան արդյունավետ են ԵԽ-ով մեծահասակների աֆեկտիվ փուլերը կանխելու համար [369, 370, 383, 384, 387]:

Ուղեկցող խանգարումների բուժում

ՈՒՊՅԱԽ. Ուղեկցող ՈՒՊՅԱԽ դեպքում հակամանկակալ դեղամիջոցների օպտիմալ դոզաներ ընդունող կայուն/Էվթիմիկ երիտասարդներին կարող են նշանակվել խթանիչներ: Աղյուսակով խառը ամֆետամինային աղերը (մակարդակ 3) [611] և մեթիլֆենիդատը (մակարդակ 3) [612] երկուսն էլ արդյունավետ են ուշադրության ախտանշանները մեղմելու համար և ընդհանուր առմամբ լավ են տարվել մինչ օրս ավարտված ՌՎՀ-ներում չնայած տրամադրության բարձրացման խթանման ռիսկերի վերաբերյալ տեսական և համաճարակաբանական տվյալներին [613]: Թեև բաց փորձարկումները ատոմոքսետինի հնարավոր օգուտներն են արձանագրում (մակարդակ 4)[614, 615], մանիա կամ հիպոմանիա առաջացնելու հնարավորությունը պահպանվում է, ինչի պատճառով նախքան կլինիկական հանձնարարականներ տալը ՌՎՀ-ներ են անհրաժեշտ:

Հոգեակտիվ նյութերի օգտագործում. Հոգեակտիվ նյութերի ուղեկցող օգտագործումը պետք է, ըստ կլինիկական ցուցումների, բուժվի աֆեկտիվ ախտանշանների հետ միաժամանակ՝ ստացիոնար կամ ամբուլատոր պայմաններում: Մի փոքր ուսումնասիրություն ցույց է տալիս, որ լիթիումը կարող է արդյունավետ լինել հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը այս պոպուլյացիայում նվազեցնելու համար (մակարդակ 3) [617]: Պետք է դիտարկել նաև ԸԿԹ (Գլուխ 2): N-ացետիլցիստեինի դրական փորձարկումները դեռահասների շրջանում հաշիշի օգտագործման, ծխելու, իսկ մեծահասակների մոտ երկբևեռ դեպրեսիայի համար ցույց են տալիս, որ N-ացետիլցիստեինը կարող է օգտակար լինել ուղեկցող երկբևեռ խանգարման և հոգեակտիվ նյութերի չարաշահումով տառապող դեռահասների դեպքում, սակայն այս վարկածն ուսումնասիրող փորձարկումները դեռ չեն ավարտվել (4-րդ մակարդակ):

6. 7. Տարեցների երկբևեռ խանգարման բուժում

6. 7. 1. Դրսևորում և ընթացք

Կանադայում և աշխարհի շատ երկրներում բնակչության ծերացման պատճառով տարեցների բուժման հետ կապված համապատասխան խնդիրների մասին իրազեկվածությունը գնալով ավելի կարևոր է դառնում: Հոգեբուժական խնդիրներով տարեց ամբուլատոր հիվանդների մոտ 6%-ը և ստացիոնար հիվանդների մոտ 10%-ը ԵԽ ունեն [620], և, համապատասխանաբար, այս պոպուլյացիան հոգեբուժական և ֆիզիկական առողջության ծառայություններից ամենաշատն օգտվողներից է [621]: ԱՄՆ-ում ԵԽ-ով հիվանդների մոտ 25%-ը 2005թ. եղել է 60 տարեկանից մեծ [622], իսկ մինչև 2030թ. ԵԽ-ով հիվանդների >50%-ը կլինի ավելի քան 60 տարեկան [623]:

Կյանքի ընթացքում տարեցների շրջանում ԵԽ տարածվածությունը մոտ 1%-2% է կազմում՝ ընդհանուր բնակչության շրջանում 1 տարվա ընթացքում 0,1%-0,7% տարածվածությամբ: Երկբևեռ խանգարում ունեցող տարեցների մոտ 90%-95% մեկնարկային փուլը դրսևորվում է մինչև 50 տարեկանը, թեև մի փոքր մասի մոտ դա ավելի ուշ է ի հայտ գալիս [624, 625]: Ուշ դրսևորումը հաճախ կապված է նյարդաբանական և սոմատիկ ուղեկցող հիվանդությունների հետ և կարող է բացասական պրոգնոզի հիմք հանդիսանալ [627], թեև սա միանշանակ բացահայտում չէ [628]:

Այն դեպքում, երբ մանիայի կամ հիպոմանիայի ախտանշանները սովորաբար ավելի քիչ են արտահայտված տարեցների մոտ, դեպրեսիվ և կոգնիտիվ ախտանշաններն ավելի հաճախ են նկատվում, իսկ հիպերակտիվությունը, ագրեսիան, անքնությունը, իմպուլսիվությունը և ինքնաքամահրանքը կարող են զգալի վտանգ ներկայացնել հիվանդի և շրջապատի համար [629, 630]: Հոգեբուժական ուղեկցող հիվանդությունները նույնպես սովորաբար ավելի քիչ են, քան երիտասարդ հիվանդների մոտ, ընդ որում, տագնապը և

հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը առավել տարածված են [631]: Երիտասարդ հիվանդների համեմատ տարեցները պակաս են օգտվում ստացիոնար, ամբուլատոր ու շտապ օգնության բուժման և աջակցման ծառայություններից [632]:

Կոգնիտիվ դիսֆունկցիան Էական մտահոգություն է այս խմբի համար, քանի որ աֆեկտիվ բոլոր վիճակներում, այդ թվում Էվթիմիայի ընթացքում, >30%-ի մոտ զգալի ճանաչողական դեֆիցիտ է դիտվում [633]: Այս կոգնիտիվ դիսֆունկցիան հարաբերականորեն կայուն է, կապված է կյանքի ավելի վաղ շրջաններում աֆեկտիվ փուլերի քանակի հետ և 2-5 տարվա հսկման ընթացքում չի գերազանցում նորմալ ծերացման ցուցանիշները [634-636]: Լիթիումի օգտագործումը հանգեցնում է Ես ժամանակ կոգնիտիվ խանգարումների ավելի ցածր մակարդակի [637], իսկ խմելու ջրում լիթիումի ավելի բարձր մակարդակները կարող են հանգեցնել դեմենցիայի ավելի ցածր ռիսկի [638, 639]՝ չնայած պրոսպեկտիվ փորձարկումներ են արվել դրա համար որոշակի գնահատականներ ձեռք բերելու համար: Կոգնիտիվ դիսֆունկցիան քանակապես գնահատելու համար պետք է օգտագործվեն ստանդարտացված գործիքներ, ինչպիսին է Մոնրեալի կոգնիտիվ գնահատումը (ՄոԿԳ, Montreal Cognitive Assessment, MoCA): ճանաչողության և ֆունկցիոնալության միջև կապի պատճառով [634-640]՝ բուժման որոշումներ կայացնելիս պետք է հաշվի առնել դեղերի ազդեցությունը (հատկապես բարձր հակախոլիներգիկ ազդեցություն ունեցող դեղերի) ճանաչողության վրա: Բացի դրանից, պետք է նպաստել փոփոխելի ռիսկի գործոնների՝ այդ թվում սննդակարգի բարելավմանը, խթանել ֆիզիկական և մտավոր վարժությունները, որպեսզի հետագայում նվազեցվի կոգնիտիվ անկման ռիսկը:

Ուղեկցող սոմատիկ հիվանդություններ

Եխ-ով տարեցները ունեն միջինը երեքից չորս ուղեկցող սոմատիկ հիվանդություն, որոնցից ամենատարածվածներն են մետաբոլիկ համախտանիշը, հիպերտոնիան, շաքարախտը, սրտանոթային հիվանդությունները, արթրիտը և Էնդոկրին խանգարումները [631, 341]: Դրանք միասին նպաստում են Ես-ով հիվանդների կյանքի տևողության կրճատմանը հոգեբուժական խնդիրներ չունեցող պոպուլյացիայի համեմատ 10-15 տարով [642]: Ուղեկցող հիվանդությունների այս բարձր ցուցանիշների պատճառով Ես-ով տարեց մեծահասակի գնահատումը պետք է ներառի մանրակրկիտ ֆիզիկական և նյարդաբանական հետազոտություն՝ ներառյալ կլինիկական լաբորատոր թեստերը: Ըստ ցուցումների՝ նեյրովիզուալիզացումը նույնպես պետք է կիրառվի, հատկապես օջախային նյարդաբանական նշանների և ախտանշանների առկայության կամ ուշ տարիքում կտրուկ դրսևորման դեպքում, կամ եթե դրսևորումը տարբերվում է նախորդ փուլերից: Այլ առողջապահական ծառայություններ մատուցողների հետ համակարգված մոտեցումը նույնպես հրամայական է, քանի որ դա, ինչպես նաև ծխելը դադարեցնելը, կարող է լավացնել ֆիզիկական առողջությունը [643]:

Դեղորայքային բուժում

Այս պոպուլյացիայի մոտ աֆեկտիվ տարբեր վիճակներում դեղերի արդյունավետությունը հաստատող տվյալները սահմանափակ են. մինչ օրս ավարտվել է բացառապես տարեց հիվանդների շրջանում անց կացված միայն մեկ ՌԿՅ, որի ընթացքում համեմատվել են լիթիումը և դիվալպրոքսը մանիայի/հիպոմանիայի բուժման համար [644]: Չնայած դրան՝ բաց փորձարկումները, բնակարազական ուսումնասիրությունները և խառը տարիքային կազմով ՌԿՅ-ների հետահայաց վերլուծությունները ցույց են տալիս, որ, ընդհանուր առմամբ, մեծահասակների համար արդյունավետ դեղամիջոցները արդյունավետ կլինեն նաև տարեցների համար, թեև դեղորայքի տանելիության և տարիքի հետ կապված ֆարմակոկինետիկայի ու ֆարմակոդինամիկայի փոփոխությունների

առնչությամբ պետք է լրացուցիչ նկատառումներ հաշվի առնվեն: Սումատիկ ուղեկցող հիվանդությունների մեծ թվի, ինչպես նաև ծերացման ընթացի հետ կապված ֆիզիկական փոփոխությունների պատճառով այս հիվանդների մոտ պետք է մեծ ուշադրություն դարձնել հնարավոր ֆարմակոկինետիկ խնդիրներին, դեղերի փոխազդեցությանը, կողմնակի ազդեցություններին և շարունակական մոնիթորինգի անհրաժեշտությանը (տես Գլուխ 8):

Ի թիվս այլ ազդեցությունների, լիթիումը հանգեցնում է անբարենպաստ նյարդաբանական դրսևորումների [645] և երիկամների հիվանդության [646]: Դիվալպրոտեքսը հանգեցնում է հենաշարժողական կողմնակի ազդեցությունների [645] և նյութափոխանակության էֆեկտների (քաշի ավելացում և շաքարային դիաբետ) [647]: Կարբամադեպինը խթանում է ցիտոխրոմ P450 ֆերմենտների արտադրությունը և կարող է նվազեցնել դիվալպրոտեքսի և այլ դեղամիջոցների մակարդակը [648]: Ինչ վերաբերում է հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներին, որոնք այժմ շատ հաճախ օգտագործվում են տարեցների մոտ ԵՄ դեպքում, որոշ տարեց հիվանդների մոտ դոզայի կրճատումը կարող է օգտակար լինել հենաշարժողական, սեդատիվ խնդիրների, մետաբոլիկ համախտանիշի և կոգնիտիվ ազդեցությունների ռիսկը նվազեցնելու համար [649]: Կապ կա դեմենցիայով հիվանդների մոտ մահացության և հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների օգտագործման միջև [650], սակայն անհասկանալի է, թե ինչպես դա պետք է կառավարվի ԵՄ-ով հիվանդների դեպքում: Վերջերս նաև տվյալներ են ներկայացվել, որոնք կապում են հակափսիխոտիկ դեղամիջոցները երիկամների սուր ախտահարման հետ [651]:

Մասնավորապես, այս պոպուլյացիայում լիթիում օգտագործելու դեպքում առնվազն 3-6 ամիսը մեկ, ինչպես նաև լիթիումի դոզայի ճշգրտումից կամ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցների, անտիոնստենզին II ռեցեպտորների բլոկատորների, անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի ինհիբիտորների կամ թիազիդային միզամուղ դոզաների ճշգրտումից 5-7 օր հետո լիթիումի մակարդակի և երիկամների մոնիթորինգ պետք է իրականացվի [652]: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել նաև դոզայի ընտրությանը: Երկբևեռ խանգարման համակարգված բուժման կատարելագործման ծրագիր (ԵՄ-ՅԲԿԾ, Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar disorder, STEP-BD) հետազոտության հետախայաց վերլուծությունը ցույց է տվել, որ թեև միջինում տարեց հիվանդներին վերականգնման համար պահանջվում էր նույն թվով դեղորայք, որքան երիտասարդ հիվանդներին, ավելի ցածր դոզաներ էին կիրառվում: Այդ ընտրանքում երիտասարդներից ավելի քան երկու անգամ շատ տարեց հիվանդներ ապաքինվել են միայն լիթիումի օգտագործմամբ (համապատասխանաբար 42% ընդդեմ 21%) [653]: Ընդհանուր առմամբ, հանձնարարվում է սկսել ավելի ցածր դոզաներից (օրինակ՝ քսենուց առաջ 150մգ լիթիումից)՝ աստիճանական ճշգրտումներով հասնելով մեծահասակների համար թերապևտիկ տիրույթի ամենացածր շեմին՝ տանելիության և արդյունավետության հիման վրա հետագա տիտրացիայով, նկատի ունենալով, որ որոշ տարեց հիվանդների մոտ ռեմիսիայի հասնելու համար արյան մեջ պարունակության նույն մակարդակը անհրաժեշտ կլինի, ինչ ընդհանուր չափահաս բնակչության: Հետագա քննարկումը, ներառյալ կլինիկական ուղեցույցը և բուժման ավելի մանրամասն առաջարկությունները, կարելի է գտնել ԵՄՄԸ Աշխատանքային խմբի զեկույցում [65]:

Հաշվի առնելով ԵՄ-ով տարեցների բուժման շատ սահմանափակ միջազգային ուղեցույցները՝ ԵՄՄԸ Աշխատանքային խումբը միջազգային փորձագետների շրջանում ներկայումս իրականացնում է Դելֆի (Delphi) հարցում, և բժիշկներին խորհուրդ է տրվում հետևել դրա արդյունքներին՝ դրանց հասանելի դառնալուն զուգահեռ (Շուկման Կ, անձնական հաղորդակցություն):

Դեղաբանական բուժումները գնահատվել են՝ օգտագործելով տարեցների մոտ արդյունավետության ապացույցի ուժի չափանիշները (Աղյուսակ 1), ինչպես նաև անվտանգության ու տանելիության ցուցանիշները (Գլուխ 8): Ցավոք սրտի, տարեց հիվանդների մոտ բուժման արդյունավետության վերաբերյալ գրականության պակաս կա:

Այնուամենայնիվ, կլինիկական փորձը սատարում է այն գաղափարը, որ ընդհանուր չափահաս պոպուլյացիաներում կիրառվող թերապիաները արդյունավետ են նաև տարեցների համար: Տանելիությունը կարող է տարբեր լինել, և սա կարևոր նկատառում է տարեցների բուժման ընտրության հարցում: 3-րդ և 4-րդ Գլուխներում նկարագրված սուր փուլերի բուժման ընդհանուր սկզբունքները կիրառելի են նաև այս պոպուլյացիայի համար:

Սուր մանիա

Որպես առաջնահերթ թերապիա հանձնարարվում է մոնոթերապիա լիթիումով (մակարդակ 2) [644] կամ դիվալպրոնեքսով (մակարդակ 2) [644]: Քվեթիպաինը (մակարդակ 2) [655] կարելի է դիտարկվել որպես երկրորդ հերթի թերապիա: Որպես երրորդ հերթի թերապիա կարող են կիրառվել ասենապինը (4-րդ մակարդակ) [656, 657], արիպիպրազոլը (4-րդ մակարդակ) [658], ռիսպերիդոնը (4-րդ մակարդակ) [659] կամ կարբամազեպինը (4-րդ մակարդակ) [654]: Բուժմանը չենթարկվող փուլերի դեպքում պետք է դիտարկել նաև կլոզապինը (մակարդակ 4) [660] և ԷԿԹ (մակարդակ 4) [654]:

Երկբևեռ դեպրեսիա

Սուր երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող տարեցների համար որևէ պրեպարատի ՌՎՀ չի իրականացվել: ՌՎՀ-ների հետահայաց վերլուծությունները ցույց են տալիս քվեթիպաինի (մակարդակ 2) [661] և լուրազիդոնի (մակարդակ 2) [662] մոնոթերապիայի արդյունավետությունը, և, հետևաբար, դրանք հանձնարարվում են որպես առաջնահերթ տարբերակներ: Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով տարեցների մոտ ատիպիկ հակաֆսիխոտիկ դեղամիջոցների կողմնակի ազդեցություններին առնչվող մտահոգությունները, բժիշկները կարող են նախ փորձել լիթիումը կամ լամոտրիջինը՝ ելնելով չափահաս պոպուլյացիաներում դրանց արդյունավետությունից, թեև տարեցների մոտ արդյունավետության ապացույցները սահմանափակ են (լիթիում, (մակարդակ 4)), լամոտրիջին (մակարդակ 4) [663, 664], դիվալպրոնեքսը (մակարդակ 4), արիպիպրազոլը (մակարդակ 4) [658] և կարբամազեպինը (մակարդակ 4) [665] երրորդ հերթի տարբերակներն են: ԷԿԹ (մակարդակ 4) [654] կարևոր տարբերակ է, որը պետք է դիտարկել բուժման նկատմամբ կայուն դեպքերում, ինքնասպանության հակված հիվանդների կամ անբավարար քանակով մնունք կամ հեղուկ ընդունող հիվանդների համար:

Թեև հակադեպրեսանտների օգտագործումը Ես ժամանակ մնում է վիճելի [260, 426], և Ես-ով տառապող ավելի տարեց հիվանդների շրջանում ուսումնասիրություններ չեն եղել, հակադեպրեսանտները հաճախ օգտագործվում են այս պոպուլյացիայում (հիվանդների ավելի քան 40% մոտ) [666]: Հակադեպրեսանտները, որոնք մանիայի փոխարկման առումով ավելի ցածր պոտենցիալ ունեն (օրինակ՝ ՍՀԸԻ և բուպրոպիոնը) [260], որոնք օգտագործվում են նորմոթիմիկների հետ միասին, կարող են օգտակար լինել որոշ այնպիսի հիվանդների համար, ովքեր չեն տանում/չեն արձագանքում ավելի ուժեղ գերիատրիկ ապացուցողական բազայով այլ պրեպարատերին: Պետք է միշտ հաշվի առնել ոչ հոգեբուժական դեղամիջոցների հետ հնարավոր դեղորայքային փոխազդեցությունները:

Աջակցություն

Պրեպարատների ընտրությունը պետք է հիմնված լինի սուր փուլում դրսևորված արդյունավետության վրա, ընդ որում, գերիատրիկ արդյունավետության տվյալների հիման վրա հանձնարարվող տարբերակներ են լիթիումը (մակարդակ 2) [667, 668], լամոտրիջինը (մակարդակ 2) [668], և դիվալպրոնեքսը (մակարդակ 3) [667]:

6. 8. Երկբևեռ խանգարման ժամանակ ուղեկցող խանգարումների բուժում

Ուղեկցող հոգեբուժական խանգարումներ

Համաճարակաբանություն

Եւս ախտորոշումով հիվանդների մեծ մասը կունենա նաև առնվազն մեկ ուղեկցող հոգեբուժական ախտորոշում: Ամենատարածված ուղեկցող վիճակներն են հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը, տագնապային խանգարումը, անձնային խանգարումը և իմպուլսների կառավարման խանգարումը (օրինակ՝ ՈՒՊՅԱ, ՕՀԿԽ և ՎԽ) [45]: Ուղեկցող հիվանդությունները ազդում են Եւս ընթացքի վրա՝ մեծացնելով բուժմանը չարձագանքելու և ինքնասպանության ռիսկը, ինչպես նաև ավելացնելով հետ ախտահարող ախտանշանների վրա ծախսվող ժամանակը [34, 50, 669, 670]:

Ուղեկցող խանգարումները բուժելիս՝ մանրակրկիտ դիտարկում է պահանջում այն հարցը, թե որ խանգարումով պետք է առաջինը զբաղվել: Որոշ ուղեկցող խանգարումներ կարող են բուժվել այն նույն թերապիայով, որը կիրառվում է երկբևեռ խանգարման ախտանիշները բուժելու համար (օրինակ՝ քվետիպինը միաժամանակյա տագնապի և Եւս-ն համար), մինչդեռ այլ ուղեկցող խանգարումները (օրինակ՝ ՈՒՊՅԱ) կարող են առանձին բուժում պահանջել: Կարևոր է, որ ուղեկցող խանգարումների բուժման որոշ պրեպարատներ կարող են հանգեցնել երկբևեռ խանգարման ախտանշանի ապակայունացման: Օրինակ, հակադեպրեսանտը, որն օգտագործվում է տագնապային խանգարման բուժման համար, կարող է առաջացնել տրամադրության բարձրացում:

Միաժամանակյա վիճակների անվտանգ և արդյունավետ բուժումը հաճախ պահանջում է հիերարխիկ մոտեցման իրականացում՝ կախված յուրաքանչյուր հիվանդի անհատական կարիքներից և նախասիրություններից: Ընդհանուր առմամբ, ամենամեծ հիվանդացության և մահացության հետ կապված խանգարումները կամ ախտանշանները, ինչպիսիք են սուր մանիան, փսիխոզը կամ ինքնասպանության գաղափարները, պետք է առաջին հերթին բուժվեն: Հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման խանգարումներին առնչվող խնդիրները կարող են լուծվել միաժամանակ կամ հաջորդաբար՝ կախված տրամադրության անկայունության ծանրությունից և դրանում այդ նյութերի ունեցած դերից: Տրամադրությունը կայունացնելուց հետո լրացուցիչ ուղեկցող խանգարումների բուժումը, ինչպիսիք են ՈՒՊՅԱ կամ նյութափոխանակության խանգարումները, պետք է հիմնվի դրանց ազդեցության և հիվանդի նախասիրությունների վրա:

Ուղեկցող խանգարումների համատեքստում Եւս լավագույն բուժման ցուցումներ տրամադրելու համար հետազոտությունների պակաս կա: Եղել են մի քանի փորձարկումներ, որոնցում առաջնային թիրախը միաժամանակյա ախտանշաններով տրամադրության կայունացման բուժումն էր. ապացույցները հիմնականում բխում են հրապարակված տվյալների երկրորդական վերլուծությունից: Այսպիսով, միաժամանակյա հիվանդությունների բուժման վերաբերյալ սահմանափակ հետազոտությունը սահմանափակում է վերջնական հանձնարարականներ տրամադրելու մեր հնարավորությունը: Այնուամենայնիվ, քանի որ միաժամանակյա հիվանդությունները շատ տարածված են և ծանր են հիվանդների համար, համապատասխան բուժումը կլինիկական պրակտիկայում ամենօրյա դժվար իրականություն է: Այդ պատճառով, ԱՏԽԲԿՑ որոշել է տրամադրել համապատասխան կլինիկական խնդիրների համառոտ ակնարկ և դեղաբանական թերապիաների ապացուցողական բազա միաժամանակյա խանգարումներով հիվանդների բուժման համար: Ընթերցողին խորհուրդ է տրվում ծանոթանալ միաժամանակյա հիվանդությունների բուժման համար հոգեբանական թերապիաների դերին վերաբերող հետևյալ հոդվածներին: [671, 673]

Հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման հետ կապված խանգարումներ

Երկու վերջին ամփոփումներում նշվել է, որ հոգեակտիվ նյութերի ուղեկցող օգտագործման տարածվածության մակարդակը ԵՏ Ժամանակ ընդհանուր պոպուլյացիայի հետազոտություններում կազմում է մոտ 33% [674] և մոտավորապես 45%՝ կլինիկական պայմաններում [675]: Հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման (ՀՆՕ) հետ կապված խանգարումները կարող են բացասաբար ազդել ԵՏ ընթացքի վրա՝ հանգեցնելով ռեմիսիայի ավելի ցածր ցուցանիշների [407], ավելի մեծ թվով հոսպիտալացումների [676, 677] և ինքնասպանության փորձերի ռիսկի բարձրացման [429], ինչպես նաև հնարավոր ինքնասպան մահերի [678]:

ՀՆՕ խնդիրը պետք է հնարավորինս շուտ լուծվի, քանի որ այն, ամենայն հավանականությամբ, կխանգարի ԵՏ բուժմանը: Այնուամենայնիվ, ՀՆՕ առկայությունը չպետք է բացառի ԵՏ բուժման փորձը, ինչի արդյունքում անհատը կարող է ավելի լավ ենթարկվել բուժմանը: Քանի որ ՀՆՕ և ԵՏ միջև փոխազդեցության ուղղվածությունը հազվադեպ է հստակ լինում կլինիկական պրակտիկայում, խորհուրդ է տրվում, որ երկու վիճակները բուժվեն միաժամանակ:

Հոգեակտիվ նյութերի ուղեկցող օգտագործման ազդեցության և բուժման ընդհանուր սկզբունքների վերաբերյալ ավելի մանրամասն քննարկում կարելի է գտնել ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի հրապարակման մեջ [679] և 2012թ.-ից ի վեր այս թեմային վերաբերյալ հրապարակված այլ ամփոփումներում [673, 681] և մետափերլուծությունում [680]: Այստեղ մենք տրամադրում ենք ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի հրապարակման մեջ նշված դեղաբանական թերապիաների համառոտ թարմացում: Կարևոր է նշել, որ այստեղ օգտագործվող ապացույցների հավաստիության մակարդակի չափանիշներն ավելի խիստ են, քան Աշխատանքային խմբի զեկույցում կիրառված չափանիշները:

Ուղեկցող ՀՆՕ բուժման ապացույցների հավաստիության մակարդակները ցածր են: Սա պայմանավորված է (i) տվյալների սակավությամբ, (ii) հետազոտությունների նախագծման բարդությամբ (հաշվի առնելով այն փաստը, որ շատ հիվանդներ օգտագործում են մեկից ավելի նյութեր), և, ամենակարևորը, (iii) այս հետազոտություններում օգտագործված ելքային պարամետրերի անհամապատասխանությամբ, որը խոչընդոտ է հանդիսանում արդյունքների ուղղակի համեմատության համար: Այնուամենայնիվ, կլինիկական բժիշկներին հասանելի են որոշ ապացույցների վրա հիմնված հանձնարարականներ՝ սկսած բուժման ընդհանուր սկզբունքներից: Դրանք են. եթե հնարավոր է, խուսափեք դեղամիջոցներից, որոնք կարող են մեծացնել ԵՏ ապակայունացման վտանգը, և ընտրեք բուժում, որը կարող է օգտակար լինել երկու վիճակների համար:

Ալկոհոլի օգտագործման հետ կապված խանգարում

Դիվալպրոքսի և լիթիումի համադրությունը միակ բուժումն է ԵՏ ուղեկցող ալկոհոլի օգտագործման հետ կապված խանգարման համար, որը համապատասխանում է ապացույցների հավաստիության 2-րդ մակարդակի չափանիշներին [682, 683]: Մի փոքր ՌԿՀ ընթացքում համակցված խմբում արձանագրվել է հարբեցողության մեկ օրում, ինչպես նաև պարբերական գինեմոլության (запой) մեկ օրում խմիչքների քանակի զգալի կրճատում՝ համեմատած այն խմբի հետ, որտեղ միայն լիթիում է տրվել, երբ բուժման ռեժիմը պահպանելը ավելացվել է որպես կովարիատ: Լամոտրիջինի [684], և դիվալպրոքսը որպես մոնոթերապիա կամ լրացում կիրառելու արդյունավետության միայն 3-րդ մակարդակի ապացույց կա [685-687]: Թեև լիթիումը նույնպես կարող է որոշակի օգուտ տալ (մակարդակ 3) [617], հնարավոր էլեկտրոլիտիկ ապակայունացման պատճառով այն պետք է զգուշությամբ կիրառվի ալկոհոլիկների համար, իսկ հակացնցումային միջոցները, նախքան

բուժումը սկսելը, լյարդի ֆունկցիայի և լիպազի մակարդակի որոշման թեստեր են պահանջում: Ալկոհոլի օգտագործման հետ կապված խանգարման համար կիրառվող առաջնահերթ արեալարատները կարող են նաև օգտակար լինել ԵԽ-ն համար: Դրանցից են դիսուլֆիրամը (մակարդակ 3) [688, 691], Նալտրեքսոնը (մակարդակ 3) [692-695] և գաբապենտինը (մակարդակ 4) [696, 697]: Բացի դրանից, միաժամանակյա խանգարումների հատուկ փորձարկումների բացակայության պայմաններում հենց միայն ալկոհոլից կախվածության դեղաբանական բուժման ուղեցույցները կարող են որոշակի հանձնարարականներ տրամադրել [698]:

Արդյունավետության բացակայության պատճառով քվեթիապինը խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ԵԽ ուղեցույց՝ ալկոհոլի օգտագործման հետ կապված խանգարման բուժման համար: Քվեթիապինի հավելումով թերապիան ավելի արդյունավետ չէր, քան պլացեբոյի հավելումը կամ ալկոհոլի հետ կապված այլ միջոցառումները՝ ԵԽI [699] կամ ԵԽII և ԵԽII-ով տառապող ու ալկոհոլային կախվածություն ունեցող հիվանդների մոտ խմիչքների օրական քանակի նվազեցման հարցում (1-ին մակարդակ բացասական) [700]: Մեկ այլ ՌՎՀ-ում, ուղեկցող տազնապով և հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման խանգարումներով երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ քվեթիապինով մոնոթերապիան կամ դրա ավելացումը նորմոտիմինկներով թերապիային համեմատվել է պլացեբո մոնոթերապիայի կամ դրա ավելացմամբ թերապիայի հետ [701]: Դեպրեսիվ կամ տազնապային ախտանշանների հարցում որևէ նշանակալի բարելավում չի դիտվել, բայց ալկոհոլի կամ հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման հետ կապված արդյունքներն առանձին չեն ներկայացվել:

Ակամպրոսատի վերաբերյալ կոնկրետ հանձնարարականներ այս պահին չեն տրվում: Մի փոքր ՌՎՀ-ում ակամպրոսատի հավելումը անարդյունավետ էր ալկոհոլային կախվածությամբ ԵԽI/ԵԽII հիվանդների մոտ խմելու հետ կապված արդյունքները բարելավելու համար (3-րդ մակարդակ բացասական) [702], սակայն հետահայաց վերլուծությունը Ընդհանուր կլինիկական տպավորության սանդղակի (Clinical Global Impression) համաձայն հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման ծանրության միավորների մի փոքր նվազում ցույց տվեց փորձարկման ավարտին: Անհրաժեշտ են լրացուցիչ ուսումնասիրություններ:

Հաշիշի օգտագործման հետ կապված խանգարում

ԵԽ-ով հիվանդների մոտ 20%-ը կյանքի ընթացքում ինչ-որ պահի ունենում է հաշիշի օգտագործման հետ կապված խանգարում [675]: Փոխադարձ կապ կա հաշիշի օգտագործման հետ կապված խանգարման և ավելի երիտասարդ տարիքի, մանիակալ/խառը փուլերի բևեռայնության, փսիխոտիկ ախտանշանների առկայության և ուղեկցող նիկոտինային կախվածության, ալկոհոլի և այլ հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման խանգարումների հետ [703]: Փոխադարձ կապ կա նաև հաշիշի օգտագործման և աֆեկտիվ փուլերի ավելի երկար տևողության և փուլերի արագ փոխարկումների միջև [704]:

Այս հաճախ դրսևորվող ՀՆՕ խանգարման բուժման տարբերակների վերաբերյալ սահմանափակ հետազոտություններ կան: Լիթիումին և/կամ դիվալպրոքսին վերագրված է ապացույցների հավաստիության 3-րդ մակարդակ [617, 682, 685-687]: Քվեթիապինը որևէ օգուտ չի տվել աֆեկտիվ և տազնապային ախտանշանների առումով ԵԽ, գեներալիզացված տազնապային խանգարման (ԳՏԽ) և հաշիշի օգտագործման խանգարման ծանր համադրությամբ տառապող հիվանդների փոքր ենթաընտրանքում (մակարդակ 3 բացասական) [701]: Հատկապես հաշիշի օգտագործման առնչությամբ քվեթիապինի ազդեցության արդյունքների մասին չի հաղորդվել:

Խթանիչների՝ կոկաինի, ամֆետամինի և մեթամֆետամինի օգտագործման հետ կապված խանգարումներ

Ցիտիկոլինով արդյունկտիվ թերապիան դրական արդյունք է ունեցել երկու ՌՎՀ-ների ընթացքում կոկաինի օգտագործման ուղեկցող խանգարումով եխ-ով տառապող հիվանդների համար, թեև ամենավերջին հետազոտության արդյունքում ցիտիկոլինի օգուտները ժամանակի ընթացքում նվազել են (մակարդակ 2) [705, 706]:

Կոկաինի օգտագործման հետ կապված խանգարմանը վերաբերող փոքր հետազոտություններում ապացուցվել է, որ լիթումը կամ դիվալպրոնեքսը՝ առանձին կամ համադրված, օգտակար են (մակարդակ 4) [682, 685-687, 707, 708]: Արդյունավետության ապացույց կա կոկաինի, ամֆետամինի և մեթամֆետամինի օգտագործման հետ կապված խանգարման դեպքում քվեթիապինի մոնոթերապիայի կամ ընթացող բուժման հետ համատեղ դրա կիրառման համար (մակարդակ 3) [709-711]: Ռիսպերիդոնը հետազոտվել է ինքնուրույն և որպես կոկաինի ու մեթամֆետամինի օգտագործման հետ կապված խանգարումների թերապիայի հավելյալ միջոց՝ արդյունավետության 3-րդ մակարդակ արձանագրելով [711, 712]:

Բուլարոպիոնի առնչությամբ ոչ պաշտոնական զեկույցներ կան, որտեղ դրական կարծիք է արտահայտվում կոկաինի օգտագործման խանգարումների համար դրա արդյունավետության վերաբերյալ (4-րդ մակարդակ): Ցիտիկոլինը լավացնում է դեպրեսիվ ախտանշանները մեթամֆետամինի օգտագործման հետ կապված խանգարում և երկբևեռ դեպրեսիա ունեցող հիվանդների մոտ [714]:

Լամոտրիջինը փորձարկվել է «Լամոտրիջինն ընդդեմ պլացեբոյի» 10-շաբաթյա ՌՎՀ-ում՝ այն ավելացնելով ընթացիկ դեղամիջոցին: Թեև արդյունքները բացասական են եղել արդյունքի *a priori* փոփոխականի համար (թմրամիջոցների պարունակության մեզի անալիզի դրական արդյունք), դրանք դրական էին կոկաինի գնումների վրա շաբաթական ծախսվող դոլարով արտահայտված գումարի երկրորդական արդյունքի առումով (2-րդ մակարդակ բացասական) [715]:

Օփիոիդների օգտագործման հետ կապված խանգարում

Թեև մեթադոնն ունի արդյունավետության ամենաշատ ապացույցներ միաժամանակյա եխ և օփիոիդների օգտագործման հետ կապված խանգարման դեպքում (մակարդակ 3) [716, 717], այս ոլորտում հետազոտությունների բացակայության և գերդոզավորման ռիսկի հետ կապված մտահոգությունների պատճառով բժիշկներն իրենց հիվանդների մոտ ափիոնային դեղերի օգտագործման խանգարումների բուժման մասին հետագա խորհրդատվության համար պետք է դիմեն Հոգեակտիվ նյութերի չարաշահման Կանադայի հետազոտական նախաձեռնության (Canadian Research Initiative in Substance Misuse CRISM) օփիոիդների օգտագործման հետ կապված առաջնային խանգարումներին վերաբերող բուժման ազգային ուղեցույցին:

Տազնապային խանգարումների առաջնային թերապիաներ. արդյո՞ք դրանք պետք է օգտագործվեն երկբևեռ խանգարմանը ուղեկցող տազնապի բուժման համար

Չկան մեծ ՌՎՀ-ներ, որոնք ուսումնասիրել են սերոտոնինի հետզավթման ընտրողական ինհիբիտորների (ՍՀԸԻ), սերոտոնին-նորեպինեֆրինի հետզավթման ընտրողական ինհիբիտորների (ՄՆՀԸԻ), պրեգաբալինի կամ լորազեպամի արդյունավետությունն ուղեկցող գեներալիզացված տազնապային խանգարմամբ (ԳՏԽ) եխ հիվանդների մոտ անհանգստության ախտանշանների դեպքում: Այնուամենայնիվ, մի քանի ՌՎՀ-ների ընթացքում գնահատվել է այս պրեպարատների արդյունավետությունը

առաջնային ԳՏԽ ունեցող հիվանդների համար և պարզվել է, որ դրանք արդյունավետ են [723]: Այսպիսով, արդյո՞ք բժիշկները պետք է օգտագործեն այս միջոցները ուղեկցող ԳՏԽ դեպքում՝ տազնապի ախտանշանների համար: Ինչպես ցանկացած կլինիկական որոշման կայացման դեպքում, ԱՏԽԲԿՑ-ը հանձնարարում է գնահատել ռիսկ-օգուտ հարաբերակցությունը:

Պրեգաբալինը արդյունավետ է և չի հանգեցնում տրամադրության ապակայունացման ռիսկի, լավ է տարվում: Հետևաբար, պրեգաբալինը համարվում է պատշաճ ընտրություն, թեև այն չի փորձարկվել ուղեկցող տազնապով եխ պոպուլյացիայում: Լորազեպամը նույնպես չի հանգեցնում տրամադրության ապակայունացման, սակայն, հաշվի առնելով հնարավոր կախվածությունը երկարաժամկետ օգտագործման դեպքում, կարող է տեղին լինել լորազեպամի միայն կարճաժամկետ օգտագործումը: Հակադեպրեսանտների, հատկապես ՄՆՀԸԻ դեպքում մանիակալ/հիպոմանիակալ փոխարկման ռիսկը, հավանաբար, ավելի բարձր է: Հետևաբար, եթե տազնապի ախտանշանների համար դիտարկվում են հակադեպրեսանտներ, ապա խորհուրդ է տրվում հիմնականում օգտագործել ՍՀԸԻ-ներ: Ավելին, ՄՆՀԻ-ներ օգտագործելու դեպքում կարևոր է ապահովել տրամադրության համարժեք կայունացում մեկ կամ մի քանի պրոֆիլակտիկ հակամանիակալ միջոցներով (օրինակ՝ լիթիումով, դիվալպրոնքսով կամ ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներով):

Լորազեպամը և կլոնազեպամը տրամադրության անկայունություն չեն առաջացնում, դրանք արագ արդյունք են տալիս սուր տազնապի բուժման համար, և քուն բերելով՝ կարող են ընդհատել մանիայի վաղ նախազգուշացնող ախտանշանների դրսևորումը: Չնայած ոչ պատշաճ նշանակումը կարող է հանգեցնել չարաշահման և կախվածության, և բենզոդիազեպինները տարեցներին նշանակելիս զգուշություն պետք է դրսևորվի, բենզոդիազեպինների օգտագործումը կարող է տեղին լինել երկբևեռ խանգարմանն ուղեկցող տազնապի համար: Կարճաժամկետ օգտագործումը ցանկալի է, սակայն որոշ հիվանդների կողմից տազնապի բուժման այլ միջոցները տանելի չեն, իսկ բենզոդիազեպինների խելամիտ օգտագործման շնորհիվ ախտանշանների զգալի մեղմացում և ֆունկցիոնալության բարելավում է ապահովվում:

ՆԿԱՐ 9. Ո՞րն է տազնապային խանգարումների առաջնահերթ թերապիաների դերը երկբևեռ խանգարմանն ուղեկցող տազնապի բուժման գործում:

ՌԿՅ՝ ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն (Գունավոր նկարը տե՛ս wileyonlinelibrary.com կայքում):

Այլ դեղամիջոցներ

Օլանզապինով հավելյալ թերապիան արդյունավետ էր մանիայի ախտանշանների մեղմացման և հոգեակտիվ նյութերի օգտագործման նվազեցման համար, օրինակ՝ հոսպիտալացված ստացիոնար հիվանդների մոտ բուռն ցանկության թուլացման համար (մակարդակ 2) [718]: 4-րդ մակարդակի ապացույց կա, որ արիպիպրազոլը թուլացնում է ալկոհոլի բուռն ցանկությունը, բայց ոչ օգտագործումը, ինչպես նաև կոկաինի օգտագործման նվազման 4-րդ մակարդակի ապացույց կա բազմապիսի հոգեակտիվ նյութեր օգտագործողների մոտ [719]:

Տազնապային խանգարումներ

Եխ-ով հիվանդները հաճախ ունենում են տազնապային ախտանշաններ, ուղեկցող տազնապային խանգարումների ախտանշաններ (ԳՏԽ, խուճապային խանգարում, հետտրավմատիկ սթրեսային խանգարում և այլն): Կլինիկական ընտրանքներում Եխ-ով

հիվանդների 24%-56%-ը համապատասխանում է մեկ կամ մի քանի տազնապային խանգարումների չափանիշներին, ընդ որում, ամենաբարձր ցուցանիշները կանանց մոտ են [720]: Ուղեկցող տազնապային ախտանշանները և տազնապային խանգարումները կապ ունեն աֆեկտիվ փուլերի ավելի մեծ քանակի և դեպրեսիվ ախտանշանների (ներառյալ ինքնասպանությունը և քնի խանգարումը), ինչպես նաև հոգեւոգիալական գործունեության և կյանքի որակի ավելի մեծ խախտումների հետ [721]: Ուղեկցող տազնապային խանգարման առկայությունը կապ ունի նաև հակադեպրեսանտների օգտագործման բարձր մակարդակի հետ [722], որոնք պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն տրամադրության ապակայունացման նրանց ներուժի պատճառով (Գլուխ 4):

Թեև ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի զեկույցում [720] մանրամասն նկարագրվել են հիմնական հետազոտությունները և բուժման հանձնարարականները, այդ հանձնարարականները ստորև թարմացվել են: Այնուամենայնիվ, փաստ է, որ քիչ են բացառապես տազնապային ախտանշաններով կամ խանգարումներով ուղեկցվող ԵՏ վրա կենտրոնացած հետազոտությունները (լինի բուժման արդյունավետությանը թե անվտանգությանը վերաբերող): Չնայած կան բուժման տարբերակներ՝ տվյալների սակավությունից բխող սահմանափակումները խոչընդոտում են հստակ ուղեցույցների կամ բուժման ալգորիթմների մշակմանը:

2012 թվականի ԱՏԽԲԿՑ հանձնարարականներում ուղեկցող տազնապի բուժման համար առաջարկվել է «Զայլ առ քայլ» մոտեցումը: Ընդհանուր առմամբ, նախքան տազնապի հատուկ բուժում դիտարկելը՝ առաջնահերթ է տրամադրության կայունացումը (Նկար 9): Չնայած կլինիկական փորձին, հակադեպրեսանտները, հատկապես՝ սերոտոնիներգիկ պրեպարատները, պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն՝ տրամադրության ապակայունացում առաջացնելու իրենց ներուժի պատճառով: Թեև բենզոդիազեպինները կարևոր կլինիկական միջոց են, քանի որ դրանք կարող են արագորեն փարատել տազնապը, բժիշկները պետք է ձգտեն դրանք նշանակել հնարավորինս նվազագույն դեղաչափերով և հնարավորինս կարճ ժամանակահատվածի համար՝ հաշվի առնելով ինքնասպանության ռիսկի, չարաշահման և կախվածության խնդիրները: Կոգնիտիվ վարքաբանական թերապիան շարունակում է մնալ տազնապի պատշաճ առաջնահերթ բուժում:

Գեներալիզացված տազնապային խանգարում և խուճապային խանգարում

Քվեթիապինը գերազանցում էր պլացեբոն և դիվալպրոտեքսը՝ բարելավելով տազնապի ախտանշանները ուղեկցող ԳՏԽ-ով և/կամ խուճապային խանգարումներով հիվանդների մոտ (մակարդակ 2) [724]: Ավելին, մի քանի ՌԿՅ-ների երկրորդային վերլուծությունները ցույց են տալիս, որ քվեթիապինով մոնոթերապիան զգալիորեն նվազեցնում է ԳՏԽ և խուճապային խանգարման ախտանշանները երկբևեռ դեպրեսիայով հիվանդների մոտ [290, 313, 725]: Բացասական արդյունքներ են ստացվել ԵՏ-ով և ուղեկցող ԳՏԽ-ով և/կամ խուճապային խանգարումով հիվանդների շրջանում ռիսպերիդոնը պլացեբոյի հետ համեմատող փորձարկումներում [726] և գիպրասիդոնը պլացեբոյի հետ համեմատող նմանատիպ փորձարկումներում [727]:

Եուլթեմիկ են և լիթիումով բուժվող հիվանդների համար լամոտրիջինի կամ օլանզապինի ավելացումը նմանատիպ անքսիոլիտիկ ազդեցություն է ունեցել (մակարդակ 3) [728]: Երկրորդային հետահայաց վերլուծության մեջ ցույց է տրվել, որ օլանզապինի և ֆլուքսետինի համադրությունը (մակարդակ 3), ինչպես նաև ավելի քիչ չափով օլանզապինի մոնոթերապիան արդյունավետ է եղել երկբևեռ դեպրեսիայով հիվանդների մոտ տազնապը նվազեցնելու համար [314]:

Բաց պիտակավորված հետազոտություններում որպես լրացուցիչ թերապիա օգտագործված գաբապենտինը մեղմում էր տազնապի ախտանշանները ԵՏ-ով հիվանդների մոտ (4-րդ մակարդակ):

Օբսեսիվ-կոմպուլսիվ խանգարում

Օբսեսիվ-կոմպուլսիվ խանգարումը ԱՎՁ-5-ում վերադասակարգվել է և այլևս չի բնութագրվում որպես տագնապային խանգարում: Այնուամենայնիվ, տագնապը գլխավոր ախտանիշ է: ՕԿԽ ուղեկցող վիճակ է ԵԽ-ով հիվանդների 10%-20%-ի մոտ [730-733], այն դեպքում, երբ ընդհանուր բնակչության մոտ այն 2%-3% է կազմում [734]: Այնուամենայնիվ, տարածվածությունը, ըստ երևույթին, շատ տարբեր է՝ կախված կլինիկական իրավիճակից և երկրներ խանգարման ենթատիպից [731]: ՕԿԽ կարող է ավելի տարածված լինել ԵԽ-ով տառապող երեխաների և դեռահասների մոտ, քան մեծահասակների մոտ [731], ինչպես նաև հաղորդվել է, որ այն ավելի հաճախ է հանդիպում ԵԽ-ի հետ, քան մյուս տագնապային խանգարումները [735], թեև այլ ուսումնասիրություններ նման օրինաչափություն չեն գտել [736]:

Երբ ախտորոշվում է ԵԽ ուղեկցող ՕԿԽ, այն առնչվում է ԵԽ ավելի վաղ առաջացման, աֆեկտիվ նախորդ փուլերի ավելի մեծ քանակի, փուլերի արագ փոխարկման, սեզոնայնության, հոգեակտիվ նյութերի չարաշահման և ընդհանուր ցածր ֆունկցիոնալության հետ [732, 737-742]: *Jeon et al* վերջերս մի համապարփակ ամփոփում են իրականացրել միաժամանակյա ԵԽ և ՕԿԽ ախտորոշմամբ հիվանդների վերաբերյալ և հայտնաբերել են, որ դեղերով պայմանավորված մանիայի կամ հիպոմանիայի փոխարկման դեպքերը կրկնակի անգամ շատ են, սակայն ենթադրվել է, որ դա կարող է պայմանավորված լինել այդ պոպուլյացիայի մեջ հակադեպրեսանտների ավելի հաճախակի օգտագործմամբ [732]: Այլ հեղինակներ էլ են նմանատիպ մտահոգություններ արտահայտել [743]:

ՕԿԽ ախտանշանները կարող են նախորդել կամ հաջորդել աֆեկտիվ ախտանշաններին, իսկ ՕԿԽ ախտանշանների սրությունը տատանվում է՝ աֆեկտիվ փոփոխություններից կախված [744]: Համատեղ առաջացման բարձր մակարդակը և՛ ՕԿԽ, և՛ ԵԽ բազմաթիվ ընդհանուր կլինիկական ախտանշանները հուշում են, որ դրանք ընդհանուր նյարդակենսաբանություն ունեն: Որոշ հետազոտողներ ենթադրում են, որ համատեղ առաջացման բարձր մակարդակը ավելի շուտ որոշակի երկբևեռ ֆենոտիպ է արտացոլում, այլ ոչ թե առանձին խանգարումներ [736, 745]:

ԱԿԽ ախտանշանները կարող են անհետանալ ԵԽ արդյունավետ բուժման ընթացքում: Միայն նորմոտիմիկները կամ ատիպիկ հակափսիխոտիկ պրեպարատների հետ դրանց համադրումը կարող է բավարար լինել ՕԿԽ ուղեկցող ախտանշանները վերացնելու համար, և հակադեպրեսանտներ կարող են չպահանջվել հիվանդների մեծամասնության համար [370, 376]: Հակադեպրեսանտներ օգտագործելու դեպքում կլինիկական փորձը հուշում է, որ ՍՀԸԻ գերադասելի են, բայց մանիակալ փոխարկման ռիսկի պատճառով բժիշկը սկզբում պետք է օպտիմիզացնի կանխարգելիչ հակամանիկալ պրեպարատների դոզաները: ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի զեկույցում ներառված են մի քանի դեպքերի վերաբերյալ փոքր զեկույցներ, որոնք ցույց են տալիս լիթիումի [743], հակացնցումային միջոցների [743, 746], օլանզապինի [747, 748], ռիսպերիդոնի [749, 750], քվեթիպաինի [751] և արիպիպրազոլի [752] (բոլորը՝ արդյունավետության 4-րդ մակարդակի ապացույցներով) պոտենցիալ օգուտը ուղեկցող ԱԿԽ բուժման համար:

ԱՏԽԲԿՑ 2012 թվականի հրապարակումից ի վեր շատ սահմանափակ նոր ապացույցներ են ձեռք բերվել միաժամանակյա ԵԽ և ՕԿԽ բուժման վերաբերյալ: Երկու դեպքերի մասին հրապարակված զեկույցներում նկարագրվել է ամիսը մեկ անգամ ընդունվող [753] և օրալ [754] արիպիպրազոլի հաջող օգտագործումը երկբևեռ խանգարման և ՕԿԽ համառ ախտանշաններով հիվանդների մոտ: Մեկ այլ դեպքի վերաբերյալ զեկույցում նկարագրված են ԷԿԹ օգուտները [755], իսկ մի փոքր փորձարկման արդյունքում նաև ի հայտ է եկել ադյունկտիվ տոպիրամատի օգուտը (մակարդակ 3) [756]:

Անձնային խանգարումներ

Մետա-վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ԵԽ-ով հիվանդների 42% ունի նաև ուղեկցող անձնային խանգարում, և դա կարող է հանգեցնել ինչպես ախտորոշման շփոթության, այնպես էլ բուժմանը ավելի թույլ արձաքանքի կանխատեսման: Ամենատարածվածը եղել է օբսեսիվ-կոմպուլսիվ անձնային խանգարումը (18%), որին հաջորդում են սահմանային (16%), խուսափող (12%), պարանոիդալ (11%) և հիստերիկ (10%) անձնային խանգարումները [757]: Չնայած այս ուղեկցող հիվանդությունների բարձր տարածվածությանը՝ բուժման արդյունավետությունը գնահատող հետազոտությունները սակավ են: ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի հանձնարարականներում նկարագրված են անձնային խանգարումների բուժման հիմնական խնդիրները՝ ներառյալ անձնային և աֆեկտիվ խանգարումների կապը, ճշգրիտ ախտորոշումը և ազդեցությունը բուժմանը արձագանքման և կլինիկական ընթացքի վրա [758]:

Ուղեկցող անձնային խանգարման համար ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի 2012թ. զեկույցի հանձնարարականներում եզրակացվում է, որ դիվալպրոտեքսը (մակարդակ 3) [466] և լամոտրիջինը (մակարդակ 4) [759] կարող են ախտանշանների որոշակի մեղմացում ապահովել ուղեկցող սահմանային անձնային խանգարման դեպքում: Ինչպես ցույց տվեց անձնային ցանկացած ուղեկցող խանգարում ունեցող հիվանդներին ընդգրկող մի փոքր ՌԿՅ, հոգեբանական կրթությունը կարող է շատ օգտագակար լինել (մակարդակ 3) [760]: Այդ հետազոտությունը, մեկ այլ փոքր փորձարկման հետ մեկտեղ, որի ընթացքում համատեղված էին հոգեբանական կրթությունը և հմտությունների ուսուցումը աֆեկտիվ խանգարում գումարած անձնային խանգարում և ինքնասպանության գաղափարներ ունեցող հիվանդների համար (մակարդակ 3) [761], համեստ երկարաժամկետ օգուտ տվեց: Անհրաժեշտ են ավելի մեծ, ավելի կոնկրետ ուսումնասիրություններ: Կան նաև ԵԽ բուժման համար դիալեկտիկ վարքաբանական թերապիայի օգտակարությունը հիմնավորող տվյալներ, որի արդյունավետությունը նաև անձնային սահմանային խանգարման բուժման համար հիմնավորող ողջամիտ տվյալներ են առկա [75, 762, 763]:

Քանի որ ԱՏԽԲԿՑ այդ հանձնարարականները հրապարակվել են 2012 թվականին, մի քանի նոր հետազոտություններ էապես նպաստել են շատ հաճախ ուղեկցող այս խանգարումների բուժումների վերաբերյալ մեր ըմբռնմանը: Ալեսիանին և գործընկերները գնահատել են «Հուզական կանխատեսելիության և խնդիրների լուծման համակարգերի ուսուցում» (Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving, STEPPS) ծրագրի նշանակությունը անձնային խանգարում և աֆեկտիվ խանգարում (կեսը՝ ՄԴԽ և կեսը՝ ԵԽ, հիմնականում ԵԽII), ինչպես նաև ինքնասպանության փորձերի կամ ինքնավնասման անամնեզ, հուզական ու վարքային կարգավորման խանգարում ունեցող 32 անձանց համար: Թեև արդյունքները նախնական են՝ փոքր ընտրանքի և փորձարկումից դուրս գալու բարձր մակարդակի պատճառով, բացահայտումները ցույց են տալիս, որ նման խմբային բուժումը կարող է բարելավել ախտանշանները, ինչպես նաև նվազեցնել ինքնասպանության փորձերն ու հոսպիտալացումները [761]:

ՌԴՊՅԱ

ՌԴՊՅԱ և ԵԽ շատ ավելի հաճախ են միասին հանդիպում, քան ակնկալվում էր ընդհանուր բնակչության մեջ նրանց անհատական տարածվածության հիման վրա: ԵԽ հիվանդների մոտավորապես 10%-20%-ը համապատասխանում է չափահասների ՌԴՊՅԱ չափանիշներին, իսկ ՌԴՊՅԱ ունեցող մեծահասակների մինչև 20%-ը նաև համապատասխանում է ԵԽ չափանիշներին [764]: ԵԽ և ՌԴՊՅԱ ունեն ախտանշանների համընկնման բարձր աստիճան, ինչը հանգեցնում է դրանց միաժամանակյա ախտորոշման դժվարացման և պահանջում է մանրակրկիտ ուշադրությամբ դիտարկել մանկական

անամենգը և կյանքի ընթացքում հիվանդության ընթացքը: Ուղեկցող ՌԴՊԱ հիվանդները հաճախ ավելի վատ են արձագանքում բուժմանը, ունենում են ավելի շատ աֆեկտիվ փուլեր, ֆունկցիոնալության ավելի մեծ խանգարումներ և ինքնասպանության բարձր ռիսկ [765]:

Ես հետ դրսևորվող ՌԴՊԱ բուժումը մանրամասն քննարկված է ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի Նախորդ հանձնարարականներում [765]: Հանձնարարվել է երկրբեռ ախտանշանները առաջին հերթին բուժել Նորմոթիմիկներով և/կամ ատիպիկ հակաափսիսոտիկներով՝ ՌԴՊԱ ախտանշանների բուժումը դիտարկելուց առաջ տրամադրությունը կայունացնելու համար: Հաղորդվել է, որ խառը ամֆետամինային աղերի (մակարդակ 3) [611], մեթիլֆենիդատի (մակարդակ 3) [612], ատոմոքսետինի (4 մակարդակ) [615], բուպրոպիոնի (մակարդակ 4) [766], կամ լիսդեքսամֆետամինի (մակարդակ 4) [767] ավելացումը Նորմոթիմիկներին արդյունավետ է ՌԴՊԱ ախտանշանները մեղմելու համար:

Ես և ՌԴՊԱ ունեցող հիվանդների Շվեդիայի ազգային ռեգիստրի մի հետազոտության ժամանակ մեթիլֆենիդատով մոնոթերապիան զգալիորեն մեծացրել է մանիայի ռիսկը, մինչդեռ այն հիվանդների մոտ, ովքեր մեթիլֆենիդատի օգտագործման հետ միաժամանակ բուժվել են Նորմոթիմիկներով, դիտվել է մանիայի զգալի նվազում [289]:

Ուղեկցող նյութափոխանակության խանգարումներ

Համաճարակաբանություն

Թեև կան հիմնավոր ապացույցներ, որոնք վկայում են Ես ուղեկցող սոմատիկ խանգարումների բարձր տարածվածության [768-774] և երկարակեցության վրա այս ախտորոշումների բացասական ազդեցության մասին [775, 776], դրանք հաճախ չեն ախտորոշվում կամ չեն բուժվում: Մեծ Բրիտանիայի Էլեկտրոնային տվյալների հավաքածուների լայնածավալ վերլուծության արդյունքում, որը ներառում էր առաջնային բուժօգնություն ստացած 1,7 միլիոն հիվանդ, հսկիչ խմբի առողջ անձանց համեմատ Ես ախտորոշում ունեցողները սոմատիկ ախտորոշման ու բուժման ավելի ցածր ցուցանիշներ ունեին (դրական ելքերի հավանականության հարաբերակցությունը՝ 0.59, 95% վստահության միջակայքը՝ 0.54-0.63)՝ չնայած մեկ կամ մի քանի հիվանդությունների առկայության ավելի բարձր ցուցանիշներին (դրական ելքերի հավանականության հարաբերակցությունը՝ 1.2, 95% վստահության միջակայքը՝ 1.16-1.39, և դրական ելքերի հավանականության հարաբերակցությունը՝ 1.44, 95% վստահության միջակայքը՝ 1.3-1.64 համապատասխանաբար):

Հատկապես մետաբոլիկ համախտանիշը շատ տարածված ուղեկցող հիվանդություն է, որը առկա է Ես-ով հիվանդների 20-65%-ի մոտ [777]: Սահմանված լինելով որպես կլինիկական և կենսաքիմիական ախտանիշների խումբ՝ ներառյալ աբդոմինալ ճարպակալումը, հիպերտոնիան, անոթի վիճակում գլյուկոզայի պարունակության խանգարումը, շաքարային դիաբետը և աթերոգեն դիսլիպիդեմիան [778], մետաբոլիկ համախտանիշը ոչ միայն մեծապես բարձրացնում է սրտանոթային հիվանդությունների, շաքարային դիաբետի և վաղաժամ մահացության ռիսկը [779], այլ նաև վատթարացնում է երկբևեռ խանգարման կլինիկական արդյունքները [780, 781]: Մարմնի զանգվածի ավելացած ինդեքսը (ՄՁԻ) մեծապես նպաստում է մետաբոլիկ համախտանիշի զարգացմանը, չնայած մետաբոլիկ դիսֆունկցիան միշտ չէ, որ ուղեկցվում է ավելորդ քաշով/գիրությամբ, ուստի Նորմալ ՄՁԻ ունեցող հիվանդները Նույնպես պետք է կանոնավոր մոնիտորինգ անցնեն (Գլուխ 8):

Ենթադրվում է, որ Ես և մետաբոլիկ համախտանիշը ունեն ընդհանուր ռիսկի գործոններ և համընկնող պաթոֆիզիոլոգիա: Առողջապահական համակարգի առաջնային և կանխարգելիչ սպասարկման անբավարար հասանելիությունը, ցածր սոցիալ-տնտեսական կարգավիճակը, մշտական գործազրկությունը, ինսուլինային դիսֆունկցիան, պերիֆերիկ

բորբոքումն ու նեյրոբորբոքումը, օքսիդատիվ սթրեսը և անբարենպաստ իրադարձությունները մանկական տարիքում նույնպես նպաստող են [785]:

Բուժման սկզբունքները

Ինչպես նշվել է այս ուղեցույցում, տարեցները սովորաբար ունենում են երեք կամ ավելի սոմատիկ ուղեկցող հիվանդություններ, որոնք հանգեցնում են ոչ հոգեբուժական պոպուլյացիայի համեմատ 10-15 տարով ավելի կարճ կյանքի տևողության [642]: Ամենատարածված սոմատիկ ուղեկցող հիվանդություններն են մետաբոլիկ համախտանիշը, հիպերտոնիան, շաքարախտը, սրտանոթային համակարգի հիվանդությունները, արթրիտը և Էնդոկրին խանգարումները [631, 641]: Սա ցույց է տալիս, թե որքան կարևոր է զգոն լինել եւս-ով բոլոր հիվանդներին բուժելիս, այդ թվում՝ կանոնավոր գնահատել նրանց նյութափոխանակության պարամետրերը:

Հիվանդի՝ առողջապահական թիմի այլ անդամների հետ համագործակցելը պատշաճ կլինիկական խնամքի էական կողմ է: Ուղեկցող սոմատիկ հիվանդությունների բազմակողմանի բուժումը պետք է ներառի տարբեր մասնագետների թիմային մոտեցում, ներառյալ թերապևտների, նեղ մասնագետների, բուժքույրերի, հոգեբանների և անհրաժեշտության դեպքում՝ սոցիալական աշխատողների՝ հիվանդների հետ հետ միասին նրանց խնամքում ակտիվ դերակատարում ունենալով: Բուժման ռազմավարությունը պետք է ուշադրության

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 23. Երկբևեռ խանգարմամբ հիվանդների հիմնական լաբորատոր անալիզներ

Արյան ընդհանուր անալիզ
Անոթի վիճակում գլուկոզա
Անոթի վիճակում լիպիդների պրոֆիլ (ԸԽ, ՑԽԼ, շՑԽԼ, ԲԽԼ, ՏԳ)
Թրոմբոցիտներ
Էլեկտրոլիտներ և կալցիում
Լյարդի ֆերմենտներ
Բիլիռուբին շիճուկում
Պրոթրոմբինային ժամանակ և մասնակի պրոթրոմբինային ժամանակ
Մեզի ընդհանուր անալիզ
Մեզի տոքսիկոլոգիական անալիզ հոգեակտիվ նյութերի օգտագործումը որոշելու համար
Կրեատինին շիճուկում
Կծիկային ֆիտրացիայի հաշվարկային արագություն
24 ժամում կրեատինինի քլիրենսը (անամնեզում երիկամային հիվանդության դեպքում)
Թիրեոտրոպին
Էլեկտրասրտագրություն (40-ից մեծ մարդկանց համար կամ ըստ ցուցումների)
Պրոլակտին

ԸԽ՝ ընդհանուր խոլեստերին, ՑԽԼ՝ ցածր խտության լիպոպրոտեին, շՑԽԼ՝ շատ ցածր խտության լիպոպրոտեին, ԲԽԼ՝ բարձր խտության լիպոպրոտեին, ՏԳ՝ տրիգլիցերիդ (վերված է *Yatham et al* 2006) [2]

կենտրոնում պահի ինչպես հոգեբուժական ախտանշանները, այնպես էլ սոմատիկ խնդիրներն ու ռիսկի գործոնները:

Եւս-ով տառապող մարդկանց տրամադրվող բժշկական օգնությունը բարելավելու խոստումնալից ռազմավարությունը «առաջնային խնամքի բժշկական տներն» են, որտեղ լուրջ հոգեկան հիվանդություն և առնվազն մեկ այլ քրոնիկ հիվանդություն ունեցողները

ինտեգրված խնամք են ստանում: Թեև ուսումնասիրությունների մեծ մասի վերլուծություններում եւս չի առանձնացվում այլ հիմնական հոգեկան հիվանդություններից, Հյուսիսային Կարոլինայի Բժշկական Տների ծրագրին մասնակցած համապատասխան ընտրանքները ցույց են տալիս, որ առաջնային խնամքի բժշկական տներում եւս-ով հիվանդները ($n = 13\,406$) հսկիչ խմբերի համեմատ ավելի շատ են դիմել առաջնային խնամք և հոգեկան առողջությանն առնչվող մասնագիտացված խնամք ստանալու համար և անհամեմատ ավելի քիչ են դիմել շտապ օգնության ծառայություններին: Ընդ որում, ուսումնասիրված երեք ախտորոշված խմբերից (դեպրեսիա, շիզոֆրենիա և եւս), կանխարգելիչ ծառայություններից, ինչպիսիք են լիպիդային սկրինինգը և քաղցկեղի սկրինինգը, ավելի շատ օգտվել են միայն դեպրեսիա ունեցող ենթախմբում [786]: Միևնույն ժամանակ, հիվանդակենտրոն բժշկական տները բնական պայմաններում վերլուծող մի կանադական ուսումնասիրության արդյունքում ցույց է տրվել, որ այնտեղ, որտեղ ընդունելությունը պարտադիր չէր, եւս և փսիխոզ ունեցող հիվանդները ընտրողաբար բացառվում էին (հարաբերական ռիսկ [RR] 0,92, 95% CI 0,90-0,93) [787], ինչը նշանակում է, որ ջանքեր պետք է գործադրվեն այդ ծառայությունների պատշաճ հասանելիությունը ապահովելու համար:

Բուժման հանձնարարականներ

Նյութափոխանակության խանգարումների ուղված բուժման ռազմավարությունները պետք է ներառեն կենսակերպի առողջացման նպատակ ունեցող, ոչ դեղորայքային միջամտություններ: Մեծապես խորհուրդ է տրվում «բարձր մետաբոլիկ ռիսկով» հոգեբուժական դեղամիջոցները փոխարինել ավելի բարենպաստ բնութագիր ունեցող դեղամիջոցներով, եթե բարձր ռիսկային պրեպարատի թերապևտիկ առավելությունը այլընտրանքի նկատմամբ նվազագույն է, իսկ նյութափոխանակության/բաշի հետ կապված խնդիրները պահպանվում են: Բարիատրիկ վիրահատությունը պետք է դիտարկել վերը նշված ռազմավարությունների անհաջող փորձերից հետո, եթե անհատի ՄՁԻ>27 է և ուղեկցվում է քաշի հետ կապված հիվանդությամբ կամ ՄՁԻ>30 է՝ առանց նշանակալի նյութափոխանակության հիվանդության: Եւս-ով հիվանդների մոտ նյութափոխանակության խանգարումների բուժման հիմնարար սկզբունքների վերաբերյալ հետագա մանրամասն քննարկման համար խորհուրդ ենք տալիս ծանոթանալ ԱՏԽԲԿՑ Աշխատանքային խմբի զեկույցին [785]:

Թեև հատուկ ապացույցներ չկան հատկապես եւս ուղեկցող դիսլիպիդեմիայի կամ հիպերտոնիայի բուժման վերաբերյալ, հատկանշական է, որ այս ուղեկցող սոմատիկ խանգարումների բուժման համար օգտագործվող շատ դեղամիջոցներ ունեն աֆեկտիվ դրսևորումները մեղմելու համաճարակաբանական կամ նույնիսկ կլինիկական փորձարկումների ապացույցներ: Դրանց շարքում են ստատինները, ասպիրինը և անգիոտենզինի անտագոնիստները [788-793]: Հետևաբար, բժիշկները պետք է ակտիվորեն մասնակցեն այս խանգարումների բուժմանը և պետք է ընտրեն այնպիսի դեղամիջոցներ, որոնք կարող են օգտակար լինել նաև աֆեկտիվ ախտանշանների համար: Սա նաև համահունչ է այն գաղափարին, որ այս ոչ վարակիչ խանգարումները զարգացման ընդհանուր ռիսկ ունեն:

Այլ ուղեկցող սոմատիկ խանգարումներ

Թայվանի մի մեծ պոպուլյացիայի 1 միլիոն մարդուց պատահական վերցված ընտրանքի երկու հետահայաց կոհորտային հետազոտությունների արդյունքում ցույց տրվեց եւս-ն ժամանակ լիթիումով բուժման հետ կապված թե՛ ինսուլտի, թե՛ քաղցկեղի ռիսկի նվազում: Լիթիումը ընդունող խումբը համեմատվել է համապատասխան հսկիչ խմբի հետ:

Առաջին հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է, որ 11 տարվա ընթացքում ինսուլտի վտանգի հարաբերակցությունը 0,39 է (95% CI 0,22-0,68) նրանց մոտ, ովքեր լիթիում են ընդունել, նույնիսկ երբ ճշգրտում է իրականացվում ըստ տիպիկ և ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղերի ռիսկերի: Ռիսկի նվազումը նաև կորելացվում էր ավելի բարձր դոզայի, բուժման ավելի երկար տևողության և լիթիումի օգտագործման ավելի մեծ հաճախականության հետ [794]: Երկրորդ հետազոտության ընթացքում Ես ախտորոշումով 4729 հիվանդների ընտրանքում հակաջղաձգային դեղամիջոցներ ընդունող խմբի համեմատ լիթիումի ընդունումը հանգեցրել էր քաղցկեղի ռիսկի նվազեցման: (Լիթիում՝ հակացնցումային միջոցներով կամ առանց դրանց՝ $HR = 0,735$, 95% CI 0,55-0,97): Հետազոտությունը ի հայտ բերեց նաև դոզա-արձագանք փոխկապակցվածություն [795]: Հետագա մի մեծ Ես հիվանդների կոհորտային հետազոտության արդյունքում ($n = 9651$), որի ուշադրության կենտրոնում միզասեռական համակարգի քաղցկեղն էր, այնուամենայնիվ, լիթիումի հետ կապված ռիսկի որևէ փոփոխություն չարձանագրվեց [796]:

Վերջերս անցկացված մետափերլուծությունը ցույց է տալիս, որ Ես դեպքում մեծանում է դեմենցիայի ռիսկը [797]: Որոշ ապացույցներ կան, որ խմելու ջրի մեջ պարունակվող լիթիումը նվազեցնում է դեմենցիայի ռիսկը ընդհանուր բնակչության [638], ինչպես նաև Ես-ով տառապող հիվանդների [798] շրջանում:

Գլուխ 7. ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՄՈՆԻԹՈՐԻՆԳ

7.1. Բժշկական գնահատում և լաբորատոր հետազոտություններ

Ամբողջական անամնեզի, ներառյալ ՄՁԻ և ելակետային լաբորատոր հետազոտությունների գնահատումը (Աղյուսակ 23) պետք է իրականացվի մինչև ԵԽ-Ն դեղաբանական բուժումը սկսելը կամ սուր կլինիկական վիճակների դեպքում, հենց որ հիվանդը սկսի համագործակցել: Լրացուցիչ մանրամասների համար ընթերցողները կարող են ծանոթանալ ԵԽ դեպքում անվտանգության մոնիթորինգի համապարփակ ուղեցույցին [652]: Վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ հղիությունը պետք է բացառվի, և նախքան դեղորայքային բուժում սկսելը նրանք պետք է տեղեկացվեն լամոտրիջինի և կարբամազեպինի՝ օրալ հակաբեղմնավորիչների արդյունավետության վրա ազդելու հնարավորության մասին:

6-րդ ամսում և դրանից հետո առնվազն տարին մեկ անգամ կամ ըստ կլինիկական ցուցումների պետք է գնահատվի լիթիումով աջակցող թերապիա ստացողների վահանաձև գեղձի և երիկամների ֆունկցիան, ինչպես նաև որոշվի պլազմայում կալցիումի պարունակությունը [799]: Դիվալպրոդեքսով աջակցող թերապիա ստացող հիվանդների դեպքում առաջին տարվա ընթացքում 3-6 ամիսը մեկ, իսկ դրանից հետո՝ ամեն տարի, ինչպես նաև ըստ կլինիկական ցուցումների պետք է ստացվի դաշտանային անամնեզը (պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշը գնահատելու համար), հեմատոլոգիական պրոֆիլը և յարդի ֆունկցիայի անալիզների արդյունքները: Հիվանդները, ովքեր սկսել են ընդունել լամոտրիջին կամ կարբամազեպին, պետք է պարբերաբար տեղեկացվեն մաշկային ցաների առաջացման ռիսկի և Սթիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշի (SJS) ու թունավոր Էպիդերմալ Նեկրոլիզի հավանականության մասին: Նրանց պետք է հանձնարարվի ցանկացած տեսակի մաշկային ցան կամ լորձաթաղանթային խոց նկատելու դեպքում դիմել բուժող բժշկին, քանի որ դրանք հրատապ բժշկական գնահատում են պահանջում՝ ցանի/խոցի բնույթը որոշելու և բուժման առավել համապատասխան տարբերակներ ընտրելու համար, ինչը կարող է ներառել այդ դեղերի ընդունման դադարեցումը և այլ թերապևտիկ ռազմավարությունների անցնելը՝ լուրջ ցաների բուժման և ԵԽ ապակայունացումը կանխելու համար: Բացի դրանից, նախքան կարբամազեպինը սկսելը, գենետիկորեն վտանգված պոպուլյացիաներից հիվանդները, ինչպիսիք են Էթնիկ չինացիները և այլ ասիացի հիվանդները, պետք է գենոտիպավորում անցնեն՝ համոզվելու համար, որ նրանք չունեն մարդու լեյկոցիտային հակագենի (HLA)-B*1502 ալել, ինչը կարբամազեպինի ընդունման դեպքում շատ վտանգավոր է Սթիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշի ու թունավոր Էպիդերմալ Նեկրոլիզի հանգեցնելու ռիսկի պատճառով [800]: Բացի դրանից, կարբամազեպինով թերապիա ստացողների մոտ շիճուկում նատրիումի մակարդակը պետք է որոշվի առնվազն տարին մեկ անգամ և ըստ կլինիկական ցուցումների՝ հաշվի առնելով այս միացությանը առնչվող հիպոնատրեմիայի ռիսկը: Ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներ ստացող հիվանդները պետք է ամեն ամիս վերահսկեն իրենց քաշը առաջին 3 ամիսների ընթացքում, իսկ դրանից հետո՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ: Արյան ճնշումը, անոթի վիճակում գլյուկոզան և լիպիդային պրոֆիլը պետք է գնահատվեն 3-րդ և 6-րդ ամիսների ընթացքում, իսկ դրանից հետո՝ տարեկան: Մինչև 10 տարեկան երեխաները, տարեցները, սոմատիկ հիվանդություններ ունեցող հիվանդները և համադրված բուժում ստացող հիվանդները պետք է ավելի հաճախակի ստուգվեն: Կլինիկական ախտանշանների, ինչպես նաև արյունաբանական, յարդային, սրտանոթային և նյարդաբանական դիսֆունկցիայի նշանների վերսկսումը պետք է նաև ազդարարի լրացուցիչ հետազոտությունների անհրաժեշտության մասին:

Բուժում ստացող հիվանդները պետք է պարբերաբար ստուգվեն կողմնակի երևույթները պարզելու առնչությամբ՝ ներառյալ քաշի փոփոխությունը և այլ կողմնակի երևույթները, ինչպիսիք են էքստրապիրամիդալ ախտանշանները:

7.2. Շիճուկում դեղորայքի մակարդակի վերահսկում

Լիթիում, դիվալպրոքս կամ կարբամազեպին ընդունող հիվանդները պետք է կանոնավոր մոնիթորինգ անցնեն իրենց շիճուկում դեղամիջոցների մակարդակը որոշելու համար: Սա հատկապես կարևոր է նրանց համար, ովքեր չեն պահպանում բուժման ռեժիմը: Շիճուկում մակարդակի որոշումը պետք է կրկնվի նվազագույն պարունակության կետում, որը վերջին դոզայի ընունումից մոտավորապես 12 ժամ հետո է: Առաջարկվում է, որ սուր փուլում լիթիումի և դիվալպրոքսի թերապևտիկ միջակայքում սահմանվեն երկու հաջորդական մակարդակներ, այնուհետև չափումները կրկնվեն 3-6 ամիսը մեկ կամ ավելի հաճախ, եթե կլինիկական ցուցում կա: Կարբամազեպինի համար շիճուկում պարունակության մակարդակի վերահսկումը հիմնականում կատարվում է համոզվելու համար, որ դրա մակարդակները թունավոր միջակայքում չեն, և բուժման համապատասխանությունը ստուգելու համար, քանի որ արդյունավետության և շիճուկում մակարդակի միջև հաստատված կապ չկա: Այսպիսով, շիճուկում կարբամազեպինի մակարդակի մոնիթորինգը կարող է իրականացվել 6-12 ամսական պարբերականությամբ և ըստ կլինիկական ցուցումների:

Սուր փուլում բուժման դեպքում շիճուկում լիթիումի թիրախային մակարդակը 0,8-1,2 մԷկ/լ է (0,4-0,8 մԷկ/լ տարեցների մոտ), մինչդեռ աջակցման փուլում բուժման դեպքում 0,6-1 մԷկ/լ շիճուկի մակարդակը կարող է բավարար լինել [801, 802]: Շիճուկում մակարդակը պետք է ստացվի դոզայի ամենավերջին տիտրումից մոտ 5 օր հետո: Լրացուցիչ ցուցումներ ստանալու համար բժիշկները կարող են ծանոթանալ «լիթիումերի» սխեմայի հետ [803]: Կարևոր է խուսափել թունավոր մակարդակներից, քանի որ երկարաժամկետ ընդունման դեպքում դրանք հանգեցնում են երկկամների վնասման ռիսկի [804]: Շիճուկում դիվալպրոքսի պարունակության թիրախային մակարդակը 350-700 մՄ/Լ է (50-100 մկգ/մԼ) սուր փուլում, որը պետք է ստացվի ամենավերջին դոզայի տիտրումից 3-5 օր հետո: Կան որոշ ապացույցներ սուր մանիայի դեպքում շիճուկում դիվալպրոքսի մակարդակի և թերապևտիկ արդյունավետության միջև գծային կապի վերաբերյալ. ավելի բարձր մակարդակները ավելի արդյունավետ են [805]: Ներկայումս անհայտ է, թե դիվալպրոքսի որ մակարդակներն են օպտիմալ արդյունավետությունն ապահովում աջակցող բուժման ժամանակ, քանի որ մինչ օրս ոչ մի հետազոտություն չի իրականացվել, որի ժամանակ համակարգված կերպով կգնահատվեր շիճուկում դիվալպրոքսի մակարդակի և աջակցման արդյունավետության կապը: Հետևաբար, բժիշկներին խորհուրդ է տրվում աջակցող բուժման ընթացքում պահպանել շիճուկում դիվալպրոքսի մակարդակները ընդունված լաբորատոր տիրույթի արժեքների սահմաններում և ուշադիր վերահսկել հիվանդների մոտ առաջացող աֆեկտիվ ախտանշանները և տանելիությունը, ինչպես նաև ըստ անհրաժեշտության շտկել դիվալպրոքսի դոզան՝ օպտիմալ արդյունավետություն և տանելիություն ապահովելու համար:

Միաժամանակ կարբամազեպինով կամ լիթիումի ֆերմենտները խթանող այլ միջոցներով բուժում ստացող հիվանդների մոտ պետք է վերահսկվի շիճուկում բոլոր հոգեմետ դեղերի մակարդակը, հատկապես ոչ ադեկվատ արձագանքման կամ չարձագանքելու դեպքում՝ պարզելու համար, թե արդյոք արդյունավետությունը խախտվել է շիճուկում մակարդակի նվազման պատճառով:

7.2.3. Դեղաբուժության անվտանգությունն ու տանելիությունը

Անվտանգության և տանելիության խնդիրները, ի լրումն արդյունավետության տվյալների, հաշվի են առնվել հիվանդության յուրաքանչյուր փուլի վերաբերյալ հանձնարարականները սահմանելիս: Ամենանշանակալի մտահոգությունները նկարագրված են ստորև, իսկ բուժման ընտրության վրա դրանց հնարավոր ազդեցության ամփոփումը ընդգրկված է 24-րդ Աղյուսակ, ինչպես նաև 2-4-րդ Գլուխներում ներկայացված բուժման հիերարխիայի աղյուսակներում: Քանի որ դեղորայքի կողմնակի ազդեցությունները մեծապես նպաստում են դեղորայքի ընդունման ռեժիմը խախտելուն, այս պոտենցիալ մտահոգությունները պետք է քննարկվեն տարբեր պրեպարատներով բուժում ստացող կամ դրանց ընդունումը դիտարկող հիվանդների հետ՝ հիմնավորված որոշում կայացնելու հարցում օգնելու համար:

ԱՂՅՈՒՍԱԿ 24. Երկբևեռ խանգարման համար ցուցված դեղամիջոցների ավտանգության/տանելիության հետ կապված մտահոգություններ և բուժումով պայմանավորված փոխարկման ռիսկեր

	Անվտանգության հետ կապված մտահոգություններ		Տանելիության հետ կապված մտահոգություններ		Բուժումով պայմանավորված փոխարկման ռիսկեր	
	Սուր փուլ	Աջակցման փուլ	Սուր փուլ	Աջակցման փուլ	Մանիա/հիպոմանիա	Դեպրեսիա
Լիթիում	+	++	+	++	-	-
Հակացնցումային պրեպարատներ						
Կարբամազեպին	++	+++	+	++	-	-
Դիվալպրոքս	-	+++	+	+	-	-
Գաբապենտին	-	-	+	+	-	-
Օքսկարբազեպին	+	+	+	+	-	-
Լամոտրիջին	++	-	-	-	-	-
Ատիպիկ հակափսիխոտիկներ						
Արիպիպրազոլ	-	-	+	+	-	-
Ասենապին	-	-	+	+	-	-
Կարիպրազին	-	-	+	-	-	-
Կլոզապին	++	+++	++	+++	-	-
Լուրազիդոլ	-	-	+	+	-	-
Օլանզապին	+	+++	++	++	-	-
Պալիպերիդոլ	-	+	+	++	-	-
Քվեթիապին	+	++	++	++	-	-
Ռիսպերիդոլ	-	+	+	++	-	-
Չիպրասիդոլ	++	++	++	+	-	-
Սվանդակաև հակափսիխոտիկներ						
Հալոպերիդոլ	+	+++	++	++	-	++
Լոքսապին	+	+	+	+	-	հչ
Հակադեպրեսանտներ (աղյուսակով)						
Ագոմեյլատին	+	-	-	-		
Բուպրոպիոն	+	-	+	-	-	-
Կետամին IV	++	հչ	++	հչ	հչ	հչ
ՄՕԻ-ներ	++	++	+	++	++	-
ՄԸՀԻ-ներ	-	+	+	-	++	-
ՍԸՀԻ-ներ	-	-	+	+	+	-
ՏՀԴ-ներ	++	++	++	++	+++	-
Խթանիչներ						
Ամֆետամիններ	-	++	+	-	+++	-
Մոդաֆինիլ	-	-	-	-	++	-
Դոպամինի ագոնիստներ						
Պրամիպեքսոլ	-	+	-	-	++	հչ

ՄՕԻ՝ մոնոամինօքսիդազայի ինհիբիտոր, ՄԸՀԻ՝ սերոտոնին-տրեպինեֆրինի ընտողական հետզավթման ինհիբիտոր, ՍԸՀԻ՝ սերոտոնինի ընտողական հետզավթման ինհիբիտոր, ՏՀԴ՝ տրիցիկլիկ հակադեպրեսանտներ

-, սահմանափակ ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +, թույլ ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, ++, միջին ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, +++ ազդեցություն բուժման ընտրության վրա, հշ՝ հայտնի չէ

ա. Դիվալարոտեքսը և կարբամազեպինը պետք է զգուշությամբ օգտագործվեն վերարտադրողական տարիքի կանանց համար /Գլուխ 7/

բ. Հակադեպրեսանտներով մոնոթերապիան չի հանձնարարվում երկբևեռ I խանգարման դեպքում. տե՛ս Գլուխ 7

Քաշի ավելացում

Ինչպես նշված է 6-րդ Գլխում, չնայած հիվանդության սկզբում նորմալ քաշին [806], քաշի ավելացումը կամ գիրանալը սովորական է եւս-ով հիվանդների մոտ, և հիվանդության բուժման համար օգտագործվող մի շարք դեղամիջոցներ նույնպես կարող են ուժեղացնել այդ երևույթը: Դեղամիջոցների պատճառով քաշի ավելացման հավանականությունը պետք է հանգամանորեն դիտարկվի, քանի որ սա բուժման ռեժիմը չպահպանելու ամենահաճախակի գործոններից մեկն է՝ կազմելով դեպքերի ավելի քան 60% [807]: Քաշի ավելացման հետ առավել հաճախ կապված դեղամիջոցներն են օլանզապինը, կլոզապինը, ռիսպերիդոնը, քվեթիապինը, գաբապենտինը, դիվալարոտեքսը և լիթիումը: Կարբամազեպինը, լամոտրիջինը և գիպրասիդոնը ավելի անվտանգ կամ քաշի ավելացման վրա ավելի քիչ ազդող տարբերակներ են [808]: Վերջին ամփոփումները նաև ցույց են տալիս, որ ասենապինը և արիպիպրազոլը (երկարատև օգտագործման դեպքում) [809] նույնպես կարող են հանգեցնել քաշի ավելացման, սակայն լուրագիդոնի ազդեցությունը քաշի վրա նվազագույն է [810]: Բոլոր հիվանդները պետք է կանոնավոր ստուգվեն քաշի փոփոխության առնչությամբ:

Ստամոքս-աղիքային տրակտի ախտանշաններ

Լիթիումը և դիվալարոտեքսը սովորաբար հանգեցնում են սրտխառնոցի, փսխման և փորլուծության, և այս կողմնակի ազդեցությունները դրսևորվում են հիվանդների 35%-45%-ի մոտ: Դեղորայքը քնելուց առաջ ընդունելը, սննդի հետ ընդունելը և դանդաղ արձակման պրեպարատները կարող են նվազեցնել սրտխառնոցը և մյուս կողմնակի երևույթները [813]:

Երիկամային թունավորություն

Լավ հայտնի է լիթիումի պոտենցիալ երիկամային թունավորությունը՝ ներառյալ նեֆրոզեն ոչ շաքարային դիաբետը (ՆՈՇԴ), քրոնիկ տուբուլոինտերստիցիալ նեֆրոպաթիան և սուր գլանային նեկրոզը: ՆՈՇԴ արձանագրվել է հիվանդների 20%-40%-ի մոտ [814-816]: Քրոնիկ լիթիումով բուժում ստացող 70%-ից ավել հիվանդների մոտ ի հայտ է գալիս պոլիուրիա, որը կարող է հանգեցնել աշխատանքի և առօրյա գործունեության խանգարումների: Այս կողմնակի ազդեցությունը սովորաբար հազվադեպ են նշում, եթե դրա մասին ուղղակիորեն չեն հարցնում [817]: Երկարատև օգտագործումը (10-20+ տարի) ժամանակի ընթացքում հանգեցնում է գլոմերուլային ֆիլտրացիայի մակարդակի նվազման և երիկամների քրոնիկ հիվանդության [818]: Երիկամների քրոնիկ հիվանդության զարգացման համար լիթիումի երկարատև ընդունման կարևոր հավանական ռիսկի գործոն լինելուն զուգահեռ, գործոնները, որոնք կարող են մեծացնել զգայունությունը, ներառում են պլազմայում լիթիումի բարձր մակարդակը, լիթիումի օրական բազմակի դոզաները (օրական մեկ անգամից ավել), միաժամանակ ընդունվող դեղամիջոցները (օրինակ՝ ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային պրեպարատները, անգիոտենզին-II ռեցեպտորների բլոկատորները, անգիոտենզին-փոխարկող ֆերմենտի ինհիբիտորները և դիուրետիկները), սոմատիկ հիվանդությունները (օրինակ՝ հիպերտոնիան, շաքարային դիաբետը և կորոնար զարկերակների հիվանդությունները), ինչպես նաև մեծ տարիքը [819, 820]: Լիթիումի թունավորությունը նաև մեծապես բարձրացնում է երիկամների դիսֆունկցիայի վտանգը [821]: Լիթիումի օգտագործումը հանգեցնում է տարեցների մոտ երիկամների քրոնիկ

հիվանդության երկու անգամ ավելի բարձր ռիսկի (>66 տարեկան) [822]: Չնայած երիկամային անբավարարության զարգացման ընդհանուր ռիսկը ցածր է, պլազմայում կրեատինինի պարունակությունը և այս հիվանդների համար իդեալական հաշվարկված գլոմերուլային ֆիլտրման արագությունը (estimated glomerular filtration rate, eGFR) պետք է չափվի առնվազն 3-6 ամիսը մեկ [652]: Քանի որ 70 տարեկանից բարձր հիվանդների 37%-ի մոտ eGFR 1,73 մ² համար <60 մլ/րոպե է [823], լիթիումի դադարեցման դեպքում eGFR շեմային արժեքի որոշումը դժվար է: Մեծ Բրիտանիայի Առողջապահության և Գերազանցության Ազգային Ինստիտուտի ուղեցույցները երիկամների բրոնիկ հիվանդության դեպքում խորհուրդ են տալիս խորհրդակցել նեֆրոլոգի հետ eGFR արագ նվազման (1,73 մ² համար >5 մլ/րոպե 1 տարում, կամ 1,73 մ² համար >10 մլ/րոպե 5 տարում), երկու հաջորդական ցուցումներով eGFR 45-ից ցածր է, կամ եթե բժիշկը մտահոգվելու պատճառ է տեսնում [646, 824]:

Նեղ թերապևտիկ պատուհանի պատճառով լիթիումի սուր թունավորումը նույնպես բարդություն է, որը թեև շրջելի է, բայց կարող է հանգեցնել գլոմերուլային ֆիլտրման արագության նվազեցման [825, 826]: Երիկամների ֆունկցիան կամ շրջանառության ծավալի նվազմամբ բնորոշվող ընդհանուր առողջական վիճակը փոխող բոլոր դեղամիջոցները նպաստում են ռիսկի բարձրացմանը [827]:

Արյունաբանական ազդեցություն

Կարբամազեպինը կարող է լեյկոպենիայի առաջացման ռիսկի գործոն լինել [828-830], թեև այս բացահայտումը հիմնավորված չէ [831]: Այս կողմնակի ազդեցությունը սովորաբար շրջելի է դոզայի կրճատման կամ դադարեցման դեպքում: Կա նաև որոշակի մտահոգություն գերզգայնության հետևանքով արագ զարգացող միելոսուպրեսիայի առնչությամբ՝ հատկապես տարեց հիվանդների մոտ [831, 832]:

Կլոզապինը ամենավտանգավորն է դեղորայքի հետևանքով առաջացած լեյկոցիտների քանակի փոփոխությունների առումով, ընդ որում, հիվանդների 0.18%-ի մոտ փոփոխությունները գնահատվում են որպես դեղամիջոցի հավանական կամ հաստատված ազդեցության պատճառով առաջացած [628]: Կլոզապինի ընդունում սկսող բոլոր հիվանդները պետք է ունենան մեկնարկային հաստատված արյունաբանական պրոֆիլ և ընդգրկվեն կլոզապինի մշտադիտարկման ծրագրում, որը պահանջում է արյունաբանական պարամետրերի կանոնավոր մշտադիտարկում՝ սկզբում շաբաթական, իսկ հետո՝ բուժման յուրաքանչյուր 2-4 շաբաթը մեկ [833]:

Սրտանոթային երդյթներ

Լիթիումը կարող է մեծացնել QT-ի անոմալ երկարացման կամ T-ալիքի անոմալիաների վտանգը [834]: Ազդեցությունն ավելի ընդգծված է տարիքին զուգահեռ, քանի որ լիթիումով աջակցող թերապիա ստացող տարեց հիվանդների գրեթե 60%-ը ԷՍԳ-ի շեղումներ ունի [835]: Մի շարք հակափսիխոտիկներ, այդ թվում ռիսպերիդոնը, օլանզապինը, գիպրասիդոնը և ասենապինը նույնպես հանգեցնում են առիթմիաների, QTc երկարացման և սրտանոթային այլ անբարենպաստ երևույթների: Կլոզապինը կարող է մեծացնել մի քանի հազվագյուտ, բայց լուրջ երևույթների վտանգը, ինչպիսիք են դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիան, միոկարդիտը և պերիկարդիտը: Հակափսիխոտիկներից լուրագիդոնը և արիպիպրազոլը կարդիոլոգիական տեսանկյունից համարվում են անվտանգ, չնայած արիպիպրազոլը կարող է մեծացնել հիպոթենզիայի վտանգը [810]:

Էնդոկրին ազդեցություն

Ուժեղ փոխկապակցվածություն կա նաև լիթիումով աջակցող թերապիայի և հիպոթիրեոզի միջև, որը նույնպես աֆեկտիվ փուլերի, փուլերի արագ փոխարկման և ավելի ծանր դեպրեսիայի ռիսկ է պարունակում: Հետևաբար, լիթիումով բուժում ստացող բոլոր հիվանդներին վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի պարբերական սկրինինգ է խորհուրդ է տրվում: Քանի որ լիթիումը կարող է նաև առաջացնել հիպերպարաթիրեոզ, խորհուրդ է տրվում շփոթված կացիումի պարունակության կանոնավոր մոնիթորինգ, և դրա բարձր լինելու դեպքում հիպերպարաթիրեոզի առկայություն որոշելու համար պետք է կատարվեն լրացուցիչ հետազոտություններ [838]: Հիվանդի մոտ լավ արձագանքի դեպքում հիպոթիրեոզը սովորաբար ցուցում չէ լիթիումի դադարեցման համար: ավելի շուտ խորհուրդ է տրվում վահանաձև գեղձի համար հավելումներ ընդունել:

Նոր ծագած օլիգոմենորեան կամ հիպերանդրոնիզմը ավելի տարածված են դիվալպրոտեքս ընդունողների մոտ [839]: Թեև հաղորդվել է դիվալպրոտեքսով բուժման դեպքում պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշի (ՊԿՁՀ) դեպքերի աճի մասին, վերջին մետա-վերլուծությունը չի հաստատել դա [840]: Մի փոքր ընտրանքի հիման վրա ստացված ապացույց կա, որ դիվալպրոտեքսի ընդունման ֆոնին հիվանդների մոտ ի հայտ եկած ՊԿՁՀ դեպքում դիվալպրոտեքսի դադարեցումը հանգեցնում է ՊԿՁՀ որոշ ասպեկտների ռեմիսիայի [841]:

Հիպերպրոլակտինեմիան բնորոշ է որոշ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների համար և կարող է ունենալ կարճաժամկետ ու երկարաժամկետ անբարենպաստ ազդեցություններ: Այլ միացությունների համեմատ ռիսկերիդրոնը, ամիսուլպրիդը և պալիպերիդոնը ավելի մեծ հավանականությամբ են հանգեցնում դրան [842]: Հիպերպրոլակտինեմիան, ի թիվս այլ հետևանքների, կարող է առաջացնել ամենորեա, սեռական ֆունկցիայի խանգարում և գալակտորեա: Երկարաժամկետ հեռանկարում այն կարող է առաջացնել գինեկոմաստիա և օստեոպորոզ [843]: Նման հետևանքներ նկատելու դեպքում խորհուրդ է տրվում նվազեցնել դոզան կամ անցնել այլ դեղամիջոցի [844]:

Ծանաչողություն

Թեև շատ հիվանդներ ունենում են կոգնիտիվ խանգարումներ, դրանք կարող են վերագրվել հենց հիվանդությանը՝ ավելի ծանր կամ քրոնիկական հիվանդություններ ունեցողների մոտ ավելի ընդգծված հետևանքներով [845]: Չնայած մի փոքր հետազոտության արդյունքում ենթադրվել է, որ դեղորայք ստացող էվթիմիկ հիվանդները չեն տարբերվում նրանցից, ովքեր բուժում չեն ստանում [846], այլ բնականաբարական փորձարկումները մատնանշում են մի քանի դեղամիջոցների պոտենցիալ բացասական ազդեցությունը, ընդ որում, ամենաշանակալին հակափսիխոտիկ դեղերի ազդեցությունն է [845]: Լիթիումը կարող է նաև հանգեցնել տեղեկատվության մշակման արագության նվազման և հիշողության խանգարման, ինչը կարող է անհանգստացնել հիվանդներին [847], չնայած վերջին ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկման տվյալները ցույց են տալիս, որ լիթիումը այս առումով գերազանցում է քվեթիապինին [328]: Իրոք, լիթիումի ազդեցությունը նյարդաճանաչողության վրա բարդ է, և դրա նյարդաճանաչողական ազդեցությունը լիովին պարզելու համար անհրաժեշտ է հետագա հետազոտություն [848]: Հակաջղաձգային դեղամիջոցները, բացի լամոտրջինից, նույնպես կապված են սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումների հետ [847]: Հաշվի առնելով ճանաչողության կարևորությունը հիվանդի ֆունկցիոնալության և կյանքի որակի համար, այս ոլորտում անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ:

Սեդաքիա

Սեդատիվ ազդեցությունը շատերի համար մտահոգիչ է, և հիվանդների կեսից ավելին նշում է այն որպես բուժման ռեժիմը չպահպանելու պատճառ [807]: Դիվալարոտեքսը և ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցները, ամենայն հավանականությամբ, հանգեցնում են այս հետևանքներին, ընդ որում, ատիպիկ հակափսիխոտիկներ ստացող հիվանդների 30%-50%-ը սեդատիվ ազդեցություն է զգում՝ պլացեբո ստացողների 8%-13%-ի և դիվալարոտեքս ստացողների 21%-29%-ի համեմատ [164, 214, 849-851]: Այս մտահոգությունը բոլոր հակափսիխոտիկներին չի վերաբերում, սակայն քվեթիապինը, կլոզապինը և օլանզապինը, ընդհանուր առմամբ, ավելի մեծ սեդատիվ ազդեցություն ունեն՝ զիպրասիդոնի, ռիսպերիդոնի և արիպիպրազոլի հետ համեմատած:

Նյարդաբանական ազդեցությունները՝ ներառյալ էքստրապիրամիդալ ախտանշանները

Տրեմորը կարող է հիասթափության էական պատճառ հանդիսանալ շատ հիվանդների համար, և այն արտահայտվում է լիթումով կամ դիվալարոտեքսով բուժվողների մինչև 10%-ի մոտ [668, 856, 857]: Նոր ծագող նյարդաբանական ախտանշանները դիվալարոտեքս ընդունող հիվանդների մոտ կարող են հիպերամոնիումային էնցեֆալոպաթիայի կասկած հարուցել, որը, թեև հազվադեպ է, բայց կարող է հևարավոր մահացու վտանգ ներկայացնել, և, հետևաբար, վաղ հայտնաբերումն և դիվալարոտեքսի դադարեցումը շատ կարևոր են հիվանդացության և մահացության կանխարգելման համար [858]: Դանդաղ արտազատմամբ դեղամիջոցները և դեղաչափի նվազեցումը կարող են նվազեցնել ախտանշանները [802, 859, 860]: Չնայած ավանդական հակափսիխոտիկները, ինչպիսին է հալոպերիդոլը, հաճախ կապվում են էստրապիրամիդալ ախտանշանների հետ (ներառյալ պսևդոպարկինսոնիզմ, ակաթիզիա, սուր դիստոնիա և ուշացած դիսկինեզիա) [861], այս ռիսկը կա՛մ բացակայում է, կա՛մ ցածր է ատիպիկ հակափսիխոտիկ միջոցների դեպքում [862, 863]: Ատիպիկ պրեպարատներից ռիսպերիդոնը, արիպիպրազոլը, կարիպրազինը, զիպրասիդոնը, և լուրազիդոնը ավելի մեծ հավանականությամբ ԷՊԱ կառաջացնեն, հատկապես ավելի բարձր դոզաների դեպքում [810]: Ավելի տարեց հիվանդների մոտ կուլ տալու ֆունկցիայի խանգարումը և դիսֆագիան նույնպես կապված են ատիպիկ դեղամիջոցների հետ, հատկապես բարձր դոզաների դեպքում [864, 865]:

Չնայած հազվադեպ՝ նեյրոլեպտիկ չարորակ համախտանիշը (ՆԶՀ) կյանքին պոտենցիալ սպառնացող անբարենպաստ երևույթ է, որը կապված է հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների հետ: Ատիպիկ պրեպարատների հետ կապված ռիսկը ի սկզբանե համարվում էր աննշան: Այնուամենայնիվ, թեև ռիսկը շատ ցածր է, մի քանի ատիպիկ պրեպարատներ, այնուամենայնիվ, հանգեցնում են ՆԶՀ-ի [866]: Թեև ընդհանուր առմամբ ռիսկն անկանխատեսելի է, սակայն այն ամենամեծն է բուժման սկզբնական փուլում կամ դոզայի փոփոխման ժամանակ, ներերակային կամ ներմկանային կիրառման, բարձր դոզաների կամ մի քանի դեղերի ընդունման, հիվանդի ֆիզիկապես հյուծված կամ ջրազրկված լինելու, շրջակա միջավայրի բարձր ջերմաստիճանի դեպքում, տարեց հիվանդների և սոմատիկ կամ հոգեբուժական ուղեկցող հիվանդություններ ունեցող հիվանդների մոտ: Ավելի բարձր ռիսկի տակ են նաև նախկին ՆԶՀ անամնեզ ունեցող և/կամ կատատոնիայի անձնական կամ ընտանեկան անամնեզ ունեցող հիվանդները [867]: Հակափսիխոտիկ դեղամիջոցները կարող են նաև ազդել ջերմակարգավորման վրա, ընդ որում դեպքերի ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս ինչպես ջերմության հետ կապված հիվանդությունների [868], այնպես էլ հիպոթերմիայի հավանականությունը [869]: Այսպիսով, հիվանդները պետք է տեղեկացված լինեն և ծայրահեղ ջերմաստիճանների ժամանակահատվածներում վերահսկվեն այս ռիսկերի առնչությամբ:

Մաշկաբանական ռեակցիաներ

Լամոտրիջինով բուժվող հիվանդների մոտ 10%-ի մոտ թեթև ցան է առաջանում, իսկ 0,3%-1%-ի մոտ լուրջ ցան, այդ թվում թունավոր Էպիդերմալ Նեկրոլիզ և Սթիվենս-Ջոնսի համախտանիշ [870], չնայած նրանց մոտ, ովքեր սկսել են 25 մգ դոզայից՝ աստիճանական տիտրացիայով երկու շաբաթում ավելացնելով դոզան 25 մգ-ով, լուրջ ցանի առաջացման վտանգը կարող է լինել մինչև 0,02% կամ 1-ը 5000-ից [871]: Որոշ դեպքերում կարող է օգտագործվել տիտրման Էլ ավելի ցածր արագություն (այսինքն՝ 12,5 մգ/օր, այնուհետև աստիճանական ավելացում ըստ ցուցումների): Կարճամազեպինը նույնպես կապ ունի ցանի և Սթիվենս-Ջոնսի համախտանիշի առաջացման ռիսկի հետ, հատկապես թերապիայի առաջին 8 շաբաթների ընթացքում [872], թեև ելակետային ռիսկը շատ ցածր է: Այնուամենայնիվ, կարևոր է, որ հիվանդները տեղեկացված լինեն այդ ռիսկերի մասին և իմանան ցանկացած ցանի մասին անհապաղ հայտնելու անհրաժեշտության մասին: Բուժումը պետք է դադարեցվի, եթե լուրջ ցանի կասկած կա:

Լիթիումը հանգեցնում է նաև մի շարք տիպիկ մաշկային հիվանդությունների, այդ թվում՝ ազոլկների, պսորիազի, Էկզեմայի, մազաթափության, թարախային հիդրադենիտի, եղունգների դիստրոֆիայի և լորձաթաղանթի վնասվածքների, ընդ որում, ընդհանուր գնահատականները տատանվում են 3%-ից 45%՝ կախված կիրառվող չափանիշներից: Դեպքերի մեծ մասը կարող է բուժվել առանց բուժման դադարեցման [873]:

Մետաբոլիկ համախտանիշ, հիպերգլիկեմիա, 2-րդ տիպի շաքարախտ և դիսլիպիդեմիա

Ինչպես նկարագրված է 6-րդ գլխում, ԵԽ-ով հիվանդներն արդեն բարձր ռիսկի են ենթարկվում այս սոմատիկ հիվանդությունների առնչությամբ, և այդ ռիսկն ավելի է սրվում որոշ ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցների և նորմոթիմիկների պատճառով: Կլոզապինը և օլանզապինը ռիսկի ամենամեծ մակարդակն են ներկայացնում, որոնց հաջորդում են քվեթիապինը (հատկապես բարձր դոզաներով) և ռիսպերիդոնը՝ արիպիպրազոլի, գիպրասիդոնի, ասենապինի և լուռասիդոնի առավել նվազագույն ազդեցությամբ [810]: Լիթիումը և դիվալպրոնեքսը նաև կապ ունեն քաշի ավելացման հետ [791]: Ինչպես արդեն նշված է այս բաժնում, ատիպիկ հակափսիխոտիկ դեղամիջոցներ օգտագործող բոլոր հիվանդները պետք է մշտադիտարկվեն արյան գլյուկոզի և լիպիդային պրոֆիլների փոփոխությունների կապակցությամբ, և խանգարումներ հայտնաբերելուն պես, հնարավորության դեպքում ատիպիկ հակափսիխոտիկ ընդունումը պետք է դադարեցվի, և անհրաժեշտության դեպքում սկսվի համապատասխան բուժում:

Կոտրվածքների և օստեոպորոզի վտանգ

Որոշ հակաջղաձգային արեպարատներ, հակադեպրեսանտներ և հակափսիխոտիկներ կարող են նվազեցնել ոսկրերի խտությունը և մեծացնել կոտրվածքների վտանգը բարձր ռիսկային հիվանդների մոտ [874, 875]: Այս ռիսկը մեծանում է աֆեկտիվ խանգարումների, ինչպես նաև աֆեկտիվ խանգարումներին առնչվող հայտնի ռիսկերի առկայությամբ, ինչպիսիք են ֆիզիկական պասիվությունը, ծխելը և սննդակարգի վատ որակը [876]: Այսպիսով, կարող է ցուցված լինել այս պոպուլյացիայի սկրինինգը [877]:

ԵԶՐԱՓԱԿԻՉ ՆԿԱՏԱՌՈՒՄՆԵՐ

ԵԽ-ն ախտորոշումը և բուժումը բարդ է, և արդյունավետ, ապացույցների վրա հիմնված խնամքը պահանջում է ընթացիկ հետազոտությունների իմացություն, ինչպես նաև տարիների կլինիկական փորձից ձեռք բերված գիտելիքներ: Այս ուղեցույցների հանձնաժողովի անդամները հուսով են, որ այս նյութը արդյունավետ կլինի, հեշտ ըմբռնելի և այդպիսով օգնող և՛ նեղ մասնագետներին, և՛ առաջնային բժշկական օգնություն տրամադրող բուժաշխատողներին իրենց հիվանդներին ապացույցների վրա հիմնված օգնություն տրամադրելու հարցում: Մենք կձգտենք կանոնավոր թարմացումներ տրամադրել՝ ներառելով զարգացող միտումները և գնահատելով նոր ապացույցները: Ընթերցողներին խրախուսում ենք ծանոթանալ դրանց հասանելի դառնալուն պես՝ ոլորտում արդի զարգացումներից տեղեկացված լինելու համար:

Հղումներ

1. Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DRS, et al. The foundations of effective management of bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 1997;42:S69-S73.
2. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord*. 2006;8:721-39.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guide- lines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009;11:225-55.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guide- lines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15:1-44.
5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and correlates of bi- polar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241-51.
7. McDonald KC, Bulloch AGM, Duffy A, et al. Prevalence of bipolar I and II disorder in Canada. *Can J Psychiatry*. 2015;60:151-6.
8. Bauer M, Glenn T, Alda M, et al. Influence of birth cohort on age of onset cluster analysis in bipolar I disorder. *Eur Psychiatry*. 2015;30:99-105.
9. Bellivier F, Etain B, Malafosse A, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15:369-76.
10. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar dis- order? A meta-analytic review *Bipolar Disord*. 2016;18:389-403.
11. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. Late onset mania as an organic syndrome: a review of case reports in the literature. *J Affect Disord*. 2015;188:226-31.
12. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural his- tory of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530-7.
13. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:127-37.
14. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2008;108:49-58.
15. Gutierrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10:625-34.
16. Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord*. 2012;136:650-9.
17. Maina G, Albert U, Bellodi L, et al. Health-related quality of life in eu- thymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:207-12.
18. Michalak EE, Murray G, Crest BD. Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12:727-40.
19. Van Rheenen TE, Rossell SL. Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: an investigation of the relative im- portance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. *J Affect Disord*. 2014;162:134-41.
20. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:335-41.
21. Oldis M, Murray G, Macneil CA, et al. Trajectory and predictors of quality of life in first episode psychotic mania. *J Affect Disord*. 2016;195:148-55.

22. Michalak EE, Torres IJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. The relationship between clinical outcomes and quality of life in first-episode mania: a longitudinal analysis. *Bipolar Disord.* 2013;15:188-98.
23. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, et al. Psychosocial function in schizophrenia and bipolar disorder: relationship to neurocognition and clinical symptoms. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16:771-83.
24. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord.* 2016;18:440-50.
25. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet.* 2011;377:2093-102.
26. Jin HJ, McCrone P. Cost-of-illness studies for bipolar disorder: systematic review of international studies. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:341-53.
27. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:1087-206.
28. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135:51-64.
29. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134:91-103.
30. Berk M, Post R, Ratheesh A, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry.* 2017;16:236-44.
31. Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130:354-63.
32. Alda M, Kapczinski F. Staging model raises fundamental questions about the nature of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41:291-3.
33. Duffy A, Goodday S, Passos IC, Kapczinski F. Changing the bipolar illness trajectory. *Lancet Psychiatry.* 2017;4:11-3.
34. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:161-74.
35. Scott J, Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *Encephale.* 2011;37:S173-S5.
36. Knezevic V, Nedic A. Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1542-5.
37. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, et al. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: a naturalistic study. *J Affect Disord.* 2015;182:70-5.
38. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord.* 2008;10:144-52.
39. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;125:103-10.
40. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 1998;50:41-4.
41. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry.* 2008;69:935-40.
42. Ghouse AA, Sanches M, Zunta-Soares G, Swann AC, Soares JC. Overdiagnosis of bipolar disorder: a critical analysis of the literature. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:1-5.
43. Cyprien F, Guillaume S, Jaussent I, et al. Impact of axis-I comorbidity and suicidal behavior disorders on sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire in complex depressed inpatients. *Compr Psychiatry.* 2014;55:876-82.
44. Meyer F, Meyer TD. The misdiagnosis of bipolar disorder as a psychotic disorder: some of its causes and their influence on therapy. *J Affect Disord.* 2009;112:174-83.
45. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:543-52.
46. Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, Geddes JR, Fazel S. Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:e809-16.

47. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49:785-802.
48. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Suicidal risks among 2826 sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:419-28.
49. Singhal A, Ross J, Seminog O, Hawton K, Goldacre MJ. Risk of self-harm and suicide in people with specific psychiatric and physical disorders: comparisons between disorders using English national record linkage. *J R Soc Med*. 2014;107:194-204.
50. Schaffer A, Isometsa ET, Azorin JM, et al. A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49:1006-20.
51. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord*. 2006;8:566-75.
52. Keks NA, Hill C, Sundram S, et al. Evaluation of treatment in 35 cases of bipolar suicide. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43:503-8.
53. Carter G, Milner A, McGill K, Pirkis J, Kapur N, Spittal MJ. Predicting suicidal behaviours using clinical instruments: systematic review and meta-analysis of positive predictive values for risk scales. *Br J Psychiatry*. 2017;210:387.
54. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: up-dated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord*. 2017;19:575-86.
55. Schaffer A, Sinyor M, Howlett A, Cheung A. Suicide by overdose in a bipolar disorder cohort. *Bipolar Disord*. 2012;14:122.
56. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract*. 1998;1:2-4.
57. Parikh SV, Kennedy SH. *Integration of Patient, Provider, and Systems Treatment Approaches in Bipolar Disorder: Where Evidence Meets Practice Reality*. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2004.
58. *Consensus Statement on Improving Mental Health Transitions*. Alberta: Institute of Health Economics; 2014.
59. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, et al. Association between therapeutic alliance, care satisfaction, and pharmacological adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:343-50.
60. Strauss JL, Johnson SL. Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms. *Psychiatry Res*. 2006;145:215-23.
61. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012;27:1361-7.
62. Drake RE, Cimpian D, Torrey WC. Shared decision making in mental health: prospects for personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11:455-63.
63. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2013;202:212-9.
64. Denicoff KD, Ali SO, Sollinger AB, Smith-Jackson EE, Leverich GS, Post RM. Utility of the daily prospective National Institute of Mental Health Life-Chart Method (NIMH-LCM-p) ratings in clinical trials of bipolar disorder. *Depress Anxiety*. 2002;15:1-9.
65. van Bendegeem MA, van den Heuvel S, Kramer LJ, Goossens PJJ. Attitudes of patients with bipolar disorder toward the life chart methodology: a phenomenological study. *J Am Psychiatr Nurs Assoc*. 2014;20:376-85.
66. Lieberman DZ, Kelly TF, Douglas L, Goodwin FK. A randomized comparison of online and paper mood charts for people with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;124:85-9.
67. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application (SIMPLE) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry*. 2015;15:52.

68. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Matic A, Vieta E, Colom F. Internet-based psychological interventions for bipolar disorder: review of the present and insights into the future. *J Affect Disord.* 2015;188:1-13.
69. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, et al. Psychoeducation in bipolar disorder with a SIMPLE smartphone application: feasibility, acceptability and satisfaction. *J Affect Disord.* 2016;200:58-66.
70. Hawke LD, Parikh SV, Michalak EE. Stigma and bipolar disorder: a review of the literature. *J Affect Disord.* 2013;150:181-91.
71. Yanos PT, Lucksted A, Drapalski AL, Roe D, Lysaker P. Interventions targeting mental health self-stigma: a review and comparison. *Psychiatr Rehabil J.* 2015;38:171-8.
72. Reinares M, Sanchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014;156:46-55.
73. Murray G, Leitan ND, Thomas N, et al. Towards recovery-oriented psychosocial interventions for bipolar disorder: quality of life outcomes, stage-sensitive treatments, and mindfulness mechanisms. *Clin Psychol Rev.* 2017;52:148-63.
74. Smith D, Jones I, Simpson S. Psychoeducation for bipolar disorder. *Adv Psychiatr Treat.* 2010;16:147.
75. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, et al. Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: current state of the research. *J Affect Disord.* 2016;201:203-14.
76. Norcross JC, Wampold BE. Evidence-based therapy relationships: research conclusions and clinical practices. *Psychotherapy (Chic).* 2011;48:98-102.
77. Colom F, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorders.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006.
78. Bauer M, McBride L. *Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder. The Life Goals Program 2ed.* Berlin, Germany: Springer; 2003.
79. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016;208:213-22.
80. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2015;17:349-62.
81. Parikh SV, Zaretsky A, Beaulieu S, et al. A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) Study. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:803-10.
82. Parikh SV, Hawke LD, Zaretsky A, et al. Psychosocial interventions for bipolar disorder and coping style modification: similar clinical outcomes, similar mechanisms? *Can J Psychiatry.* 2013;58:482-6.
83. Parikh SV, Hawke LD, Velyvis V, et al. Combined treatment: impact of optimal psychotherapy and medication in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17:86-96.
84. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1340-7.
85. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder – Outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:145-52.
86. Scott J, Paykel E, Morriss R, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders – Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2006;188:313-20.
87. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med.* 2010;40:9-24.
88. Ye BY, Jiang ZY, Li X, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder: an updated meta-analysis with randomized controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70:351-61.
89. Szentagotai A, David D. The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a quantitative meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:66-72.
90. Jones SH, Smith G, Mulligan LD, et al. Recovery-focused cognitive-behavioural therapy for recent-onset bipolar disorder: randomised controlled pilot trial. *Br J Psychiatry.* 2015;206:58-66.
91. Gomes BC, Abreu LN, Brietzke E, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral group therapy for bipolar disorder. *Psychother Psychosom.* 2011;80:144-50.

92. Cuijpers P. Are all psychotherapies equally effective in the treatment of adult depression? The lack of statistical power of comparative outcome studies. *Evid Based Ment Health*. 2016;19:39-42.
93. Miklowitz DJ, Goldstein MJ. *Bipolar Disorder: A Family-Focused Treatment Approach*. New York, NY: Guilford Publications; 1997.
94. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression – A 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:419-27.
95. Miklowitz DJ, Chung B. Family-focused therapy for bipolar disorder: reflections on 30 years of research. *Fam Process*. 2016;55:483-99.
96. McMahon K, Herr NR, Zerubavel N, Hoertel N, Neacsiu AD. Psychotherapeutic treatment of bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39:35-56.
97. Haynes PL, Gengler D, Kelly M. Social rhythm therapies for mood disorders: an update. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:75.
98. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:996-1004.
99. Inder ML, Crowe MT, Luty SE, et al. Randomized, controlled trial of interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17:128-38.
100. Swartz HA, Levenson JC, Frank E. Psychotherapy for bipolar II disorder: the role of interpersonal and social rhythm therapy. *Prof Psychol Res Pr*. 2012;43:145-53.
101. Bouwkamp CG, de Kruiff ME, van Troost TM, et al. Interpersonal and social rhythm group therapy for patients with bipolar disorder. *Int J Group Psychother*. 2013;63:97-115.
102. Hoberg AA, Vickers KS, Ericksen J, et al. Feasibility evaluation of an interpersonal and social rhythm therapy group delivery model. *Arch Psychiatr Nurs*. 2013;27:271-7.
103. Swartz HA, Frank E, O'Toole K, et al. Implementing interpersonal and social rhythm therapy for mood disorders across a continuum of care. *Psychiatr Serv*. 2011;62:1377-80.
104. Parikh VS, Velyvis V. *Psychosocial Interventions in Bipolar Disorder: Theories, Mechanisms and Key Clinical Trials*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010.
105. Proudfoot JG, Jayawant A, Whitton AE, et al. Mechanisms underpinning effective peer support: a qualitative analysis of interactions between expert peers and patients newly-diagnosed with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2012;12:196.
106. Lloyd-Evans B, Mayo-Wilson E, Harrison B, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of peer support for people with severe mental illness. *BMC Psychiatry*. 2014;14:12.
107. Chinman M, George P, Dougherty RH, et al. Peer support services for individuals with serious mental illnesses: assessing the evidence. *Psychiatr Serv*. 2014;65:429-41.
108. Mahlke CI, Priebe S, Heumann K, Daubmann A, Wegscheider K, Bock T. Effectiveness of one-to-one peer support for patients with severe mental illness – a randomised controlled trial. *Eur Psychiatry*. 2017;42:103-10.
109. Cabassa LJ, Camacho D, Velez-Grau CM, Stefancic A. Peer-based health interventions for people with serious mental illness: a systematic literature review. *J Psychiatr Res*. 2017;84:80-9.
110. Morriss R, Lobban F, Riste L, et al. Clinical effectiveness and acceptability of structured group psychoeducation versus optimised unstructured peer support for patients with remitted bipolar disorder (PARADES): a pragmatic, multicentre, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1029-38.
111. Naslund JA, Grande SW, Aschbrenner KA, Elwyn G. Naturally occurring peer support through social media: the experiences of individuals with severe mental illness using YouTube. *PLoS ONE*. 2014;9:e110171.
112. Naslund JA, Aschbrenner KA, Bartels SJ. How people with serious mental illness use smartphones, mobile apps, and social media. *Psychiatr Rehabil J*. 2016;39:364-7.
113. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2008;10:511-9.

114. Berk L, Berk M, Dodd S, Kelly C, Cvetkovski S, Jorm AF. Evaluation of the acceptability and usefulness of an information website for caregivers of people with bipolar disorder. *BMC Med*. 2013;11:162.
115. Perich T, Manicavasagar V, Mitchell PB, Ball JR, Hadzi-Pavlovic D. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127:333-43.
116. Ives-Deliperi VL, Howells F, Stein DJ, Meintjes EM, Horn N. The effects of mindfulness-based cognitive therapy in patients with bipolar disorder: a controlled functional MRI investigation. *J Affect Disord*. 2013;150:1152-7.
117. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:852-9.
118. Sole B, Jimenez E, Torrent C, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:670-680.
119. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, et al. Treatment to enhance cognition in bipolar disorder (TREC-BD): efficacy of a randomized controlled trial of cognitive remediation versus active control. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:e1242-e1249.
120. Parikh SV, Huniewicz P. E-health: an overview of the uses of the Internet, social media, apps, and websites for mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28:13-7.
121. Leitan ND, Michalak EE, Berk L, Berk M, Murray G. Optimizing delivery of recovery-oriented online self-management strategies for bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord*. 2015;17:115-27.
122. Young AH, Eberhard J. Evaluating depressive symptoms in mania: a naturalistic study of patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1137-43.
123. Dundar Y, Greenhalgh J, Richardson M, Dwan K. Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31:268-85.
124. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17:86-128.
125. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder – Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:171-6.
126. De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L, et al. Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy*. 2013;33:603-14.
127. Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:389-97.
128. Citrome L. Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract*. 2012;66:318-25.
129. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord*. 2012;14:31-40.
130. Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright P. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med*. 2003;21:192-8.
131. Baldacara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Revista Brasileira De Psiquiatria*. 2011;33:30-9.
132. Perrin E, Anand E, Dyachkova Y, Wagner T, Frediani S, Ballerini A. A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *Eur Psychiatry*. 2012;27:234-9.
133. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Intramuscular olanzapine for agitated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2015;68:198-209.

134. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenap- ine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:61-8.
135. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:47-52.
136. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Paik IH. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology*. 2010;62:81-6.
137. Mantovani C, Labate CM, Sponholz A Jr, et al. Are low doses of anti- psychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:306-12.
138. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intra- muscular haloperidol plus promethazine. *BMJ*. 2007;335:865.
139. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:12-8.
140. Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperi- done and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperi- dol and lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:386-94.
141. Villari V, Rocca P, Fonzo V, Montemagni C, Pandullo P, Bogetto F. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:405-13.
142. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second- generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(Suppl.5):9-15.
143. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med*. 2015;45:299-317.
144. Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa T. Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus mono- therapy. *CNS Drugs*. 2014;28:989-1003.
145. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2006;20:29-42.
146. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:957-64.
147. Bourin MS, Severus E, Schronen JP, et al. Lithium as add-on to quetiapine XR in adult patients with acute mania: a 6-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:14.
148. Reischies FM, Hartikainen J, Berghoefer A. Initial lithium and valproate combination therapy in acute mania. *Neuropsychobiology*. 2002;46:22-7.
149. Reischies FM, Hartikainen J, Berghofer AM. Initial triple ther- apy of acute mania, adding lithium and valproate to neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:244-6.
150. Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry*. 1993;38:137-9.
151. Granneman GR, Schneck DW, Cavanaugh JH, Witt GF. Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of lithium and divalproex sodium. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:204-6.
152. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Combined chlorprom- azine and electroconvulsive- therapy in mania. *Br J Psychiatry*. 1994;164:806-10.
153. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:727-32.
154. Mohan TSP, Tharyan P, Alexander J, Raveendran NS. Effects of stimulus intensity on the efficacy and safety of twice-weekly, bilat- eral electroconvulsive therapy (ECT) combined with antipsychotics in acute mania: a randomised controlled trial. *Bipolar Disord*. 2009;11:126-34.

155. Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bi-frontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord.* 2008;10:701-7.
156. Barekattain M, Jahangard L, Haghighi M, Ranjkesh F. Bifrontal ver- sus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. *J ECT.* 2008;24:199-202.
157. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in treatment of mania – report of veterans- administration and National-Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;26:146-53.
158. Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord.* 2004;78:201-8.
159. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry.* 1996;153:759-64.
160. Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:91-3.
161. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12:109-12.
162. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. 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;156:1164-9.
163. Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:94-9.
164. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled com- parison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1146-54.
165. Talaei A, Pourgholami M, Khatibi-Moghadam H, et al. Tamoxifen: a protein kinase C inhibitor to treat mania a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:272-5.
166. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord.* 2009;117:146-50.
167. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, et al. Allopurinol for mania: a randomized trial of allopurinol versus placebo as add-on treatment to mood stabilizers and/or antipsychotic agents in manic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16:441-7.
168. Grunze H, Kotlik E, Costa R, et al. Assessment of the efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in acute mania and prevention of recurrence: experience from multicentre, double-blind, randomised phase II clinical studies in patients with bipolar disorder I. *J Affect Disord.* 2015;174:70-82.
169. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:81-6.
170. Bersudsky Y, Applebaum J, Gaiduk Y, et al. Valnoctamide as a valproate substitute with low teratogenic potential in mania: a double- blind, controlled, add-on clinical trial. *Bipolar Disord.* 2010;12:376-82.
171. Weiser M, Levi L, Levine SZ, et al. A randomized, double-blind, pla- cebo- and risperidone- controlled study on valnoctamide for acute mania. *Bipolar Disord.* 2017;19:285-94.
172. Dauphinais D, Knable M, Rosenthal J, Polanski M, Rosenthal N. Zonisamide for bipolar disorder, mania or mixed states: a randomized, double blind, placebo-controlled adjunctive trial. *Psychopharmacol Bull.* 2011;44:5-17.
173. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1776-89.

174. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania – International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;182:141-7.
175. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder: a systematic review of clinical trials. *Bipolar Disord*. 2011;13:454-65.
176. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:441-5.
177. Chouinard G, Young SN, Annable L. A controlled clinical trial of l-tryptophan in acute mania. *Biol Psychiat*. 1985;20:546-57.
178. Kulkarni J, Berk M, Wang W, et al. A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:52-61.
179. Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, et al. A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:543-7.
180. Keck PE Jr, Hsu H-A, Papadakis K, Russo J Jr. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32:199-204.
181. Schaffer A, Levitt AJ, Joffe RT. Mexiletine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;57:249-53.
182. Bersani G. Levetiracetam in bipolar spectrum disorders: first evidence of efficacy in an open, add-on study. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:355-6.
183. Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:463-5.
184. Henriksen TEG, Skrede S, Fasmer OB, et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. 2016;18:221-32.
185. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1998;155:972-3.
186. Mallinger AG, Thase ME, Haskett R, et al. Verapamil augmentation of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms. *Bipolar Disord*. 2008;10:856-66.
187. Wisner KL, Peindl KS, Perel JM, Hanusa BH, Piontek CM, Baab S. Verapamil treatment for women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;51:745-52.
188. Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DRS, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry*. 1997;42:S79-S86.
189. Bowden CL. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:13-9.
190. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001;67:257-65.
191. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania – treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:37-42.
192. Swann AC. Predicting therapeutic response in acute manic episodes: data from controlled studies with divalproex. *Encephale*. 2001;27:277-9.
193. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26:530-6.
194. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and anti-psychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:74-81.
195. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disord*. 2012;14:22-36.

196. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7:5-69.
197. Gonzalez-Pinto A, Galan J, Martin-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Anxiety as a marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126:351-5.
198. Feske U, Frank E, Mallinger AG, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157:956-62.
199. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Treating nonspecific anxiety and anxiety disorders in patients with bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:81-90.
200. Vieta E, Morralla C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *J Affect Disord.* 2010;125:61-73.
201. Reinares M, Bonnin CDM, Hidalgo-Mazzei D, et al. Making sense of DSM-5 mania with depressive features. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:540-9.
202. Castle DJ. Bipolar mixed states: still mixed up? *Curr Opin Psychiatry.* 2014;27:38-42.
203. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15:1015-26.
204. Muralidharan K, Ali M, Silveira LE, et al. Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Affect Disord.* 2013;150:408-14.
205. Cuomo A, Nikolova VL, Yalin N, Arnone D, Fagiolini A, Young AH. Pharmacological treatment of mixed states. *CNS Spectr.* 2017;22:186-95.
206. Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord.* 2001;67:79-88.
207. Swann AC, Daniel DG, Kochan LD, Wozniak PJ, Calabrese JR. Psychosis in mania: specificity of its role in severity and treatment response. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:825-9.
208. Toni C, Perugi G, Mata B, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. Is mood-incongruent manic psychosis a distinct subtype? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251:12-7.
209. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry.* 1992;149:1580-4.
210. Strakowski SM, Williams JR, Sax KW, Fleck DE, DelBello MP, Bourne ML. Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? *J Affect Disord.* 2000;61:87-94.
211. Fennig S, Bromet EJ, Karant MT, Ram R, Jandorf L. Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. *J Affect Disord.* 1996;37:23-9.
212. Carlson GA, Kotov R, Chang SW, Ruggero C, Bromet EJ. Early determinants of four-year clinical outcomes in bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord.* 2012;14:19-30.
213. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:75-84.
214. Hirschfeld RMA, Keck PE, Kramer M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1057-65.
215. Valenti M, Pacchiarotti I, Undurraga J, et al. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17:549-59.
216. Nierenberg AA, Akiskal HS, Angst J, et al. Bipolar disorder with frequent mood episodes in the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Mol Psychiatry.* 2010;15:1075-87.
217. Lee S, Tsang A, Kessler RC, et al. Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study. *Br J Psychiatry.* 2010;196:217-25.
218. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:E578-E86.

219. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic re- view of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;15:115-37.
220. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double- blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2152-61.
221. Kemp DE, Gao KM, Fein EB, et al. Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14:780-9.
222. Murray G, Lam RW, Beaulieu S, et al. Do symptoms of bipolar disorder exhibit seasonal variation? A multisite prospective investigation *Bipolar Disord.* 2011;13:687-95.
223. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart Method. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:680-90.
224. Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2015;178:71-8.
225. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.* 2004;6:379-85.
226. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2001;42:190-5.
227. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:807-11.
228. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *J Affect Disord.* 2009;114:58-67.
229. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: a review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord.* 2017;209:147-54.
230. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:44-52.
231. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133:174-86.
232. Holma KM, Haukka J, Suominen K, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord.* 2014;16:652-61.
233. Bonnin CD, Gonzalez-Pinto A, Sole B, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;160:50-4.
234. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med.* 2013;43:1187-96.
235. Demant KM, Vinberg M, Messing LV, Miskowiak KW. Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: correlations, predictors and the relation to psychosocial function. *Psychiatry Res.* 2015;229:565-71.
236. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014;44:2029-40.
237. Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14:217-26.
238. Kozicky J-M, Torres JJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Comparison of neuropsychological effects of adjunctive risperidone or quetiapine in euthymic patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:91-9.
239. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E, Kessing LV. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:1541-61.
240. Yatham LN, Mackala S, Basivireddy J, et al. Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomised, open-label, pilot study. *Lancet Psychiatry.* 2017;4:208-17.

241. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta- analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2012;12:160.
242. Selle V, Schalkwijk S, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47:43-52.
243. Datto C, Pottorf WJ, Feeley L, LaPorte S, Liss C. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2016;15:9.
244. Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bi- polar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry*. 1995;40:533-44.
245. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356:1711-22.
246. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo- controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treat- ment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:906-12.
247. 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.
248. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo- controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bi- polar I depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:79-88.
249. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171:169-77.
250. Pikalov A, Tohen M, Tsai J, Loebel A. Efficacy of lurasidone in bipolar depression: pooled results of two adjunctive studies with lithium or valproate. *Bipolar Disord*. 2016;18:178.
251. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 x 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:31-9.
252. van der Loos MLM, Mulder PGH, Hartong EGTM, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar de- pression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:223-31.
253. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al. 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;71:150-62.
254. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008;10:323-33.
255. Unholzer S, Haen E. Retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data for treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:211-4.
256. Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M, et al. Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remis- sion during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord*. 2011;130:171-9.
257. Grande I, Bernardo M, Bobes J, Saiz-Ruiz J, Alamo C, Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:497-507.
258. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;124:228-34.
259. McGirr A, Vohringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1138-46.

260. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249-62.
261. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*. 2015;172:41-51.
262. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173:271-81.
263. Yatham LN, Vieta E, Durgam S, et al. Efficacy of Cariprazine in Bipolar Depression: Post Hoc Band-Pass Analyses of 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. Atlanta, Georgia: American Psychiatric Association Annual meeting; 2016.
264. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1079-88.
265. Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1025-33.
266. Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord*. 2008;110:70-4.
267. McElroy SL, Suppes T, Frye MA, et al. Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial. *J Affect Disord*. 2007;101:275-81.
268. Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1242-9.
269. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA. Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1054-61.
270. Berk M, Tiller JW, Zhao J, Yatham LN, Malhi GS, Weiller E. Effects of asenapine in bipolar I patients meeting proxy criteria for moderate- to-severe mixed major depressive episodes: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:728-34.
271. Bauer M, Berman S, Stamm T, et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2016;21:229-36.
272. Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:162-8.
273. 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.
274. Zarate CA, Payne JL, Singh J, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*. 2004;56:54-60.
275. McGirr A, Karmani S, Arsappa R, et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry*. 2016;15:85-6.
276. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006;189:124-31.
277. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis*. 1982;170:628-34.
278. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1991;148:910-6.
279. Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e96905.

280. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2016;18:89-101.
281. Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiat.* 2008;64:468-75.
282. Tseng PT, Chen YW, Tu KY, et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: a meta-analytic study. *EurNeuropsychopharmacol.* 2016;26:1037-47.
283. Sit DK, McGowan J, Wiltrout C, et al. Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2017; [e-pub] appiajp201716101200.
284. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res.* 2015;230:682-8.
285. Andrade C. Ketamine for depression, 5: potential pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:e858-e61.
286. Ketter TA, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2015;181:87-91.
287. Frye MA, Amchin J, Bauer M, Adler C, Yang R, Ketter TA. Randomized, placebo-controlled, adjunctive study of armodafinil for bipolar I depression: implications of novel drug design and heterogeneity of concurrent bipolar maintenance treatments. *Int J Bipolar Disord.* 2015;3:34.
288. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1363-70.
289. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry.* 2014;171:1067-73.
290. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry.* 2010;71:163-74.
291. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry.* 1994;164:549-50.
292. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:13-20.
293. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2011;133:361-70.
294. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, et al. 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.
295. Watson S, Gallagher P, Porter RJ, et al. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biol Psychiat.* 2012;72:943-9.
296. Saroukhani S, Emami-Parsa M, Modabbernia A, et al. Aspirin for treatment of lithium-associated sexual dysfunction in men: randomized double-blind placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2013;15:650-6.
297. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23:87-94.
298. 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;20:607-14.
299. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, et al. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:744-50.
300. McElroy SL, Martens BE, Mori N, et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30:6-13.

301. Anand A, Gunn AD, Barkay G, et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo- controlled trial. *Bipolar Disord.* 2012;14:64-70.
302. Kemp DE, Schinagle M, Gao KM, et al. PPAR-gamma agonism as a modulator of mood: proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression. *CNS Drugs.* 2014;28:571-81.
303. Zeinoddini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety.* 2015;32:167-73.
304. Zarate CA, Quiroz JA, Singh JB, et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiat.* 2005;57:430-2.
305. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1715-9.
306. Brown ES, Park J, Marx CE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:2867-73.
306. Loebel A, Siu C, Rajagopalan K, Pikalov A, Cucchiaro J, Ketter TA.
307. Recovery in bipolar depression: post-hoc analysis of a placebo- controlled lurasidone trial followed by a long-term continuation study. *J Affect Disord.* 2015;186:376-82.
308. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:76-90.
309. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Evoniuk G, Calabrese JR, Bowden CL. A factor analytic study in bipolar depression, and response to lamotrigine. *CNS Spectr.* 2013;18:214-24.
310. Pacchiarotti I, Valenti M, Bonnin CM, et al. Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:362-9.
311. Coryell W, Fiedorowicz JG, Solomon D, Leon AC, Rice JP, Keller MB. Effects of anxiety on the long-term course of depressive disorders. *Br J Psychiatry.* 2012;200:210-5.
312. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and nonanxious bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1993;29:49-52.
313. Lydiard RB, Culpepper L, Schioler H, Gustafsson U, Paulsson B. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11:215-25.
314. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord.* 2007;104:137-46.
315. Tsai J, Thase ME, Mao Y, Ng-Mak D, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and anxiety: a post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr.* 2017;22:236-45.
316. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2005;85:259-66.
317. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry.* 2009;166:173-81.
318. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2000;59:S39-S56.
319. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2016;17:241.
320. Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, et al. Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2016;173:400-7.
321. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression 4. A double-blind cross- over study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 1992;149:195-8.

322. Black DW, Nasrallah A. Hallucinations and delusions in 1,715 patients with unipolar and bipolar affective-disorders. *Psychopathology*. 1989;22:28-34.
323. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind, placebo- controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:841-50.
324. El-Mallakh RS, Vohringer PA, Ostacher MM, et al. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: a STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 2015;184:318-21.
325. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res*. 2011;19:279-85.
326. Kozicky JM, Torres JJ, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:e587-93.
327. Kozicky JM, McGirr A, Bond DJ, et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: a study of gray matter volume changes in first-episode mania and association with clinical outcome. *Bipolar Disord*. 2016;18:511-9.
328. Berk M, Berk L, Dodd S, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16:471-7.
329. Daglas R, Cotton SM, Allott K, et al. A single-blind, randomised controlled trial on the effects of lithium and quetiapine monotherapy on the trajectory of cognitive functioning in first episode mania: a 12-month follow-up study. *Eur Psychiatry*. 2016;31:20-8.
330. Berk M, Dandash O, Daglas R, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1041.
331. Vazquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: systematic comparison of long- term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1501-12.
332. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta- analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:1241-8.
333. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:339-44.
334. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006;163:217-24.
335. Yen S, Stout R, Hower H, et al. The influence of comorbid disorders on the episodicity of bipolar disorder in youth. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133:324-34.
336. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:386-94.
337. De Dios C, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, Garcia-Lopez A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *J Affect Disord*. 2012;143:160-5.
338. Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley SE. Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004;82:143-7.
339. Berk L, Hallam KT, Colom F, et al. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25:1-16.
340. Berk M, Berk L, Castle D. A collaborative approach to the treatment alliance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6:504-18.
341. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2010;16:34-45.
342. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:164-72.

343. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2007;58:855-63.
344. Moon E, Chang JS, Kim MY, et al. Dropout rate and associated factors in patients with bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2012;141:47-54.
345. Baker JP. Outcomes of lithium discontinuation – a metaanalysis. *Lithium.* 1994;5:187-92.
346. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:1082-8.
347. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:448-55.
348. Sharma P, Kongasseri S, Praharaj SK. Outcome of mood stabilizer discontinuation in bipolar disorder after 5 years of euthymia. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34:504-7.
349. Franks MA, Macritchie KAN, Mahmood T, Young AH. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. *J Psychopharmacol.* 2008;22:452-6.
350. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:384-90.
351. Hong J, Reed C, Novick D, Maria Haro J, Windmeijer F, Knapp M. The cost of relapse for patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder in the EMBLEM study. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:555-66.
352. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006;8:625-39.
353. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord.* 2013;149:247-52.
354. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *J Affect Disord.* 2016;194:202-21.
355. Crowe M, Wilson L, Inder M. Patients' reports of the factors influencing medication adherence in bipolar disorder – An integrative review of the literature. *Int J Nurs Stud.* 2011;48:894-903.
356. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2004;55:264-9.
357. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract.* 2010;16:306-24.
358. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry.* 2016;15:53-8.
359. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:323-8.
360. Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproate V. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry.* 2011;199:57-63.
361. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA J Am Med Assoc.* 2003;290:1467-73.
362. Hayes JF, Pitman A, Marston L, et al. Self-harm, unintentional injury, and suicide in bipolar disorder during maintenance mood stabilizer treatment: a UK population-based electronic health records study. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:630-7.
363. Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:187-90.

364. 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;3:63-7.
365. Peselow ED, Clevenger S, Isak WW. Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31:218-23.
366. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1252-62.
367. Yatham LN, Beaulieu S, Schaffer A, et al. Optimal duration of risperidone or olanzapine adjunctive therapy to mood stabilizer following remission of a manic episode: a CANMAT randomized double-blind trial. *Mol Psychiatry.* 2016;21:1050-6.
368. Severus E, Taylor M, Sauer C, Pfennig A, Bauer M, Geddes J. Efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorders: a new meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2014;16:96.
369. Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014;1:351-9.
370. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Trial 144 study I. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1452-64.
371. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD003196.
372. 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. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:481-9.
373. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, et al. Recurrence in bipolar I disorder: a post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1061-4.
374. Szegedi A, Durgam S, Mackle M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of asenapine maintenance therapy in adults with an acute manic or mixed episode associated with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2018;175:71-9.
375. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, 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;67:626-37.
376. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1480-91.
377. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:324-31.
378. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial I. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (Trial 127). *Am J Psychiatry.* 2009;166:476-88.
379. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. 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;109:251-63.
380. Marcus R, Khan A, Rollin L, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord.* 2011;13:133-44.

381. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, 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;163:247-56.
382. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, et al. A randomized, double- blind, placebo- controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I dis- order. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:825-35.
383. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the mainte- nance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiat*. 2010;68:156-62.
384. Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*. 2009;11:827-39.
385. Post RM, Speer AM, Obrocea GV, Leverich GS. Acute and prophylactic effects of anticonvulsants in bipolar depression. *Clin Neurosci Res*. 2002;2:228-51.
386. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord*. 2012;138:247-58.
387. Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:130-7.
388. Calabrese JR, Pikalov A, Streicher C, Cucchiari J, Mao Y, Loebel A. Lurasidone in combination with lithium or valproate for the main- tenance treatment of bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:865-876.
389. Carlson BX, Ketter TA, Sun W, et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). *Bipolar Disord*. 2012;14:41-53.
390. Vieta E, Goikolea JM, Martinez-Aran A, et al. A double-blind, ran- domized, placebo- controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:473-7.
391. Brown E, Dunner DL, McElroy SL, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:773-82.
392. Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, et al. Cariprazine in the treat- ment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebocontrolled, phase III trial. *J Affect Disord*. 2015;174:296-302.
393. Ahlfors UG, Baastrop PC, Dencker SJ, et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. *Acta Psychiatr Scand*. 1981;64:226-37.
394. Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005171.
395. Mazza M, Di Nicola M, Martinotti G, et al. Oxcarbazepine in bipolar disorder: a critical review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:649-56.
396. Vieta E, Cruz N, Garcia-Campayo J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:445-52.
397. Zarate CA, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry*. 2004;161:169-71.
398. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium-carbonate and imipramine in prevention of affective episodes – comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;29:420-5.
399. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramoslorenzi 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;39:1065-9.
400. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, 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;41:1096-104.
401. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:5-13.
 402. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:374-81.
 403. Baldessarini RJ, Tondo L, Baethge CJ, Lepri B, Bratti IM. Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2007;9:386-93.
 404. Berghofer A, Alda M, Adli M, et al. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1860-8.
 405. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*. 2000;42:2-10.
 406. Nolen WA, Weisler RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disord*. 2013;15:100-9.
 407. Goldberg JF, Garino JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:733-40.
 408. Riemann G, Weisscher N, Post RM, et al. The relationship between self-reported borderline personality features and prospective illness course in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5:31.
 409. Coppen A, Standishbarry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders. *J Affect Disord*. 1991;23:1-7.
 410. Coppen A, Farmer R. Suicide mortality in patients on lithium maintenance therapy. *J Affect Disord*. 1998;50:261-7.
 411. Ahrens B, Grof P, Moller HJ, Mulleroerlinghausen B, Wolf T. Extended survival of patients on long-term lithium treatment. *Can J Psychiatry*. 1995;40:241-6.
 412. Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:132-6.
 413. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
 414. Grof P, Alda M, Grof E, Fox D, Cameron P. The challenge of predicting response to stabilizing lithium treatment – the importance of patient selection. *Br J Psychiatry*. 1993;163:16-9.
 415. Calabrese JR, Fatemi H, Kujawa M, Woyshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:S24-S31.
 416. Rohayem J, Bayle JF, Richa S. Predictors of prophylactic response to lithium. *Encephale*. 2008;34:394-9.
 417. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63:942-7.
 418. Ikeda A, Kato T. Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57:243-50.
 419. Mertens J, Wang QW, Kim Y, et al. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature*. 2015;527:95-9.
 420. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord*. 2003;5:110-4.
 421. Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:146-51.
 422. Vieta E, Suppes T, Ekholm B, Udd M, Gustafsson U. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2012;142:36-44.

423. Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord.* 2008;10:163-78.
424. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders – A prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1322-30.
425. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bi- polar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord.* 2011;129:79-83.
426. Altshuler LL, Sugar CA, McElroy SL, et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison. *Am J Psychiatry* 2017;173:266-76.
427. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:261-9.
428. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9:531-5.
429. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta- regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17:1-16.
430. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, et al. Suicide in a large popu- lation of former psychiatric inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65:286-95.
431. 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;18:455-60.
432. McElroy SL, Martens BE, Creech RS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading mono- therapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate- to-severe hypomania or mild mania. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:557-65.
433. Magalhaes P, Dean OM, Bush AI, et al. A preliminary investigation on the efficacy of N-acetyl cysteine for mania or hypomania. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47:564-8.
434. McElroy SL, Martens BE, Winstanley EL, Creech R, Malhotra S, Keck PE Jr. Placebo-controlled study of quetiapine monotherapy in ambu- latory bipolar spectrum disorder with moderate-to-severe hypoma- nia or mild mania. *J Affect Disord.* 2010;124:157-63.
435. Suppes T, Ketter TA, Gwizdowski IS, et al. First controlled treatment trial of bipolar II hypomania with mixed symptoms: quetiapine versus placebo. *J Affect Disord.* 2013;150:37-43.
436. Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord.* 2001;67:213-9.
437. Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U, et al. Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:10.
438. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. A randomized, double- blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipo- lar I or II depression. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1351-60.
439. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression – A double-blind, placebo- controlled study (The BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:600-9.
440. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord.* 2010;121:106-15.
441. Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, et al. Efficacy of quetiapine in patients with bipolar I and II depression: a multicenter, prospective, open- label, observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:197-204.
442. 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.* 2011;23:17-24.
443. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:414-7.
444. Amsterdam JD, Garcia-Espana F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord.* 2000;59:225-9.

445. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord.* 2008;111:334-43.
446. Donnelly EF, Goodwin FK, Waldman IN, Murphy DL. Prediction of antidepressant responses to lithium. *Am J Psychiatry.* 1978; 135:552-6.
447. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. Lithium-carbonate treatment in depression and mania – a longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry.* 1969;21:486-496.
448. Goodwin FK, Bunney WE, Dunner DL, Murphy DL. Lithium Response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 1972;129:44-7.
449. Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M. Lithium- carbonate response in depression – prediction by unipolar bipolar illness, average-evoked response, catechol-o-methyl transferase, and family history. *Arch Gen Psychiatry.* 1975;32:1107-11.
450. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry.* 2016;208:359-65.
451. Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. Lithium prophylaxis of depression in bipolar-1, bipolar-2, and unipolar patients. *Am J Psychiatry.* 1976;133:925-9.
452. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium-carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;30:229-33.
453. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES, et al. Bipolar CHOICE (clinical health outcomes initiative in comparative effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016;77:90-9.
454. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1589-601.
455. Vohringer PA, Ostacher MJ, El-Mallakh RS, et al. Antidepressants in type II versus type I bipolar depression a randomized discontinuation trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:605-8.
456. Amsterdam JD, Wang C-H, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a randomized, parallel group, open-label trial. *J Affect Disord.* 2009;112:219-30.
457. Amsterdam JD, Luo LL, Shults J. Effectiveness and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy in patients with rapid cycling bipolar II depression versus patients with nonrapid cycling bipolar II depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:420-4.
458. Amsterdam JD, Luo LL, Shults J. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Br J Psychiatry.* 2013;202:301-6.
459. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1013-24.
460. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010;122:1-9.
461. Sachs GS. A 25-year-old woman with bipolar disorder. *JAMA.* 2001;285:454-62.
462. Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:813-9.
463. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis 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.
464. Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord.* 2001;67:207-12.
465. Wang PW, Nowakowska C, Chandler RA, et al. Divalproex extended-release in acute bipolar II depression. *J Affect Disord.* 2010;124:170-3.

466. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:442-6.
467. Amsterdam JD, Shults J, Brunswick DJ, Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression – low manic switch rate. *Bipolar Disord*. 2004;6:75-81.
468. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:435-40.
469. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry*. 2010;167:792-800.
470. Patkar A, Gilmer W, Pae CU, et al. A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS ONE*. 2012;7:e34757.
471. Liebowitz MR, Salman E, Mech A, et al. Ziprasidone monotherapy in bipolar II depression: an open trial. *J Affect Disord*. 2009; 118:205-8.
472. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:243-51.
473. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder – A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:407-12.
474. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006;188:46-50.
475. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60:1020-2.
476. Magalhaes PV, Dean OM, Bush AI, et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2011;129:317-20.
477. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:793-802.
478. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012;71:939-46.
479. McClure D, Greenman SC, Koppolu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galyunker II. A pilot study of safety and efficacy of cranial electrotherapy stimulation in treatment of bipolar II depression. *J Nerv Ment Dis*. 2015;203:827-35.
480. Kelly TF, Lieberman DZ. The utility of the combination of dextro-methorphan and quinidine in the treatment of bipolar II and bipolar NOS. *J Affect Disord*. 2014;167:333-5.
481. Dauphinais DR, Rosenthal JZ, Terman M, DiFebo HM, Tuggle C, Rosenthal NE. Controlled trial of safety and efficacy of bright light therapy vs. negative air ions in patients with bipolar depression. *Psychiatry Res*. 2012;196:57-61.
482. Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord*. 2007;9:918-27.
483. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66:298-301.
484. Colombo C, Lucca A, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res*. 2000;95:43-53.
485. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:648-53.

486. Kirino E. Efficacy of olanzapine for treating depressive episodes in bipolar disorder. *Clin Neuropsychopharmacol Ther.* 2014;5:11-7.
487. Daryani KK, Bokade NK, Raichandani OP. A comparative study of efficacy of lamotrigine and levetiracetam in the continuous maintenance phase of patients with bipolar depressive disorder. *Int J Bioassay.* 2014;3:3062-3065.
488. Lipinski JF, Cohen BM, Frankenburg F, et al. Open trial of S-adenosylmethionine for treatment of depression. *Am J Psychiatry.* 1984;141:448-50.
489. Carney MWP, Chary TKN, Bottiglieri T, Reynolds EH. The switch mechanism and the bipolar unipolar dichotomy. *Br J Psychiatry.* 1989;154:48-51.
490. Murphy BL, Babb SM, Ravichandran C, Cohen BM. Oral SAMe in persistent treatment-refractory bipolar depression a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34:413-6.
491. Brennan BP, Jensen JE, Hudson JI, et al. A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:627-35.
492. Hu SH, Lai JB, Xu DR, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, control study. *Sci Rep.* 2016;6:30537.
493. Gilmer WS, Lorenzen KM, Zarnicki J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment resistant bipolar depression: a naturalistic case series with clinical outcomes and observations. *Bipolar Disord.* 2013;15:80-1.
494. Lee SY, Chen SL, Chang YH, et al. The effects of add-on low-dose memantine on cytokine levels in bipolar II depression: a 12-week double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34:337-43.
495. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson BR, Embolden IDCI, Embolden IIDCI. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15:96-112.
496. Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL. New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2005;20:92-5.
497. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: a randomized, double-blind, parallel-group, prospective study. *J Affect Disord.* 2015;185:31-7.
498. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry.* 2001;178:S184-S90.
499. Suppes T, Brown ES, McElroy SL, et al. Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J Affect Disord.* 1999;53:95-8.
500. Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K. Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:1322-6.
501. Sharma V, Khan M, Corpse C. Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review. *J Affect Disord.* 2008;111:100-5.
502. Jung IK, Lee MS, Kang BJ, Kim MJ, Lee JH. Lamotrigine treatment for patients with bipolar II disorder: retrospective report of 30 cases. *Bipolar Disord.* 2008;10:45-6.
503. Amsterdam JD, Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20:257-64.
504. Bowden CL, Singh V, Weisler R, et al. Lamotrigine vs. lamotrigine plus divalproex in randomized, placebo-controlled maintenance treatment for bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126:342-50.
505. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord.* 2006;92:205-14.

506. Pan PY, Lee MS, Lo MC, Yang EL, Yeh CB. Olanzapine is superior to lamotrigine in the prevention of bipolar depression: a naturalistic observational study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:145.
507. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield TH, Baldessarini RJ. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry*. 2002;159:2102-4.
508. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and child- birth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:331.
509. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7085.
510. Joffe H. Reproductive biology and psychotropic treatments in premenopausal women with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:10-5.
511. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1817-24.
512. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:284-7.
513. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000;157:179-84.
514. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J*. 2001;94:304-22.
515. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004;161:608-20.
516. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res*. 2001;47:151-4.
517. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002;16:263-72.
518. Patel N, Viguera AC, Baldessarini RJ. Mood-stabilising anticonvulsants, spina bifida, and folate supplementation: commentary. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38:7-10.
519. Health Product InfoWatch. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-april-2017-page-2.html>. Accessed January 30, 2018.
520. Kuehn BM. No easy answers for physicians caring for pregnant women with depression. *JAMA*. 2009;302(2413-4):2420.
521. Frey BN, Simpson W, Wright L, Steiner M. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1456-61.
522. Sharma V, Xie B. Screening for postpartum bipolar disorder: validation of the Mood Disorder Questionnaire. *J Affect Disord*. 2011;131:408-11.
523. Clark CT, Sit DK, Driscoll K, et al. Does screening with the MDQ and EPDS improve identification of bipolar disorder in an obstetrical sample? *Depress Anxiety*. 2015;32:518-26.
524. Merrill L, Mittal L, Nicoloro J, Caiozzo C, Maciejewski PK, Miller LJ. Screening for bipolar disorder during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18:579-83.
525. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:490-8.
526. Sharma V, Pope CJ. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1447-55.
527. Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med*. 2017;376:2245-54.
528. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:42-55.

529. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362:2185-93.
530. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:1597-605.
531. Information for healthcare professionals: risk of neural tube birth defects following prenatal exposure to valproate.
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm192649.htm>. Accessed December 4, 2017.
532. Freedman R, Ross RG. Prenatal choline and the development of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015;27:90-102.
533. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin b12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;32:100-11.
534. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173:117-27.
535. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengevel KM, et al. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2015;172:115-23.
536. Sharma V, Khan M, Sommerdyk C. Quetiapine in the acute treatment of bipolar postpartum depression a chart review. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:733-5.
537. Sharma V, Doobay M, Baczynski C. Bipolar postpartum depression: an update and recommendations. *J Affect Disord*. 2017;219:105-11.
538. Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, Craddock N, Jones I. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG*. 2008;115:348-53.
539. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277:1-13.
540. Pacchiarotti I, Leon-Caballero J, Murru A, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1562-78.
541. Ward RM, Bates BA, Benitz WE, et al. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89.
542. Thomson M, Sharma V. Between a rock-a-bye and a hard place: mood disorders during the perinatal period. *CNS Spectr*. 2000;22:49-64.
543. Sharma V, Xie B, Campbell MK, et al. A prospective study of diagnostic conversion of major depressive disorder to bipolar disorder in pregnancy and postpartum. *Bipolar Disord*. 2014;16:16-21.
544. Dias RS, Lafer B, Russo C, et al. Longitudinal follow-up of bipolar disorder in women with premenstrual exacerbation: findings from STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2011;168:386-94.
545. Frey BN, Minuzzi L. Comorbid bipolar disorder and premenstrual dysphoric disorder: real patients, unanswered questions. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16:79-81.
546. Slyepchenko A, Frey BN, Lafer B, Nierenberg AA, Sachs GS, Dias RS. Increased illness burden in women with comorbid bipolar and premenstrual dysphoric disorder: data from 1 099 women from STEP-BD study. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136:473-82.
547. Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16:22-36.
548. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*. 2002;32:119-32.
549. Smith M, Frey BN. Treating comorbid premenstrual dysphoric disorder in women with bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41:E22-3.
550. Sajatovic M, Friedman SH, Schuermeyer IN, et al. Menopause knowledge and subjective experience among peri- and postmenopausal women with bipolar disorder, schizophrenia and major depression. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194:173-8.

551. Blackmore ER, Craddock N, Walters J, Jones I. Is the perimenopause a time of increased risk of recurrence in women with a history of bipolar affective postpartum psychosis? A case series. *Arch Womens Ment Health*. 2008;11:75-8.
552. Marsh WK, Ketter TA, Crawford SL, Johnson JV, Kroll-Desrosiers AR, Rothschild AJ. Progression of female reproductive stages associated with bipolar illness exacerbation. *Bipolar Disord*. 2012;14:515-26.
553. Marsh WK, Templeton A, Ketter TA, Rasgon NL. Increased frequency of depressive episodes during the menopausal transition in women with bipolar disorder: preliminary report. *J Psychiatr Res*. 2008;42:247-51.
554. Soares CN, Taylor V. Effects and management of the menopausal transition in women with depression and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:16-21.
555. Goldstein BI, Birmaher B. Prevalence, clinical presentation and differential diagnosis of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2012;49:3-14.
556. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1250-6.
557. Van Meter AR, Burke C, Kowatch RA, Findling RL, Youngstrom EA. Ten-year updated meta-analysis of the clinical characteristics of pediatric mania and hypomania. *Bipolar Disord*. 2016;18:19-32.
558. Leibenluft E, Rich BA. Pediatric bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:163-87.
559. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160:430-7.
560. Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord*. 2017;19:524-543.
561. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiat*. 2004;55:875-81.
562. Goldstein BI, Levitt AJ. Further evidence for a developmental sub-type of bipolar disorder defined by age at onset: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1633-6.
563. Axelson DA, Birmaher B, Findling RL, et al. Concerns regarding the inclusion of temper dysregulation disorder with dysphoria in the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1257-62.
564. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the course and outcome of bipolar youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:795-804.
565. Parens E, Johnston J. Controversies concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2010;4:9.
566. Kozloff N, Cheung AH, Schaffer A, et al. Bipolar disorder among adolescents and young adults: results from an epidemiological sample. *J Affect Disord*. 2010;125:350-4.
567. Khazanov GK, Cui L, Merikangas KR, Angst J. Treatment patterns of youth with bipolar disorder: results from the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43:391-400.
568. Goldstein BI. Recent progress in understanding pediatric bipolar disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:362-71.
569. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:864-72.
570. Miller S, Chang KD, Ketter TA. Bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in children and adolescents: evidence-based approach to diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:628-9.
571. Fonseka TM, Swampillai B, Timmins V, et al. Significance of borderline personality-spectrum symptoms among adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;170:39-45.

572. Uchida M, Serra G, Zayas L, Kenworthy T, Faraone SV, Biederman J. Can unipolar and bipolar pediatric major depression be differentiated from each other? A systematic review of cross-sectional studies examining differences in unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord.* 2015;176:1-7.
573. Uchida M, Serra G, Zayas L, et al. Can manic switches be predicted in pediatric major depression? A systematic literature review. *J Affect Disord.* 2015;172:300-6.
574. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135:273-84.
575. Chang K, Steiner H, Dienes K, Adleman N, Ketter T. Bipolar off-spring: a window into bipolar disorder evolution. *Biol Psychiatry.* 2003;53:945-51.
576. Birmaher B, Axelson D, Monk K, et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:287-96.
577. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, et al. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:388-96.
578. Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepressants and psychostimulants in pediatric populations: is there an association with mania? *Paediatr Drugs.* 2011;13:225-43.
579. Youngstrom EA, Frazier TW, Demeter C, Calabrese JR, Findling RL. Developing a ten item mania scale from the parent general behavior inventory for children and adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:831-9.
580. Diler RS, Birmaher B, Axelson D, et al. The child behavior check-list (CBCL) and the cbcl-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:23-30.
581. Post RM, Rowe M, Kaplan D, Findling R. The child network for parents to track their child's mood and behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27:840-843.
582. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:965-86.
583. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2010;12:116-41.
584. Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. A Randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:515-28.
585. Findling RL, Robb A, McNamara NK, et al. Lithium in the Acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics.* 2015;136:885-94.
586. Haas M, DelBello MP, Pandina G, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.* 2009;11:687-700.
587. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1441-51.
588. Findling RL, Landbloom RL, Szegedi A, et al. Aripiprazole for the acute treatment of pediatric manic or mixed episode of bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54:1032-41.
589. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, DelBello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:E100-U47.
590. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1547-56.
591. Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E, et al. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23:545-57.

592. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1216-23.
593. Kowatch RA, Findling RL, Scheffer RE, Stanford K. Pediatric bipolar collaborative mood stabilizer trial. Annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Boston MA, 2007.
594. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1179-86.
595. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:1015-1025.
596. Patel NC, Delbello MP, Bryan HS, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:289-97.
597. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:298-304.
598. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:217-24.
599. DelBello MP, Chang K, Welge JA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11:483-93.
600. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:325-35.
601. Bhowmik D, Aparasu RR, Rajan SS, Sherer JT, Ochoa-Perez M, Chen H. Risk of manic switch associated with antidepressant therapy in pediatric bipolar depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:551-61.
602. Findling RL, Correll CU, Nyilas M, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2013;15:138-49.
603. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:57-63.
604. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:409-17.
605. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord*. 2005;7:266-73.
606. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:713-20.
607. Findling RL, Chang K, Robb A, et al. Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar I disorder: A Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:1020-31.
608. Findling RL, Landbloom RL, Mackle M, et al. Long-term safety of asenapine in pediatric patients diagnosed with bipolar I disorder: A 50-Week Open-Label, flexible-dose trial. *Paediatr Drugs*. 2016;18:367-78.
609. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry*. 2009;9:4.
610. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello M. Safety, Tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder: a 26-week, open-label, continuation study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23:490-501.

611. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2005;162:58-64.
612. Findling RL, Short EJ, McNamara NK, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1445-53.
613. Viktorin A, Ryden E, Thase ME, et al. The risk of treatment-emergent mania with methylphenidate in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:341-8.
614. Hah M, Chang KK. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:996-1004.
615. Chang KK, Nayar D, Howe M, Rana M. Atomoxetine as an adjunct therapy in the treatment of co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar I or II disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:547-51.
616. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rodrigues RB, Rohde LA, Zeni CP. Avoiding stimulants may not prevent manic switch: a case report with atomoxetine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26:E30-1.
617. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:171-8.
618. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. 2012;169:805-12.
619. Prado E, Maes M, Piccoli LG, et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Rep*. 2015;20:215-22.
620. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*. 2004;6:343-67.
621. Yu C, Sylvestre JD, Segal M, Looper KJ, Rej S. Predictors of psychiatric re-hospitalization in older adults with severe mental illness. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:1114-9.
622. Sajatovic M, Bingham CR, Campbell EA, Fletcher DF. Bipolar disorder in older adult inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193:417-9.
623. Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, et al. Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health – Research agenda for the next 2 decades. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:848-53.
624. Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:53-9.
625. Yassa R, Nair NPV, Iskandar H. Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1988;11:117-31.
626. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:733-7.
627. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV, Kales HC. New-onset bipolar disorder in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:282-9.
628. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: Is age of onset important? *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:796-9.
629. Young RC, Kiosses D, Heo M, et al. Age and ratings of manic psychopathology. *Bipolar Disord*. 2007;9:301-4.
630. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, Board EA. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord*. 2009;116:176-83.
631. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25:20-5.
632. Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP, et al. Differences in clinical features and mental health service use in bipolar disorder across the lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:290-8.
633. Tsai S-Y, Lee H-C, Chen C-C, Huang Y-L. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:868-75.

634. Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med*. 2013;43:801-11.
635. Schouws S, Comijs HC, Dols A, Beekman ATF, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18:148-54.
636. Santos JL, Aparicio A, Bagney A, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16:722-31.
637. Kessing LV, Sondergard L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:1331-5.
638. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, et al. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:1005-10.
639. Morris G, Berk M. The putative use of lithium in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13:853-61.
640. Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26:54-9.
641. Tsai S-Y, Kuo C-J, Chung K-H, Huang Y-L, Lee H-C, Chen C-C. Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:1004-11.
642. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:e002373.
643. Kilbourne AM, Goodrich DE, Lai ZS, et al. Randomized controlled trial to assess reduction of cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder: the self-management addressing heart risk trial (SMAHRT). *J Clin Psychiatry*. 2013;74:E655-E62.
644. Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, et al. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:1086-93.
645. Marras C, Herrmann N, Fischer HD, et al. Lithium use in older adults is associated with increased prescribing of parkinson medications. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24:301-9.
646. Rej S, Elie D, Mucsi I, Looper KJ, Segal M. Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: a review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs Aging*. 2015;32:31-42.
647. Svendal G, Fasmer OB, Engeland A, Berk M, Lund A. Co-prescription of medication for bipolar disorder and diabetes mellitus: a nationwide population-based study with focus on gender differences. *BMC Med*. 2012;10:148.
648. Dols A, Sienaert P, van Gerven H, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:287-96.
649. Graff-Guerrero A, Rajji TK, Mulsant BH, et al. Evaluation of anti-psychotic dose reduction in late-life schizophrenia: a prospective dopamine D2/3 receptor occupancy study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:927-34.
650. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:438-45.
651. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161:242-8.
652. Ng F, Mammen OK, Wilting I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11:559-95.
653. Al Jurdi RK, Marangell LB, Petersen NJ, Martinez M, Gyulai L, Sajatovic M. Prescription patterns of psychotropic medications in elderly compared with younger participants who achieved a "recovered" status in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:922-33.

654. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, et al. A report on older- age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord*. 2015;17:689-704.
655. Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord*. 2008;10:662-71.
656. Baruch Y, Tadger S, Plopski I, Barak Y. Asenapine for elderly bipolar manic patients. *J Affect Disord*. 2013;145:130-2.
657. Sajatovic M, Dines P, Fuentes-Casiano E, et al. Asenapine in the treatment of older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:710-9.
658. Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV, et al. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: A 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:41-6.
659. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:514-8.
660. Shulman RW, Singh A, Shulman KI. Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:113-8.
661. Sajatovic M, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of depressive episodes in adults aged 55 to 65 years with bipolar disorder. *AAGP Annual Meeting*. New Orleans, LA, 2007.
662. Sajatovic M, Forester BP, Tsai J, et al. Efficacy of lurasidone in adults aged 55 years and older with bipolar depression: post hoc analysis of 2 double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e1324-e31.
663. Robillard M, Conn DK. Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can J Psychiatry*. 2002;47:767-70.
664. Sajatovic M, Gildengers A, Al Jurdi RK, et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2011;13:294-302.
665. Cullen M, Mitchell P, Brodaty H, et al. Carbamazepine for treatment-resistant melancholia. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:472-6.
666. Rej S, Herrmann N, Shulman K, Fischer HD, Fung K, Gruneir A. Current psychotropic medication prescribing patterns in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32:1459-1465.
667. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;375:385-95.
668. Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR, et al. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:305-11.
669. Lish JD, Dimemeenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31:281-94.
670. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:369-86.
671. Stratford HJ, Cooper MJ, Di Simplicio M, Blackwell SE, Holmes EA. Psychological therapy for anxiety in bipolar spectrum disorders: a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2015;35:19-34.
672. Provencher MD, Hawke LD, Thienot E. Psychotherapies for comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*. 2011;133:371-80.
673. Secades-Alvarez A, Fernandez-Rodriguez C. Review of the efficacy of treatments for bipolar disorder and substance abuse. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:113-24.
674. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:321-30.
675. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;206:331-49.
676. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance-abuse and bipolar affective-disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:349-52.

677. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001;3:181-8.
678. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 2003;5:58-61.
679. Beaulieu S, Saury S, Sareen J, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24:38-55.
680. Messer T, Lammers G, Muller-Siecheneder F, Schmidt RF, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017;253:338-50.
681. Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Moller HJ. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18:86-119.
682. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70:113-21.
683. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism – A double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:37-45.
684. Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord.* 2006;8:289-93.
685. Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:118-21.
686. Albanese MJ, Clodfelter RC Jr, Khantzian EJ. Divalproex sodium in substance abusers with mood disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:916-21.
687. Hertzman M. Divalproex sodium to treat concomitant substance abuse and mood disorders. *J Subst Abuse Treat.* 2000;18:371-2.
688. Mueser KT, Noordsy DL, Fox L, Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *Am J Addictions.* 2003;12:242-52.
689. Larson EW, Olincy A, Rummans TA, Morse RM. Disulfiram treatment of patients with both alcohol dependence and other psychiatric disorders: a review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992;16:125-30.
690. Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 1986;143:867-72.
691. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E. Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophr Bull.* 2006;32:644-54.
692. Petrakis I, Ralevski E, Nich C, et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:160-5.
693. Sonne S, Brady K. Naltrexone for individuals with comorbid bipolar disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:114-5.
694. Brown ES, Beard L, Dobbs L, Rush AJ. Naltrexone in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Depress Anxiety.* 2006;23:492-5.
695. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:1863-9.
696. Perugi G, Toni C, Frare F, et al. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: Is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:584-91.
697. Azorin JM, Bowden CL, Garay RP, Perugi G, Vieta E, Young AH. Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:37-46.
698. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1889-900.

699. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S. A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar i patients with coexisting alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34:1822-31.
700. Brown ES, Davila D, Nakamura A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38:2113-8.
701. Gao KM, Wu RR, Kemp DE, et al. Efficacy and safety of quetiapine-xr as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other co-morbidities: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:1062-8.
702. Tolliver BK, DeSantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord.* 2012;14:54-63.
703. Weinstock LM, Gaudiano BA, Wenzel SJ, Epstein-Lubow G, Miller IW. Demographic and clinical characteristics associated with comorbid cannabis use disorders (CUDs) in hospitalized patients with bipolar I disorder. *Compr Psychiatry.* 2016;65:57-62.
704. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:57-64.
705. Brown ES, Gorman AR, Hynan LS. A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:498-502.
706. Brown ES, Todd JP, Hu LT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for cocaine dependence in bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2015;172:1014-21.
707. Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR, Kirisci L, Kelly TM, Hayes J. Divalproex utility in bipolar disorder with co-occurring cocaine dependence: a pilot study. *Addict Behav.* 2007;32:410-5.
708. Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 1990;147:655-7.
709. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord.* 2002;4:406-11.
710. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:384-8.
711. Nejtek VA, Avila M, Chen L-A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1257-66.
712. Albanese MJ, Suh JJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract.* 2006;12:306-11.
713. Sepede G, Di Lorio G, Lupi M, et al. Bupropion as an add-on therapy in depressed bipolar disorder type I patients with comorbid cocaine dependence. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37:17-21.
714. Brown ES, Gabrielson B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *J Affect Disord.* 2012;143:257-60.
715. Brown ES, Sunderajan P, Hu LT, Sowell SM, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:2347-54.
716. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, et al. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis.* 2000;19:29-41.
717. Maremmani AG, Rovai L, Bacciardi S, et al. The long-term outcomes of heroin dependent-treatment-resistant patients with bipolar I co-morbidity after admission to enhanced methadone maintenance. *J Affect Disord.* 2013;151:582-9.

718. Sani G, Kotzalidis GD, Vohringer P, et al. Effectiveness of short- term olanzapine in patients with bipolar I disorder, with or without comorbidity with substance use disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:231-5.
719. Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:756-60.
720. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2012;24:6-22.
721. Hawke LD, Provencher MD, Parikh SV, Zagorski B. Comorbid anxiety disorders in Canadians with bipolar disorder: clinical characteristics and service use. *Can J Psychiatry.* 2013;58:393-401.
722. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Cheung A, Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1785-92.
723. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta- analysis. *BMJ.* 2011;342:d1199.
724. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER mono- therapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord.* 2013;145:83-94.
725. Hirschfeld RMA, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W, Grp BS. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:355-62.
726. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord.* 2009;115:376-85.
727. Suppes T, McElroy SL, Sheehan DV, et al. A randomized, double- blind, placebo-controlled study of ziprasidone monotherapy in bipolar disorder with co-occurring lifetime panic or generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:77-84.
728. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:609-16.
729. Vieta E, Martinez-Aran A, Nieto E, et al. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2000;15:433-7.
730. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2014;166:258-63.
731. Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Ghaemi SN. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta- analysis. *J Affect Disord.* 2015;186:99-109.
732. Jeon S, Baek JH, Yang SY, et al. Exploration of comorbid obsessive- compulsive disorder in patients with bipolar disorder: the clinic- based prevalence rate, symptoms nature and clinical correlates. *J Affect Disord.* 2018;225:227-33.
733. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: a meta- analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine.* 2015;2:1405-19.
734. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. New York: Wolters Kluwer; 2014.
735. Baek JH, Cha B, Moon E, et al. The effects of ethnic, social and cultural factors on axis I comorbidity of bipolar disorder: results from the clinical setting in Korea. *J Affect Disord.* 2014;166:264-9.
736. Amerio A, Stubbs B, Odone A, Tonna M, Marchesi C, Nassir Ghaemi S. Bipolar I and II disorders: a systematic review and meta-analysis on differences in comorbid obsessive-compulsive disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2016;10:e3604.
737. Kruger S, Braunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2:71-4.

738. Goes FS, McCusker MG, Bienvenu OJ, et al. Co-morbid anxiety disorders in bipolar disorder and major depression: familial aggregation and clinical characteristics of co-morbid panic disorder, social phobia, specific phobia and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2012;42:1449-59.
739. Issler CK, Monkul ES, Amaral JA, et al. Bipolar disorder and comorbid obsessive-compulsive disorder is associated with higher rates of anxiety and impulse control disorders. *Acta Neuropsychiatr*. 2010;22:81-6.
740. Magalhaes PV, Kapczinski NS, Kapczinski F. Correlates and impact of obsessive-compulsive comorbidity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51:353-6.
741. Ozdemiroglu F, Sevincok L, Sen G, et al. Comorbid obsessive-compulsive disorder with bipolar disorder: A distinct form? *Psychiatry Res*. 2015;230:800-5.
742. Shashidhara M, Sushma BR, Viswanath B, Math SB, Janardhan Reddy YC. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord*. 2015;174:367-71.
743. Raja M, Azzoni A. Clinical management of obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a case series. *Bipolar Disord*. 2004;6:264-70.
744. Tonna M, Amerio A, Odone A, Stubbs B, Ghaemi SN. Comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: which came first? *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:695-8.
745. Vazquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety*. 2014;31:196-206.
746. Bisol LW, Lara DR. Improvement of obsessive-compulsive disorder with divalproex and lamotrigine in two patients with bipolar II disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:37-9.
747. Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, et al. Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol*. 2005;19:392-4.
748. Petrikis P, Andreou C, Bozikas VP, Karavatos A. Effective use of olanzapine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 2004;49:572-3.
749. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective-illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:423-9.
750. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, et al. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:297-301.
751. Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: A review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1327-40.
752. Uguz F. Successful treatment of comorbid obsessive-compulsive disorder with aripiprazole in three patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32:556-8.
753. Lai J, Lu Q, Zhang P, Xu T, Xu Y, Hu S. Aripiprazole augmentation in managing comorbid obsessive-compulsive disorder and bipolar disorder: a case with suicidal attempts. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:87-90.
754. Patra S. Treat the disease not the symptoms: successful management of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder with aripiprazole augmentation. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:809-10.
755. Bulbul F, Copoglu US, Alpak G, Unal A, Tastan MF, Savas HA. Maintenance therapy with electroconvulsive therapy in a patient with a codiagnosis of bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *J ECT*. 2013;29:e21-2.
756. Sahraian A, Bigdeli M, Ghanizadeh A, Akhondzadeh S. Topiramate as an adjuvant treatment for obsessive compulsive symptoms in patients with bipolar disorder: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *J Affect Disord*. 2014;166:201-5.
757. Friberg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgard KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J Affect Disord*. 2014;152-154:1-11.
758. Rosenbluth M, MacQueen G, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid personality disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:56-68.

759. Preston GA, Marchant BK, Reimherr FW, Strong RE, Hedges DW. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Disord*. 2004;79:297-303.
760. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Psychoeducation in bi-polar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord*. 2004;6:294-8.
761. Alesiani R, Boccalon S, Giarolli L, Blum N, Fossati A. Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS): program efficacy and personality features as predictors of drop-out – an Italian study. *Compr Psychiatry*. 2014;55:920-7.
762. Goldstein TR, Axelson DA, Birmaher B, Brent DA. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: A 1-year open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:820-30.
763. Van Dijk S, Jeffrey J, Katz MR. A randomized, controlled, pilot study of dialectical behavior therapy skills in a psychoeducational group for individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;145:386-93.
764. Brus MJ, Solanto MV, Goldberg JF. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 Era: a challenging differentiation for clinicians. *J Psychiatr Pract*. 2014;20:428-37.
765. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:23-37.
766. Wilens TE, Prince JB, Spencer T, et al. An open trial of bupropion for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;54:9-16.
767. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28:421-7.
768. Wu HC, Chou FHC, Tsai KY, Su CY, Shen SP, Chung TC. The incidence and relative risk of stroke among patients with bipolar disorder: a seven-year follow-up study. *PLoS ONE*. 2013;8:e73037.
769. Smith DJ, Martin D, McLean G, Langan J, Guthrie B, Mercer SW. Multimorbidity in bipolar disorder and undertreatment of cardiovascular disease: a cross sectional study. *BMC Med*. 2013;11:263.
770. Forty L, Ulanova A, Jones L, et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;205:465-72.
771. Weber NS, Fisher JA, Cowan DN, Niebuhr DW. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the national hospital discharge survey. *Psychiatr Serv*. 2011;62:1152-8.
772. Gomes FA, Almeida KM, Magalhaes PV, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in bipolar disorder. *Revista Brasileira De Psiquiatria*. 2013;35:126-30.
773. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord*. 2015;17:212-23.
774. Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, et al. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:24-34.
775. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13:153-60.
776. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:931-9.
777. de Almeida KM, Moreira CL, Lafer B. Metabolic syndrome and bi-polar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:160-6.
778. Third Report of the National Cholesterol Education Program. (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.

779. Gans RO. The metabolic syndrome, depression, and cardiovascular disease: interrelated conditions that share pathophysiologic mechanisms. *Med Clin North Am*. 2006;90:573-91.
780. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1034-41.
781. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67:1-8.
782. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, et al. Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19:257-64.
783. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:675-92.
784. McIntyre RS, Kenna HA, Nguyen HT, et al. Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Adv Ther*. 2010;27:63-80.
785. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:69-81.
786. Domino ME, Wells R, Morrissey JP. Serving persons with severe mental illness in primary care-based medical homes. *Psychiatr Serv*. 2015;66:477-83.
787. Steele LS, Durbin A, Sibley LM, Glazier R. Inclusion of persons with mental illness in patient-centred medical homes: cross-sectional findings from Ontario, Canada. *Open Med*. 2013;7:e9-20.
788. Kohler-Forsberg O, Gasse C, Berk M, Ostergaard SD. Do statins have antidepressant effects? *CNS Drugs*. 2017;31:335-43.
789. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2016;200:235-42.
790. Williams LJ, Pasco JA, Mohebbi M, et al. Statin and aspirin use and the risk of mood disorders among men. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyw008.
791. Brownstein DJ, Salagre E, Kohler C, et al. Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52:24-38.
792. Vian J, Pereira C, Chavarria V, et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med*. 2017;15:144.
793. Williams LJ, Pasco JA, Kessing LV, Quirk SE, Fernandes BS, Berk M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of mood disorders. *Psychother Psychosom*. 2016;85:250-2.
794. Lan CC, Liu CC, Lin CH, et al. A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord*. 2015;17:705-14.
795. Huang RY, Hsieh KP, Huang WW, Yang YH. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2016;209:395-401.
796. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Lithium and renal and upper urinary tract tumors – results from a nationwide population-based study. *Bipolar Disord*. 2015;17:805-13.
797. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, et al. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25:357-62.
798. Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2015;207:46-51.
799. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:721-8.
800. Locharernkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. Pharmacogenetic screening of carbamazepine-induced severe cutaneous allergic reactions. *J Clin Neurosci*. 2011;18:1289-94.
801. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017;217:266-80.

802. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med*. 1989;321:1489-93.
803. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiummeter: version 2.0. *Bipolar Disord*. 2016;18:631-41.
804. Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR. Maintenance lithium treatment – side-effects and compliance. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:127-31.
805. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2006;163:272-5.
806. Hu C, Torres JJ, Qian H, et al. Trajectories of body mass index change in first episode of mania: 3-year data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect Disord*. 2017;208:291-7.
807. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:95-105.
808. Nemeroff CB. Safety of available agents used to treat bipolar disorder: focus on weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:532-9.
809. Fang F, Wang Z, Wu R, Calabrese JR, Gao K. Is there a ‘weight neutral’ second-generation antipsychotic for bipolar disorder? *Expert Rev Neurother*. 2017;17:407-18.
810. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1329-47.
811. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*. 1994;271:918-24.
812. Persson G. Lithium side-effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;55:208-13.
813. Persson G. Plasma lithium levels and side-effects during administration of a slow release lithium sulfate preparation (Lithium-lipett-C) and lithium-carbonate tablets. *Acta Psychiatr Scand*. 1974;50:174-82.
814. Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract*. 1999;12:43-7.
815. Bosquet S, Descombes E, Gauthier T, Fellay G, Regamey C. Nephrotic syndrome during lithium therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2728-31.
816. Tandon P, Wong N, Zaltzman JS. Lithium-induced minimal change disease and acute kidney injury. *N Am J Med Sci*. 2015;7:328-31.
817. Pradhan BK, Chakrabarti S, Irpati AS, Bhardwaj R. Distress due to lithium-induced polyuria: exploratory study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65:386-8.
818. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. 2003;64:585-92.
819. Johnson G. Lithium – early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19:200-5.
820. Castro VM, Roberson AM, McCoy TH, et al. Stratifying risk for renal insufficiency among lithium-treated patients: an electronic health record study. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:1138-43.
821. Bocchetta A, Ardaur R, Fanni T, et al. Renal function during long-term lithium treatment: a cross-sectional and longitudinal study. *BMC Med*. 2015;13:12.
822. Rej S, Herrmann N, Shulman K, et al. Lithium use, but not valproate use, is associated with a higher risk of chronic kidney disease in older adults with mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2017;78:e980-e985.
823. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298:2038-47.
824. Crowe E, Halpin D, Stevens P. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a1530.
825. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*. 1994;97:383-9.

826. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J Bipolar Disord.* 2017;5:27.
827. Hausmann R, Bauer M, von Bonin S, Grof P, Lewitzka U. Treatment of lithium intoxication: facing the need for evidence. *Int J Bipolar Disord.* 2015;3:23.
828. Stubner S, Grohmann R, Engel R, et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:S70-S8.
829. Swann AC. Major system toxicities and side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:16-21.
830. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate – a pharmaco- epidemiologic study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry.* 1995;152:413-8.
831. Blackburn SCF, Oliart AD, Rodriguez LAG, Gutthann SP. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy.* 1998;18:1277-83.
832. Tranel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocyto- penia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry.* 2001;158:128-30.
833. King DJ, Wager E. Haematological safety of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 1998;12:283-8.
834. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet.* 2000;355:1048-52.
835. Roose SP, Bone S, Haidorfer C, Dunner DL, Fieve RR. Lithium treat- ment in older patients. *Am J Psychiatry.* 1979;136:843-4.
836. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, et al. Association between lower serum free T-4 and greater mood instability and depres- sion in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1909-14.
837. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clin- ical studies. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1483-94.
838. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med.* 1996;240:357-65.
839. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Valproate is associated with new- onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipo- lar disorder. *Biol Psychiat.* 2006;59:1078-86.
840. Zhang L, Li H, Li S, Zou X. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:26-31.
841. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syn- drome features: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2006;60:1378-81.
842. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyper- prolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol.* 2017;45:25-34.
843. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016;9:158-73.
844. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD, et al. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:1045-59.
845. Cullen B, Ward J, Graham NA, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2016;205:165-81.
846. Goswami U, Sharma A, Varma A, et al. The neurocognitive perfor- mance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120:456-63.
847. Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126:315-31.
848. Malhi GS, McAulay C, Gershon S, et al. The lithium battery: assess- ing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18:102-15.

849. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:702-9.
850. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania – a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:841-9.
851. Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:741-8.
852. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1011-7.
853. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. 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.
854. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999;53:S53-67.
855. 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.
856. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:432-41.
857. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Treatment of valproate tremors. *Neurology*. 1983;33:1380-2.
858. Cheng M, Tang X, Wen S, Yue J, Wang H. Valproate (VPA)-associated hyperammonemic encephalopathy independent of elevated serum VPA levels: 21 cases in China from May 2000 to May 2012. *Compr Psychiatry*. 2013;54:562-7.
859. Maj M, Starace F, Nolfi G, Kemali D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM-III bipolar disorder – a prospective-study. *Pharmacopsychiatry*. 1986;19:420-3.
860. Vestergaard P. How does the patient prefer his lithium treatment. *Pharmacopsychiatry*. 1985;18:223-4.
861. Wirshing WC. Movement disorders associated with neuroleptic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:15-8.
862. Chue P, Kovacs CS. Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. *Bipolar Disord*. 2003;5:62-79.
863. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2001;62: 975-80.
864. Rudolph JL, Gardner KF, Gramigna GD, McGlinchey RE. Antipsychotics and oropharyngeal dysphagia in hospitalized older patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:532-5.
865. Lee JC, Takeshita J. Antipsychotic-induced dysphagia: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17. <https://doi.org/10.4088/PCC.15l01792>.
866. Sarkar S, Gupta N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association. *BJPsych Bull*. 2017;41:211-6.
867. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13:395-406.
868. Kwok JS, Chan TY. Recurrent heat-related illnesses during antipsychotic treatment. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1940-2.
869. Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, et al. Hypothermia associated with antipsychotic drug use: a clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:1090-7.
870. Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40:985-91.
871. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf*. 1998;18:281-96.
872. Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet*. 1999;353:2190-4.

873. Yeung CK, Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:3-8.
874. Mezuk B, Morden NE, Ganoczy D, Post EP, Kilbourne AM. Anticonvulsant use, bipolar disorder, and risk of fracture among older adults in the Veterans Health Administration. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:245-55.
875. Williams LJ, Henry MJ, Berk M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23:84-7.
876. Williams LJ, Pasco JA, Jackson H, et al. Depression as a risk factor for fracture in women: a 10 year longitudinal study. *J Affect Disord*. 2016;192:34-40.
877. Williams LJ, Bjerkeset O, Langhammer A, et al. The association between depressive and anxiety symptoms and bone mineral density in the general population: the HUNT Study. *J Affect Disord*. 2011;131:164-71.
878. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetricians- Gynecologists. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008;111:1001-20.
879. Hale TW, Rowe HE. *Medications and Mother's Milk*. New York, NY: Springer Publishing Company, LLC;2017.