

# Rezistence v udržovací léčbě bipolární afektivní poruchy

**MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.**

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Hlavním cílem v dlouhodobé péči o pacienty s bipolární afektivní poruchou (BP) je zavedení účinné a dobře snášené udržovací léčby, dosáhnout se jej však stále daří jen u části pacientů. Jednou z hlavních potenciálně ovlivnitelných překážek v úspěšnější léčbě je nedostatečná adherence k léčbě. Zařazení psychoedukace a dalších psychosociálních intervencí tak představuje důležitou součást dlouhodobé léčby. Přestože lithium zůstává dle většiny doporučených postupů v udržovací léčbě první volbou, jeho využití v klinické praxi je stále nedostatečné. Naopak, pokračování užívání antidepresiv mimo akutní epizody je, navzdory omezené evidenci, jev velmi rozšířený. Při neúspěšné udržovací léčbě jsou proto pokusy o zavedení lithioterapie (v monoterapii nebo v kombinaci) a/nebo postupné vysazení dlouhodobě užívaných antidepresiv prvními intervencemi ke zvážení. Také obecně doporučovaná strategie preferovat a udržovat v dlouhodobé léčbě monoterapii, pouze s dočasnými kombinacemi v obdobích manických či depresivních epizod, se v praxi příliš nedodrжуje. Pokud nicméně monoterapie soustavně selhává, pak je zavedení kombinované léčby odůvodněné, přednostně jsou doporučovány kombinace lithia nebo antiepileptik s atypickými antipsychotiky (quetiapin, olanzapin, aripiprazol, ziprazidon či risperidon). Z rezervních léčiv s alespoň dílčí evidencí lze při rezistenci zvážit především klozapin a případně pregabalín, při nízké adherenci pak antipsychotika v depotní formě.

**Klíčová slova:** bipolární afektivní porucha, udržovací léčba, rezistentní bipolární porucha, lithium, adherence k léčbě.

## Resistance in maintenance treatment of bipolar disorder

Effective and well-tolerated maintenance treatment is a major goal in a management of bipolar disorder (BD), but is still achieved only in a minority of the patients. One of the main potentially reversible factor influencing treatment outcome is a poor adherence. The implementation of psychoeducation and other psychosocial interventions is therefore considered to be an important step in long-term treatment. Although lithium remains first choice as maintenance treatment for BD following the most of guidelines, in clinical practice is still used insufficiently. On the other hand, in spite of limited evidence, a substantial part of patients receive antidepressants beyond depressive episodes. Addressing the treatment resistance, lithium monotherapy or as an add-on treatment and tapering off antidepressants should be the first steps to be considered. A strategy of maintaining monotherapies in long-term treatment with temporary combinations only in case of manic or depressive episodes is rarely followed despite generally recommended as preferable. However, if monotherapies are consistently failing, then the combination therapy is warranted, lithium or anticonvulsants with atypical antipsychotics (quetiapine, olanzapine, aripiprazole, ziprazidone or risperidone) are preferred choice. For severely ill or poorly adherent patients clozapine, pregabalin, and long-acting antipsychotics could be of interest, but evidence in treatment-resistant BD is still inconclusive.

**Key words:** bipolar disorder, maintenance therapy, treatment resistant bipolar disorder, lithium, treatment adherence.

## Úvod

S ohledem na celoživotně rekurentní průběh bipolární poruchy (BP) existuje jednoznačná shoda v zahájení udržovací léčby již po první

manické, smíšené, případně hypomanické epizodě. Nedostatečná odpověď na udržovací léčbu, ať pod obrazem plných epizod či přetrvávání reziduálních příznaků, které narušují kvalitní fun-

gování, je bohužel jev v klinické praxi stále častý. Nedávná přehledová práce zaměřená na morbiditu pacientů s BP v dlouhodobém průběhu ukázala velmi vysokou proporcii času stráveného

v epizodách, a to i navzdory často systematické a intenzivní léčbě (1). V 15 studiích s průměrnou délkou sledování 8 let strávili pacienti 45 % sledovaného času v symptomatickém stavu, z čehož 76 % připadalo na depresivní epizody. Nižší, ale stále významný, výskyt morbidit byl zaznamenán i v programech se systematickou a algoritmizovanou léčbou zahrnující i psychotherapii a psychosociální intervence (33–41 %), dařilo se však spíše předcházet epizodám mánie, zatímco proporce deprese spíše rostla (82 % ze symptomatického času) (2). Za pozitivní zprávu lze brát pokles morbidit ve studiích s delším časem sledování, pravděpodobně v souvislosti s tím, že k optimálnímu výsledku léčby se u podstatné části pacientů dospěje až po řadě léčebných pokusů. Jiný pohled na průběh nemoci nabízí přehledová práce mapující frekvenci návratu epizod v průběhu 2 let, kde v observačních studiích i v aktivních větvích randomizovaných studií byl výskyt srovnatelný (26 proti 22 % během jednoho roku), a nižší než byl u pacientů randomizovaných k placebo (31 % času) (3). První nová epizoda byla převážně depresivní, byť většina pacientů byla zařazena po manické epizodě. Horší průběh onemocnění ve smyslu vyšší míry rekurence byl zjištěn při přetrvávání reziduálních příznaků, časnějším začátku nemoci, pokud byly přítomny psychiatrické komorbidit (úzkostné poruchy a poruchy spojené s užíváním návykových látek), psychotické příznaky během epizod a rychlé cyklování (4).

## Adherence k léčbě

Hlavním ovlivnitelným faktorem neúspěšné udržovací léčby je nepochybně nedostatečná adherence k léčbě, jež se v soustavnější podobě týká až poloviny pacientů (5). Její nerozpoznaní pak vede ke zvyšování dávek léčiv, jejich změnám či kombinacím a rychlejšímu dosažení stavu, kdy jsou obvyklé a prověřené postupy udržovací léčby vyčerpány a BP je vyhodnocena jako farmakorezistentní. Méně často jde o úplnou nonadherenci při chybějícím náhledu na nemoc. Častěji se objevuje adherence částečná buď ve formě epizodického vysazování léčby v době remise při nepřijetí chronické a rekurentní povahy BP, nebo selektivního vysazování stabilizátorů nálady při nepřijetí manických a především hypomanických epizod za součást nemoci nebo jejich úplném odmítání. Výběrové vysazování léčiv se dále objevuje při nežádou-

cích účincích s určitým léčivem spojených (nejčastěji útlum, zvyšování váhy, sexuální dysfunkce či neurologické příznaky), při negativním postoji k lékům nebo subjektivně nedostatečném efektu léčby, často pacienty a lékaři vnímaném rozdílně. Nedostatečná adherence je nejčastější po prvních epizodách BP, u mladších pacientů, mužů a osob zneužívajících návykové látky. Prvním krokem k efektivnější udržovací léčbě je tak důkladná a soustavná edukace o BP a její léčbě, rizicích nedodržování léčebných doporučení, informace o nežádoucích účincích léčby a možnostech jejich zvládnutí či zmírnění. Dalším krokem je zvážení možnosti dávkování léčiv jednou denně, a pokud lze, tak všech léčiv ve stejném čase (obvykle na noc), změna lékových forem léčiva (přechod na formy s prodlouženým uvolňováním) či úprava dávky na nejnižší ještě (individuálně) účinnou dávku (6). U subpopulace pacientů s převahou manických epizod a dobrou odezvou na perorální antipsychotika, lze dále uvažovat o zavedení depotní léčby, novější preparáty však v ČR nemají dosud udržovací léčbu BP mezi schválenými indikacemi.

## Lithium

Přestože se lithium v doporučených postupech z posledních 5 let opět stalo léčivem první volby v udržovací léčbě BP (6, 7, 8), v klinické praxi je stále užíváno jen u malé části pacientů (odhad v ČR je mezi 5 až 10 %). Je tudíž i první volbou při léčebné rozvaze po opakovaných neúspěšných léčebných pokusech s jinými léčivy. V monoterapii lze očekávat úspěch jen u přibližně 15–20 % pacientů, především u pacientů s typickým vzorcem průběhu nemoci (mánie-deprese-remise), rodinnou anamnézou BP a absencí komorbidit, uspokojivý efekt však lze dosáhnout s lithiem i v kombinacích (lithium a antipsychotika, případně antiepileptika) u méně typického obrazu BP. Vedle prevence manických a méně přesvědčivě depresivních epizod snižuje lithium celkový negativní dopad nemoci, jako je četnost hospitalizací či sebevražednost. Lithium (společně s depotními antipsychotiky a pregabalinem) bylo spojeno s nižším rizikem rehospitalizací a lithium, jako jediné ze sledovaných léčiv, předcházelo hospitalizacím z jakékoliv příčiny (tedy i somatických) (9). Podobně lithium snižuje riziko sebevraždy, ale i riziko úmrtí z jiných příčin (především tím, že nezvyšuje riziko kardiovaskulárních onemoc-

nění) (10). Navíc se zdá, že pacienti na lithiu, i přes deklarované nežádoucí účinky, déle setrvávají na monoterapii, ve srovnání s pacienty užívajícími jiné stabilizátory nálady, u kterých dochází podstatně rychleji k změně léčby či ještě častěji ke kombinaci více stabilizátorů nálady s rizikem přídatných nežádoucích účinků (11). Dnes již obecně doporučované dávkování jednou denně (obvykle na noc), pomalejší titrace (zahájení s 300–450 mg a zvýšení po týdnu), individuální hladiny účinného dávkování (již od 0,4 mmol/l) a nižší frekvence kontrol hladin lithémie u spolupracujících a dobře edukovaných pacientů (jednou za 6 měsíců od druhého roku léčby), nabízí vyšší komfort pro pacienty při zachování účinnosti, a otvírá tak možnost zvážit léčbu u dalších pacientů či přehodnotit dříve ukončenou léčbu lithiem pro nežádoucí účinky. Řada pacientů užívala v minulosti lithium jen krátce kvůli nežádoucím účinkům při rychlé titraci či kvůli vysokým dávkám, případně byla léčba ukončena kvůli rozvoji hypotyreózy, které se však dnes již za kontraindikaci lithioterapie (ani relativní) nepovažuje. Podobně bylo v posledních letech přehodnoceno riziko teratogenity lithia, kdy se zdá, že v dávkách do 900 mg (bezpečně do 600 mg) denně riziko vývojových vad (srdečních) nestoupá (12).

## Antidepresiva

Police antidepresiv (AD) v udržovací léčbě BP je poněkud opačná než u lithia. Ačkoliv je k dispozici jen nemnoho studií hodnotící účinnost a bezpečnost dlouhodobého užívání AD v této indikaci, v praxi jsou hojně užívána a obvykle, proti doporučením, nejsou po akutní depresivní epizodě vysazována. Přitom poslední metaanalýza věnující se přínosu AD jako přídatné léčby u bipolární deprese jasně konstatuje nárůst přesmyků do hypománie či mánie při pokračování užívání AD po odeznění akutní fáze (13). Určité odůvodnění pro pokračování podávání AD lze získat z několika otevřených studií, kde část pacientů, kteří dobře odpověděli na léčbu v depresivní epizodě, měli při pokračování léčby AD méně dalších depresivních epizod, než ti kteří léčbu přerušili po akutní fázi. Z těchto studií lze nicméně odvodit, že tato strategie může mít dlouhodobě efekt jen u přibližně 10 % pacientů. Doporučení sestavené na základě konsenzu panelu předních světových odborníků na BP (14) nabízí využití AD v udržovací fázi pouze

v případě, kdy pacient odpověděl na akutní léčbu AD, v anamnéze nejsou přítomny přesyky při léčbě AD a současně se objevují nové epizody deprese po přerušení léčby AD. Dalším indikátorem možného úspěchu je diagnóza BP II. typu, odůvodněnou indikací k pokračování s AD je přítomnost souběžné úzkostné poruchy. Doporučené postupy nicméně obecné použití AD nedoporučují nebo jej navrhuji jako možnou variantu až po selhání několika předchozích pokusů o stabilizaci (6, 15). Naopak, s ohledem na časté využívání AD v dlouhodobé léčbě, doporučují některé postupy u pacientů nedostatečně stabilizovaných zhodnotit přínos dlouhodobě užívaných AD a jsou-li v tomto ohledu pochybnosti (absence zlepšení průběhu nemoci po jejich nasazení či jeho změna nebo dokonce zhoršení), léčbu AD postupně ukončit a dále vyhodnotit další průběh.

## Monoterapie nebo kombinovaná léčba?

Monoterapie v udržovací léčbě představuje kýžený cíl s ohledem na obvykle lepší adherenci pacientů k jednoduššímu léčebnému schématu a obvykle menšímu výskytu nežádoucích účinků. Mezi léčivy indikovanými pro dlouhodobé užívání u BP nedošlo v posledních letech k výraznějšímu rozšíření seznamu: lithium, valproat, karbamazepin, lamotrigin, dále antipsychotika 2. generace (AP2): quetiapin, aripiprazol, olanzapin, ziprazidon (do kombinací) a risperidon (v depotní formě); doplníme ještě paliperidon, asanepin a lurasidon, které nicméně nejsou v udržovací léčbě v ČR indikovány nebo nejsou na trhu dostupné. Zatímco lithium, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, risperidon v depotní formě, valproat a hraničně karbamazepin snižují riziko manických epizod, lithium, lamotrigin a quetiapin riziko depresivních epizod (6). Síťová metaanalýza vzájemně srovnávající jednotlivá léčiva identifikovala jako jediné monoterapie bránící oběma formám epizod lithium a quetiapin (16), přičemž u quetiapinu upozorňuje na skutečnost, že informace o účinnosti byly získány výhradně ze studií, kde se části pacientů, kteří na léčivu v akutní fázi dosáhli zlepšení, quetiapin v následném sledování odebral (tzv. obohacený design), což je postup proti zvyklostem v běžné klinické praxi.

Kombinovaná léčba stabilizátorů nálady je ve většině kontrolovaných studií spojena

s vyšší účinností proti monoterapii, ale současně i s vyšším výskytem nežádoucích účinků (17). Nejčastěji byly zkoumány kombinace lithia, valproatu a méně lamotriginu a karbamazepinu s AP2, přičemž nejvíce informací a nejperspektivnější důkazy jsou o kombinacích quetiapinu s lithiem, valproatem a lamotriginem, méně prověřené jsou kombinace aripiprazolu s lithiem a valproatem (ale kombinace s lamotriginem úspěšná nebyla), olanzapinu s lithiem, valproatem a karbamazepinem, ziprazidonu s lithiem a valproatem a risperidonu (většinou v depotní formě) s lithiem, valproatem a lamotriginem (17). Méně jednoznačná je převaha kombinované léčby nad monoterapií v případě lithia s antiepileptiky, kdy například ve studii BALANCE (randomizované, otevřené uspořádání) nebyla kombinace lithia a valproatu lepší než samotné lithium, ale obě léčby byly lepší než valproat v monoterapii (18). To se odráží i v novějších doporučených postupech, kdy v některých se kombinace valproatu a lithia již neobjevuje (15) a je nahrazena kombinací lithium a karbamazepin či lithium a lamotrigin (byť ani jedna kombinace nemá silnější opory v kontrolovaných studiích) nebo se objevuje pouze jako rezervní kombinace při nedostatečné odpovědi lithia a při převaze manických epizod (6). Podobně jako se (na rozdíl od klinické praxe) nedoporučuje v udržovací léčbě kombinovat více AP2, nedoporučují se ani kombinace více antiepileptik (valproat a karbamazepin či valproat a lamotrigin), pro významné interakce a vyšší potenciál nežádoucích účinků.

S ohledem na skutečnost, že kombinovaná léčba v udržovací terapii obvykle „vzniká“ jako pokračování úspěšné kombinace z akutní fáze (obvykle manické), je zajímavá studie, která ukázala, že pokračovací kombinovaná léčba lithia nebo valproatu s AP2 (risperidon a olanzapin), která byla úspěšná v manické fázi, snižovala riziko nové epizody v porovnání s ukončením užívání AP2 po akutní epizodě pouze v prvních 6 měsících, ale už nikoli po jednom roce (19). Nemusí tak úplně platit, že nejlepší udržovací léčba je pokračováním úspěšné léčby akutní fáze a v řadě případů by tak bylo možno snížit rizika nežádoucích účinků vznikajících při dlouhodobé expozici více léčiv a současně zvýšit adherenci k léčbě. Některé doporučené postupy tuto strategii (tedy vysazení AP2 po 6 měsících po manické epizodě) přímo doporučují (8).

Jiný pohled na kombinovanou léčbu přináší nálezy observačních studií, jejichž výhodou v porovnání s kontrolovanými studiemi je především výrazně delší doba sledování (i více než deset let), neselektování pacientů (zahrnutí jsou všichni v daném regionu nebo všichni v určitém časovém úseku) a jejich minimální ztráty ze sledování (v případě databází) (20). Tyto studie na druhou stranu poskytují jen „hrubší“ parametry úspěšné či neúspěšné intervence, jako jsou rehospitalizace či změna léčby (přičemž důvody mohou být jak neúčinnost, tak intolerance). Z těchto srovnání pak kombinace lépe než monoterapie nevycházejí (9, 20), nutno nicméně doplnit, že většina sledování srovnávala lithium v monoterapii proti lithiu v kombinaci s jinými stabilizátory nálady, srovnání jiných léčiv chybí.

## Jiné možnosti u rezistentní bipolární poruchy

Rezistence v udržovací léčbě nemá ustálenou definici a kolísá od „mírnějšího“ pojetí s minimálně dvěma neúspěšnými pokusy se stabilizátory nálady v dostatečné dávce a délce užívání (ta se pohybuje v rozmezí 6 až 12 měsíců či individuálně v závislosti na frekvenci epizod konkrétního pacienta) po „přísnější“ pojetí (nazývaný též k léčbě refrakterní), kdy je pojem rezistence použit až pro situaci, kdy jsou vyčerpány obvyklé, důkazy podložené, léčebné strategie (tedy několik stabilizátorů nálady včetně jejich kombinací, případně zahrnující i použití AD) (21). Pokud budeme za rezistenci považovat mnohočetné léčebné selhání, zahrnující vedle řady kombinací i pokus o léčbu lithiem a při uspokojivé adherenci, pak lze oporu pro léčbu najít jen v oblasti otevřených sledování či kazuistik. A pokud si jako podmínku pro alespoň minimální evidenci dáme studie s trváním alespoň jeden rok a souborem alespoň 50 pacientů, pak je seznam zkoušených léčiv poměrně krátký. Jde především o klopazin v monoterapii nebo jako přídatná léčba (pacienti s převahou manických epizod, psychotickými příznaky a obrazem blížícím se schizofrenii) a pregabalin v přídatné léčbě (rezistence na mnohočetné medikaci a úzkostná porucha), poté již nacházíme jen náznaky možného benefitu u memantinu, spíše akutní efekt stimulantů (modafinil a armodafinil) s nejasným účinkem při dlouhodobém užívání a rozporné nálezy u thyroidálních hormonů (21). K výčtu lze přiřadit i elektrokonvulzivní terapii,

kteř pokud byla úspěšná v akutní fázi, je potenciálně využitelná i v udržovací terapii, byť její dlouhodobý přínos se opírá pouze o kazuistiku. Pro doplnění následuje seznam léčiv a doplňků stravy, které byly v udržovací léčbě neúspěšné nebo jejich přínos není dostatečně doložený: caripiprazin (D2/D3 parciální agonista), ramelteon (agonista melatoninových receptorů), pramipexol a ropinerol (D2/D3 agonisté), donepezil, topiramát, gabapentin, scyllo-inositol (inhibitor agregace beta amyloidu), omega 3 mastné kyseliny, vitamín D a N-acetylcystein (expektorans, aktuálně ve vysokých dávkách testován v léčbě řady duševních poruch).

## Psychoedukace a psychosociální intervence

Při selhávání v udržovací léčbě je vždy na místě zvážit rozšíření běžné klinické praxe o psychoedukaci či psychoterapii či alespoň o některé jejich prvky. Přestože existuje řada programů vytvořených cíleně pro bipolární poruchu, některé klíčové strategie, použitelné i v běžné praxi, se ve většině opakují. Patří k nim: zavedení monitorování nálady pacientem (deník nálady) a sledování časných varovných příznaků (nejčastěji jde o změnu délky a časování spánku); osvojení si strategií rozpoznání obvyklých spouštěčů epizod (stres, interpersonální konflikty, narušení spánkového režimu) a minimalizace jejich dopadu; stabilizace rytmu spánků bdění a nastavení pravidelnosti v denních aktivitách (spánkový deník a plánování času); soustavná podpora adherence k léčbě; vytvoření plánu pro

prevenci relapsu (sledování varovných příznaků a postup, pokud se objeví); redukce užívání návykových látek; a snižování sebestigmatizace (22). Programy jsou obvykle realizovány skupinově, přesto je jednotlivé body nutné konkretizovat spíše individuálně. Zavedení psychosociálních intervencí do dlouhodobé péče přináší vyšší časovou a personální zátěž, nabízí nicméně šanci na zlepšení průběhu všude tam, kde je farmakoterapie nedostatečně úspěšná (22). V oblasti specifických programů pro BP jsme v ČR však našim pacientům stále dosti dlužni.

## Shrnutí a doporučení

Rezistence v udržovací léčbě bipolární poruchy je situace bohužel častá, nicméně v klinických studiích nedostatečně zkoumaná. Při selhávání dlouhodobé léčby je vždy nutno zhodnotit možnost nedostatečné adherence k léčbě a pacienty soustavně edukovat o povaze nemoci a nutnosti dlouhodobé farmakoterapie a současně aktivně eliminovat či alespoň snižovat nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě vznikající. Vhodné je zařadit do klinické praxe i další psychosociální intervence, jako je monitorování nálady, sledování časných varovných příznaků, podpora stabilizace denního rytmu a pravidelného času spánku či vypracování postupů při hrozícím relapsu. Z farmakologických postupů je v současnosti opět doporučováno zvážit přínos zavedení lithiaterapie, pokud dosud nebyla v léčbě použita, ale i tam, kde byla v minulosti přerušena pro nežádoucí účinky. U pacientů s BP

I dlouhodobě užívající AD je naopak vhodné průběžně hodnotit jejich přínos mimo depresivní epizody a v případech nejistoty se pokusit o jejich vysazení (pozor na syndrom z vysazení). Podobně při kombinované léčbě (např. lithium či antiepileptika společně s AP2), která vznikla v akutní epizodě (obvykle manické), je vhodné zvážit dlouhodobé užívání obou léčiv, jelikož se jejich preventivní efekt prokazuje jen v prvních 6 měsících léčby. Obecně je strategie zavedení a udržení monoterapie v udržovací léčbě s dočasnými kombinacemi v období manických (obvykle AP2) či depresivních (obvykle AD) epizod v klinické praxi málo rozšířená a používaná, přestože dlouhodobé kombinace nemají, alespoň u části pacientů opodstatnění a naopak zvyšují rizika nežádoucích účinků a snižují adherence k léčbě. Zavedení kombinované léčby má nicméně odůvodnění tam, kde monoterapie soustavně selhává a v takovém případě se přednostně doporučují kombinace lithia nebo antiepileptik společně s AP2. Na druhou stranu kombinace více AP2 či více antiepileptik současně jasné odůvodnění nemá (a není obvykle doporučována), kombinace tří a více léčiv pak nemá (vyjma některých observačních studií) jasná doporučení vůbec. Z rezervních léčiv s alespoň dílčí evidencí lze při rezistenci zvážit především klopazín a pregabalin. Jistou možností (v ČR zatím omezeně dostupnou) mohou být pro některé pacienty (výhledově) depotní AP2.

*Práce byla podpořena projektem č. LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I.*

## LITERATURA

1. Forte A, et al. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2015;178: 51–78.
2. Parikh SV, et al. Combined treatment: impact of optimal psychotherapy and medication in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015; 17(1): 86–96.
3. Vazquez et al. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25, 1501–1512
4. Perlis RH, 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(2): 217–224.
5. Chakrabarti S. Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. *World J Psychiatry.* 2016; 6: 399–409
6. Goodwin et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016; 30: 495–553.
7. Grunze H, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment

- of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013; 14: 154–219
8. Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders.* 2013; 15: 1–44
9. Lähteenvuo M, et al. Real-world Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in a Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75: 347–355.
10. Cipriani A, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346: f3646
11. Hayes JF, et al. 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: 53–58
12. Paterno E, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med.* 2017; 376 (23): 2245–2254.
13. McGirr A. et al. 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(12): 1138–1146
14. Pacchiarotti I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2013; 170(11): 1249–1262
15. Fountoulakis et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(2): 180–195
16. Miura T, 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: 351–359.
17. Buoli M., et al. Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than monotherapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review. *J Affect Disord.* 2014; 152–154: 12–18.
18. Geddes JR, 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(9712): 385–395.

19. Yatham LN, 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(8): 1050–1056.

20. Kessing LV, et al. Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar Disord*. 2018. doi: 10.1111/bdi.12623. [Epub ahead of print]

21. Poon SH, et al. Pharmacological Approaches for

Treatment-resistant Bipolar Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015; 13(5): 592–604.

22. Miklowitz DJ, et al. Common and specific elements of psychosocial treatments for bipolar disorder: a survey of clinicians participating in randomized trials. *Journal of psychiatric practice*. 2008; 14: 77–85.