

雙極性疾患，病徵的表現通常呈現兩極化，在躁症發作時有無法入睡、興奮、欣快、精力充沛、積極活動、慾望增加等正性症狀，而鬱症發作時則有焦慮不安、失去自信、精神無法集中、沒有食慾以及拒絕與他人接觸等負性症狀。雙極性疾患的交替發作造成治療上的困難。在美國，第一型雙極性疾患的盛行率約為 1.0%，而第二型約為 1.1% (Yatham *et al.* 2009)。台灣以健保資料庫分析診斷為雙極性疾患之盛行率，由 1996 年之 0.06% 增加至 2003 年之 0.45% (Bih *et al.* 2008, Chien *et al.* 2004, Huang *et al.* 2009)，應仍有許多潛在個案未接受治療。

台灣生物精神醫學暨藥理學學會於 2002 由張文和教授年創立，為世界生物精神病學聯盟(World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP)之會員國。台灣雙極性疾患小組於 2010 年 1 月理事長蘇東平教授召集成立，2010 年八月中旬經由國際躁鬱症學會(ISBD)核發證書，成為正式 ISBD Taiwan bipolar chapter。為與國際接軌及研究教學目的，開始擬定台灣雙極性疾患藥物治療共識。台灣專家以 WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders(Grunze *et al.* 2009, 2010)為架構，參考 CANMAT(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments)(Yatham *et al.* 2009)、BAP(British Association for Psychopharmacology) (Goodwin 2009)等國際上最新及重要雙極性疾患治療指南(guidelines)，加上台灣臨床經驗、健保資料庫分析資料、衛生署核定適應症等，經過一年多來多次討論而完成此共識。相較於國際上某些共識較偏重於療效及研究證據等級，本台灣共識對副作用及病人安全性更加重視，且參考台灣健保資料庫資料分析來考量台灣臨床實況，並加上衛生署核定適應症以提供大家參考，希望整理出來之共識能成為台灣臨床治療時清楚、方便且重要的參考資料。因國際上雙極性疾患之研究日新月異，本共識日後也將定期更新。但此共識基本上為專家意見與建議，不適用於健保核刪、保險或司法訴訟等用途，臨床實務上須根據個案臨床狀況作個別考量。

台灣雙極性疾患藥物治療共識分為三部分：躁期、鬱期及維持期治療。其他各藥物或治療方式以表格呈現，分別有四個欄位：證據類別 Category of evidence(CE)、台灣建議級數 recommendation grade (RG)、是否取得台灣衛生署適應症及建議劑量。各藥物依台灣建議級數排列。

(一). 證據類別 Category of evidence(CE): 依獻證據分成 A-F 六個類

A : 具充分隨機控制研究證據(Full Evidence From Controlled Studies) :

1. 有兩個以上之雙盲、平行及隨機分配研究結果顯著優於安慰劑。

2. 有1個以上之三組隨機分配研究(研究藥物組、安慰劑組、有效藥物組)，顯示優於安慰劑且與有效藥物相比有較佳或相等療效；或當有一隨機分配研究之結果為negative，須另有兩個以上隨機分配研究 或 一個 meta-analysis 研究結果為positive。

B: 有限的隨機控制研究證據 (Limited Positive Evidence From Controlled Studies):

1. 有一個以上雙盲、平行及隨機分配研究，結果顯著優於安慰劑或一個與有效藥物比較之兩組隨機分配研究顯示與有效藥物相比有較佳或相等療效。
2. 當有1個以上之三組隨機分配研究(研究藥物組、安慰劑組、有效藥物組)結果為negative，另有一個以上隨機分配研究 或 一個 meta-analysis 研究結果為positive。

C: 具非控制組研究證據、個案報告或專家意見(Evidence from Uncontrolled Studies or Case Reports/Expert Opinion)

- C1: 具一個以上positive開放性研究(研究個案數至少5人以上)結果，或一小型研究與有效藥物相比結果為positive，且無其他negative 研究結果。
- C2: 個案報告: 具一個以上之positive 個案報告且無negative 個案報告。
- C3: 根據此領域之專家意見或臨床經驗，並以台灣健保資料庫分析台灣臨床上用藥之狀況為參考。

D: 不一致之研究結果(Inconsistent Results)

隨機分配研究之positive 及negative 結果相當。

E: 負面證據(Negative Evidence)

多數隨機分配研究或探索性研究(exploratory studies)未顯示優於安慰劑或療效較有效藥物差。

F: 證據不足(Lack of Evidence)

相關療效研究不足。

(二). 台灣專家共識建議級數 recommendation grade (RG): 依臨床療效、副作用、及衛生署核定適應症等因素給予建議級數 1-5。

建議級數 1 (RG1): 證據類別(CE)為 A 且具 good risk-benefit ratio 或證據類別(CE)為 B 或 C，但由台灣專家共識高度推薦(strongly recommended by Taiwan experts); 且已取得台灣衛生署適應症。

- 建議級數 2 (RG2):** 證據類別(CE)為 A 且具 moderate risk-benefit ratio；或證據類別(CE)為 B 或 C，但由台灣專家共識推薦(recommended by Taiwan experts)。
- 建議級數 3 (RG3):** 證據類別(CE)為 B；或證據類別(CE)為 C 或 D，但由台灣專家共識推薦(recommended by Taiwan experts)。
- 建議級數 4 (RG4):** 證據類別(CE)為 C；或證據類別(CE)為 D，但由台灣專家共識推薦(recommended by Taiwan experts)。
- 建議級數 5 (RG5):** 證據類別(CE)為 D 。

(一). 雙極性疾患躁期發作治療

雖然在現實生活中只有少於 10% 的急性躁症患者使用單獨療法，大部分的患者平均合併使用三種藥物以上，且有些研究證實非典型抗精神病藥物合併 lithium 或 valproate 的療效優於 lithium 或 valproate 單獨療法，但 WFSBP 指南還是鼓勵醫師們在轉成合併療法之前，應盡力讓單獨療法發揮最大效用以減少副作用及醫療風險，單獨療法仍應為治療首選，而合併療法則保留給重躁症患者或輕、中度躁症患者起始治療失敗的後續選擇 (Grunze *et al.* 2009)。

	藥物或治療	證據類別	台灣專家共識建議級數	台灣衛生署適應症	建議劑量 (範圍僅供參考，仍需依照患者反應做調整)
躁期單一療法(Monotherapy)					
1	Lithium	A	1	V	600—1200 mg (serum level 0.8-1.3 mg/l)
2	Valproate	A	1	V	1200—3000 mg (loading dose 20-30 mg/kg body weight; serum level 75-100 mg/l)
3	Aripiprazole	A	1	V	15—30 mg
4	Olanzapine	A	1	V	10—20 mg
5	Quetiapine	A	1	V	400—800 mg
6	Risperidone	A	1	V	2—6 mg
7	Ziprasidone	A	1	V	80—160 mg
8	Carbamazepine	A	2	V	600—1200 mg (serum level 4-15 mg/l)
9	Haloperidol	A	2		5—20 mg
10	Paliperidone	B	2		3—12 mg; only 12 mg/d achieves B level
11	Amisulpride	B	2		400—1200 mg
12	Chlorpromazine	B	3		300—1000 mg
13	Zotepine	C1	3		200—400 mg
14	Clozapine	C1	3		100—400 mg (reserved for

					treatment refractory mania)
15	Sulpiride	C3	3		400–800mg
16	Oxcarbazepine	C1	4		900—1800 mg
17	Clothiapine (etumine)	C3	4		40—160 mg
18	Fluphenazine (modecate)	C3	4		5—40 mg
19	Flupenthixol (fluanxol)	C3	4		3—18 mg
20	Loxapine (rosup)	C3	4		20—100 mg
21	Thioridazine (melleril)	C3	4		200—800 mg
22	Trifluoperazine (stelazine)	C3	4		10—60 mg
23	ECT	C1	4		
躁期併用(combination/augmentation)或輔助(adjunctive/add-on)療法					
1	Lithium + Valproate				
2	Lithium + Aripiprazole/ Olanzapine/ Quetiapine/ Risperidone/ Ziprasidone				
3	Valproate + Aripiprazole/ Olanzapine/ Quetiapine/ Risperidone/ Ziprasidone				

躁期單一療法(Monotherapy)

1.lithium (A-1): 經典老藥，雖有不錯的療效，但因作用時間慢、鎮靜效果較差、安全考量等因素限制其臨床上的實用性，原在 WFSBP 列為 RG2，然而，若在急性治療時一併考量到長期的維持療法，無論是 lithium 單方或合併療法都可躍升為 RG1(Smith *et al.* 2007a, Smith *et al.* 2007c)。

2. Valproate (A-1): 在一般情況下是首選藥，對於鬱悶型及混合型躁症療效或許優於 lithium (Smith *et al.* 2007a, Smith *et al.* 2007b, c)。但 valproate 有致畸胎 (Shallcross *et al.* 2011, Tomson *et al.* 2011)及增加發展遲緩與多囊性卵巢的風險 (Genton *et al.* 2001, Isojarvi *et al.* 1993, Joffe *et*

al. 2001, McIntyre *et al.* 2003)。

3. Aripiprazole (A-1): 研究顯示有良好的抗躁症療效，對於鬱悶型 (dysphoric)/混合型(mixed)及精神病性(psychotic) 躁症療效亦佳，耐受性也很好。研究顯示對混合型與單純躁症的療效相當(Keck *et al.* 2006, Keck *et al.* 2003, Sachs *et al.* 2006, Sachs *et al.* 2007a, Suppes *et al.* 2008a, Vieta *et al.* 2005a, Vieta *et al.* 2008c)。
4. Olanzapine (A-1): 研究顯示在治療雙極性疾患的躁症發作比起傳統的 lithium 有效，對於鬱悶型及混合型躁症療效或許優於 lithium，研究顯示對混合型與單純躁症的療效相當，但不良反應較多，如體重增加，須注意代謝問題副作用(Niufan *et al.* 2008, Perlis *et al.* 2006)。
5. Quetiapine (A-1): 許多研究顯示單一療法緩解率高於安慰劑，也高於 lithium 或 divalproex 單一療法，或至少療效相近。不良反應率也與安慰劑接近 (Bowden *et al.* 2005, Delbello *et al.* 2002, Ketter *et al.* 2007, McIntyre *et al.* 2005, Yatham *et al.* 2004) 。但在直接比較上，quetiapine 比 haloperidol 控制躁症速度較慢(McIntyre *et al.* 2007)。有研究建議須使用較高劑量 (DelBello *et al.* 2006) ，但未有定論 (Khazaal *et al.* 2007, Pajonk *et al.* 2006)。
6. Risperidone (A-1): 無論是單一療法、合併lithium或其他情緒穩定劑，對於急性躁症都比安慰劑有效，且效果近似於haloperidol。對於鬱悶型及混合型躁症療效或許優於lithium，對於急性躁症、重躁症(severe)及精神病性躁症療效佳，但少用於混合型躁症 (Perlis *et al.* 2006, Rendell *et al.* 2006)。
7. Ziprasidone (A-1): 雙盲隨機分配研究結果顯著優於安慰劑，對混合型與單純躁症的療效相當(Bowden *et al.* 2010, Dubovsky & Dubovsky 2011, Potkin *et al.* 2005, Stahl *et al.* 2010, Vieta *et al.* 2010b, Warrington *et al.* 2007) 。與高熱量食物併服可有較佳反應。
8. Carbamazepine (A-2): 對於鬱悶型及混合型躁症療效或許優於 lithium 療效的文獻實証分類雖歸為 A (Ceron-Litvoc *et al.* 2009, Owen 2006, Weisler *et al.* 2004, Weisler *et al.* 2005)，但因耐受性及與其他藥物交互作用的問題在建議級數上為 2。建議作 HLA-B*1502 測試(健保已給付)(An *et al.* 2010, Chung *et al.* 2004, Ferrell & McLeod 2008, Hu *et al.* 2011, Zhang *et al.* 2011)，以減少史蒂文生氏強生症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS)發生機率。
9. Haloperidol (A-2): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位，且優於 lithium 及某些非典型抗精神病藥物。典型抗精神病藥

物，特別是高劑量藥物可能會使鬱悶或憂鬱症狀惡化，或許應避免使用 (Cipriani *et al.* 2006)。

10. Paliperidone (B-2): 是risperidone的代謝物，其最高試驗劑量(12mg/day)的CE為B，但低劑量(6及3mg/day)的CE則降為D(Berwaerts *et al.* 2011, Berwaerts *et al.* 2010, Vieta *et al.* 2010a)。考量副作用較少RG 為2。
11. Amisulpride (B-2): 雖常用於躁症，但目前只有一隨機雙盲 add on 於 valproate 與 haloperidol 比較之雙盲隨機研究，但此研究 power 不足 (Thomas & Vieta 2008)。另一開放隨機研究顯示有效(Vieta *et al.* 2005b)。躁症需使用較高劑量，需注意高泌乳素副作用。RG 為2。
12. Chlorpromazine (B-3): 有一安慰劑隨機分配研究顯示急性躁期療效 (Klein 1967)，其他研究顯示與lithium及Carbamazepine療效相當，但需注意鎮靜及EPS之副作用。
13. Zotepine (C1-3): 幾個小型試驗結果顯示於躁症之療效 (Amann *et al.* 2005, Chan *et al.* 2010, Harada & Otsuki 1986)，但需注意鎮靜及 EPS 之副作用。
14. Clozapine (C1-3): 對於難治型躁症有其療效(Calabrese *et al.* 1996, Green *et al.* 2000, Kimmel *et al.* 1994, Masi *et al.* 2002, Zarate *et al.* 1995b)，但因副作用考量，限於對其他治療效果不佳個案，需進行白血球監測。
15. Sulpiril (C3-3): 典型抗精神病藥物在躁症仍有其重要性，注意 EPS 及高泌乳素副作用。考量副作用較少 RG 為3
16. Oxcarbazepine (C1-4): 幾個小型試驗結果顯示，用於治療躁性症狀或許有效，但卻缺乏確實的證據(Kakkar *et al.* 2009)，因此 CE 為 C1、RG 為4。化學結構與 carbamazepine 相似，其耐受性問題以及與其他藥物交互作用的程度小於 carbamazepine，但發生低血鈉的風險卻較高 (Dong *et al.* 2005, Lin *et al.* 2010)。
17. Clothiapine (etumine) (C3-4): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位。注意 EPS 副作用，特別是高劑量藥物可能會使憂鬱症狀惡化。
18. Fluphenazine (modecate) (C3-4): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位。注意 EPS 副作用，特別是高劑量藥物可能會使憂鬱症狀惡化。

19. Flupenthixol (fluanxol) (C3-4): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位。注意 EPS 副作用，特別是高劑量藥物可能會使憂鬱症狀惡化。
20. Loxapine (rosup) (C3-4): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位。注意 EPS 副作用，特別是高劑量藥物可能會使憂鬱症狀惡化。
21. Thioridazine (melleril) (C3-4): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位。注意 EPS 副作用，特別是高劑量藥物可能會使憂鬱症狀惡化。
22. Trifluoperazine (stelazine) (C3-4): 雖受限於所引起的副作用，在重躁症方面，對於急性躁症又過度興奮或有暴力傾向的極短暫治療，典型抗精神病藥物仍佔重要地位。注意 EPS 副作用，特別是高劑量藥物可能會使憂鬱症狀惡化。
23. ECT(C1-4): 對其他治療效果不佳或特殊狀況(如懷孕)之選擇。尚無隨機雙盲研究，但有病歷回顧及個案報告顯示與lithium 及某些抗精神病藥物效果相當 (Sikdar *et al.* 1994, Volpe & Tavares 2004)，有效率達 80% (Mukherjee *et al.* 1994)。重覆透顱磁刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)或可為ECT之替代療法，但一單盲研究未顯示有相當療效 (Kaptan *et al.* 2003)。

躁期併用(combination/augmentation)或輔助(adjunctive/add-on)療法

1. 研究顯示合併療法比 lithium 或 divalproex 單一療法高出約 1.5 倍的療效，而 lithium 或 divalproex 合併這些非典型抗精神病藥物使用也比 lithium 或 divalproex 單一療法有更不錯的療效 (Scherk *et al.* 2007, Smith *et al.* 2007a, Smith *et al.* 2007b, c)。
2. 因為已有文獻證實 olanzapine 合併 carbamazepine 並沒有比 carbamazepine 單一療法的效果好(Tohen *et al.* 2008)，而且會有血脂異常與體重增加的風險，因而不建議使用。

(二). 雙極性疾患鬱期發作治療

	藥物或治療	證據類別	台灣專家 共識建議 級數	台灣 衛生署 適應症	建議劑量 (範圍僅供參 考，仍需依照患 者反應做調整)
鬱期單一療法(Monotherapy)					
1	Quetiapine	A	1	V	300-600 mg
2	Lamotrigine	B	1	V	50-200 mg
3	Valproate	B	1	V	[C]=70-90 mg/l
4	Lithium	D	2	V	[C]=0.8-1.3 mg/l
5	Olanzapine	B	3		5-20 mg
6	Carbamazepine	D	5		[C]=4-15 mg/l
鬱期併用(combination/augmentation)或輔助(adjunctive/add-on)療法					
1	Valproate + Lithium	B	2	V	
2	Lithium + Lamotrigine	B	2	V	
3	Valproate +Lamotrigine	C1	2	V	
4	Olanzapine + Fluoxetine	B	3		
5	Quetiapine + SSRI	C1	3		
6	Lithium (or Valproate) + Fluoxetine/Sertraline/ Paroxetine/Bupropion	C3	3		
7	Modafinil + ongoing treatment	B	4		
8	Pramipexole + ongoing treatment	B	4		
9	Lithium (or Valproate) + Venlafaxine/L-Thyroxine/ Topiramate	C1	4		

10	Lithium (or Valproate) + Sulpiride	C1	4		
鬱期神經刺激術(Neurostimulation)					
1	ECT + ongoing treatment	C1	4		
2	rTMS + ongoing treatment	C1	4		

鬱期單一療法 (Monotherapy)

1. Quetiapine(A-1):單一療法用於治療雙極性鬱期的療效已被證實 (Calabrese *et al.* 2005, Suppes *et al.* 2010, Suppes *et al.* 2008b, Thase *et al.* 2006, Weisler *et al.* 2008)，比 Lithium 單一療法或安慰劑更能降低憂鬱嚴重度，並有顯著較好的反應率與緩解率(Young *et al.* 2010)；同樣地，無論是反應率或緩解率，Quetiapine 單一療法顯著優於 Paroxetine 單一療法與安慰劑 (McElroy *et al.* 2010)。但要注意短期治療的耐受性問題及長期治療的安全性問題。
2. Lamotrigine (B-1): 在鬱期治療能顯著降低憂鬱症狀、改善憂鬱評估分數、並有較安慰劑長的緩解期與反應率，在預防情緒症狀復發上顯著優於安慰劑，對鬱症預防較有效(Calabrese *et al.* 1999, Calabrese *et al.* 2008, Geddes *et al.* 2009)。但有皮膚紅疹、乃至史蒂文生氏強生症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS)、以及表性表皮壞死溶解(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)之副作用，應由低劑量開始，使用藥物前，應先與病患溝通可能發生的不良反應，並需於治療期間詳細監測。
3. Valproate (B-1):在研究證據等級為 B，但考量為長期廣泛使用藥物且已通過台灣藥政處雙極性疾患治療的適應症，提昇其建議級數至 1。但 valproate 有體重增加、落髮及致畸胎(Shallcross *et al.* 2011, Tomson *et al.* 2011)、增加多囊性卵巢的風險(Genton *et al.* 2001, Joffe *et al.* 2001, McIntyre *et al.* 2003)(McIntyre *et al.* 2003;Joffe *et al.* 2001;Genton *et al.* 2001)。
4. Lithium(D-2):國際研究對於鬱期的療效研究結果並不一致，藥物濃度 0.8-1.3 mg/l 之研究證據等級為 D(Young *et al.* 2010, Zornberg & Pope 1993)。台灣患者所需濃度或許較低，但尚無本土研究。因在台灣為長期廣泛使用藥物且已通過藥政處雙極性疾患治療適應症，在綜

合考量下將其建議級數調整為 2。

5. Olanzapine(B-3):研究證據等級為 B，主要來自於 Olanzapine + Fluoxetine 的兩項研究 (Brown *et al.* 2006, Tohen *et al.* 2003)，因此在直接推論單一使用 Fluoxetine 於雙極性疾患鬱期時之療效仍不確定，及考量體重增加及代謝症候群風險，建議級數為 3。
6. Carbamazepine(D-5):雖在治療雙極性疾患上有其效果，但在鬱期發作上的證據強度仍不足(Zhang *et al.* 2007)，證據等級為 D，建議級數為 5。

鬱期併用(combination/augmentation)或輔助(adjunctive/add-on)療法

1. Valproate + Lithium(B-2): 併用 Valproate 與 Lithium 是許多指南中併用療法中的一線選擇，能增加單一療法時的抗憂鬱療效。但要小心合併時可能副作用增加的可能性(特別是中樞副作用與皮膚方面副作用)。
2. Lithium + Lamotrigine(B-2): 研究分析顯示，Lamotrigine 單一療法對嚴重憂鬱的鬱期患者有療效，對於沒有反應或是部分反應的患者，Lamotrigine 與 Lithium 併用治療亦是有效的治療方式，其證據強度為 B，建議等級為 2。
3. Valproate + Lamotrigine (C1-2):亦是許多指南中併用療法中的一線選擇，能增加單一療法時的抗憂鬱療效。但要小心合併時可能副作用增加的可能性(特別是中樞副作用與皮膚方面副作用)。
4. Olanzapine + Fluoxetine (B-3):雖然抗憂鬱劑常用於雙極性疾患鬱期的治療，但抗憂鬱劑單一藥物治療雙極性疾患鬱期急性發作的研究大多受試者樣本數都很小，而且都只是短期的追蹤，目前最有證據支持的為 Fluoxetine，但是以 Olanzapine-Fluoxetine 合併使用跟 Olanzapine 來做比較(Brown *et al.* 2006, Tohen *et al.* 2003)，其研究證據強度為 B，但須考量體重增加及代謝症候群風險，建議等級為 3。此外過去的綜合分析(meta-analysis)結果指出雖抗憂鬱劑的使用對雙極性疾患鬱期可能是有幫助的，但長期使用卻要小心有增加躁期轉換的危險(Hirschfeld *et al.* 2005)。
5. Quetiapine + SSRI(C1-3): 有研究顯示 Quetiapine 合併 SSRI 之療效，但其療效是否優於 quetiapine 單一療法仍需更多研究證明。
6. Lithium (or Valproate) + Fluoxetine/Sertraline/Paroxetine/Bupropion (C3-3): 有證據證實抗憂鬱劑與 Lithium(或 Valproate)併用療法有顯著降低憂鬱症狀的效

果，但因為研究結果不一致，其研究證據強度在 WFSBP 指南上是列為 D(Goldberg *et al.* 2007, Sachs *et al.* 2007b)。但因為在台灣抗憂鬱劑廣泛使用於雙極性疾患鬱期的治療，將其證據類別列為 C3，且提昇其建議級數為 3。然而有研究指出併用抗憂鬱劑使用三個月後可能會提高躁期發作的機會，由於抗憂鬱劑在雙極性疾患鬱期目前相關的研究較少，因此後續值得追蹤觀察。

7. Modafinil + ongoing treatment(B-4):雖然證據還不是很充分(Calabrese *et al.* 2010)，但 Modafinil 輔助療法(adjunctive/add-on)可被列入考慮，例如：輔助 Modafinil 可以得到憂鬱症狀的緩解，但高劑量時可能會引起嚴重皮膚不良反應，需要特別留意(Frye *et al.* 2007, Nasr *et al.* 2006)。
8. Pramipexole + ongoing treatment(B-4): 雖然證據還不是很充分(Gupta *et al.* 2006, Sporn *et al.* 2000, Zarate *et al.* 2004)，但 Pramipexole 輔助療法(adjunctive/add-on)可被列入考慮。
9. Lithium (or Valproate) + Venlafaxine/L-Thyroxine/Topiramate(C1-4): 除了抗憂鬱劑外，亦有研究結果支持 Venlafaxine、L-Thyroxine 或是 Topiramate 併用 Lithium(或 Valproate)的療效，但須小心轉換為躁症之危險。
10. Lithium (or Valproate) + Sulpiride(C1-4):過去只有一篇雙盲控制的小型研究(Bocchetta *et al.* 1993)，其比較 Sulpiride 與 Amitriptyline 於使用 Lithium 維持治療下鬱症復發的雙極性疾患病人，發現 Sulpiride 的抗憂鬱效果不亞於 Amitriptyline，且 Sulpiride 的抗憂鬱療效來得更快(於第一個星期就有顯療效)，且少了 Amitriptyline 的 anti-cholinergic 副作用。台灣健保資料庫顯示 Sulpiride 被廣泛應用雙極性鬱期的治療，在藥品價格及療效的雙重考量下，典型抗精神病藥 Sulpiride 的建議級數被提昇為 4，但仍要小心錐體外症候群或遲發性運動異常出現的可能性。

鬱期神經刺激術(Neurostimulation)

1. ECT + ongoing treatment(C1-4): 對於藥物合併治療仍無效的個案，特別是有強烈自殺傾向的雙極性疾患鬱期發作的患者，電痙治療(Electroconvulsive therapy, ECT)仍是相當有效的治療方式(Kessler *et al.* 2010)，證據等級 C1，建議級數 4。
3. rTMS + ongoing treatment(C1-4): 重覆透顱磁刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)，在難治型憂鬱症的療效已得到證實，但過去多是針對單極性憂鬱症、而少有特別針對雙極性疾患鬱期的研究。過去在國人難治型憂鬱症的 rTMS 研究中，無論

是雙極性疾患鬱期或是單極性憂鬱症同樣的都對 rTMS 的輔助治療有效果(Su *et al.* 2005)，因此雖大型的研究仍缺乏，我們將其證據強度列為 C1，建議級數歸於 4。需注意輕躁轉換風險。

(三). 雙極性疾患維持期治療

維持(maintenance)與預防性(prophylactic)治療主要是預防有新的發作。維持治療期(maintenance phase of treatment)乃定義為急性發作後的第6月到12個月。而若小於6個月則視為繼續治療(continuation treatment) (Goodwin FK and Jamison KR: Manic-Depressive Illness, 2nd ed: Bipolar disorders and recurrent depression. 2007; p797)。

維持治療的適應症：

目前共識未充分。以北美洲精神醫學界的標準最輕，認為自第一次躁症發作即需要開始。多數的歐洲指引認為需直到第二次躁症或鬱症發作，且兩次發作的間隔時間縮短或者小於3年內。依照WFSBP參考荷蘭的指引 (Grunze *et al.* 2004)，提出通常考慮以下三條件：

1)躁或鬱發病次數、2)嚴重度、3)一級血親有雙相症之的家族疾病史。

以下條件者均需要長期治療

- 1．第一次發病且症狀嚴重又有家族史者，須慎重考慮開始維持治療；
- 2．第二次發作若有家族史或者嚴重的發作；
- 3．第三次發作。

維持(maintenance)/預防性(prophylactic)治療需多久：

雖雙極症在一生中都可能復發，但維持治療的時間要多久，目前國際間並沒有共識 (Swann 2005)，然而長期服用未必是終生服用，仍以個案的復發頻率考量，如果可以達到2至3年則方可以評估維持治療的效果。此乃有鑑於雙極症的自然病程中，復發頻率約16-18個月，因此預防性治療 (prophylactic treatment)若僅6-12個月，則無法判斷是否可以中斷 (Goodwin FK and Jamison KR: Manic-Depressive Illness, 2nd Ed: Bipolar disorders and recurrent depression. 2007; p799-801)。

	藥物或治療	證據類別	台灣專家共識建議級數	台灣衛生署適應症	建議劑量 (範圍僅供參考，仍需依照患者反應做調整)
維持期單一療法(Monotherapy)					
1	Lithium	A	1	V	600—1200 mg (serum level 0.6–1.2 mg/l)
2	Valproic acid	A	1	V	Serum level 50-100 mg/l

3	Lamotrigine	A	1	V	50-200 mg
4	Olanzapine	A	2	V	5-20 mg
5	Quetiapine	A	2		300-600 mg
6	Risperidone LAI	A	2		25mg-37.5mg/q2week
7	Aripiprazole	A	2		15—30 mg
8	Carbamazepine	B	1	V	600—1200 mg (serum level 4-15 mg/l)
維持期併用(combination/augmentation)或輔助(adjunctive/add-on)療法					
1	Lithium or valproic acid +Quetiapine	A	1	V	
2	Lithium + Divalproex	B	1	V	
3	Lithium + Carbamazepine	B	1	V	
4	Lithium or valproic acid+Risperidone LAI	A	2	V	
5	Lithium or valproic acid + ziprasideone	A	2	V	
6	Lithium + Olanzapine	B	2		
7	Lithium + Risperidone	B	2		
8	Lithium + Lamotrigine	B	2		
9	Olanzapine + Fluoxetine	B	3		
10	Adjunctive Clozapine	C1	3		
11	Adjunctive Topiramate	D	4		
12	Adjunctive Oxcarbazepine	D	4		
13	Adjunctive Gabapentin	D	4		
14	Adjunctive ECT	F	4		

維持期單一療法(Monotherapy)

1. Lithium (A-1): 在預防情緒症狀復發上顯著優於安慰劑，降低了躁症復發，但是因為不良反應而停藥的患者是 divalproex 與 lamotrigine 兩倍。
2. Valproic acid (A-1): 在預防情緒症狀復發上顯著優於安慰劑，降低了躁症、鬱症復發，預防躁症及鬱症，應注意體重增加、代謝症候群副作用及致畸胎(Shallcross *et al.* 2011, Tomson *et al.* 2011)及增加多囊性卵巢的風險(Genton *et al.* 2001, Isojarvi *et al.* 1993, Joffe *et al.* 2001, McIntyre *et al.* 2003)。並未取得美國 FDA 預防復發之適應症。
3. Lamotrigine (A-1): 在預防情緒症狀復發上顯著優於安慰劑，對鬱症預防較有效。但有皮膚紅疹、乃至史蒂文生氏強生症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS)、以及表性表皮壞死溶解(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)之副作用，應由低劑量開始，使用藥物前，應先與病患溝通可能發生的不良反應，並需於治療期間詳細監測。
4. Olanzapine (A-2): 在預防情緒症狀復發上顯著優於安慰劑，預防躁症較 lithium 可能更有效，但應注意體重增加及代謝症候群副作用。
5. Quetiapine (A-2): 多項研究證實 quetiapine 單一療法或合併 lithium/divalproex 作為維持療法的用藥優於安慰劑降低復發率，能維持憂鬱症狀的緩解效果達到 26-52 周(Supes *et al.* 2007, Vieta *et al.* 2008b)。quetiapine 可能比 lithium 有較佳預防鬱症。但應注意體重增加及代謝症候群副作用。FDA 有適應症，但在台灣尚未取得適應症。
6. Risperidone 長效注射(long-acting injection Risperidone, RLAI)(A-2):研究支持較安慰劑有更低的症狀復發率(Fagiolini *et al.* 2010)。可能對躁症預防較有效，服藥遵從性不佳者可考慮。台灣之適應症為可合併鋰鹽及 valproate 以預防快速循環型雙極性疾患(rapid cycling bipolar disorder)之復發。
7. Aripiprazole(A-2):被證實能預防躁症復發，但是鬱症的部分沒有明顯改變(Keck *et al.* 2007, Keck *et al.* 2006)。FDA 有適應症，台灣尚未取得適應症。
8. Carbamazepine(B-1): 預防復發之研究證據等級為 B (Vasudev *et al.* 2008, Vieta *et al.* 2008a, Weisler *et al.* 2006)。台灣健保已建議作 HLA-B-1502 測試，可減少史蒂文生氏強生症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS) (An *et al.* 2010, Chung *et al.* 2004, Ferrell & McLeod 2008, Hu *et al.* 2011, Zhang *et al.* 2011)。且

體重增加之副作用較其他藥物少，長期使用時安全性較佳，故調整推薦等級為 1。

維持期併用(combination/augmentation)或輔助(adjunctive/add-on)療法

1. Lithium or valproic acid +Quetiapine (A-1): 合併療法可能比 lithium monotherapy 有更佳預防躁症或鬱症復發，但 應注意體重增加及代謝 症候群副作用。
2. Lithium + Divalproex (B-1): 証據類別屬於 B，但為臨床常用治療。
3. Lithium + Carbamazepine (B-1): 証據類別屬於 B，但為臨床常用治療。
4. Lithium or valproic acid+Risperidone LAI(A-2)：研究支持較安慰劑有更低的症狀復發率(Fagiolini *et al.* 2010)。可能對躁症預防較有效，服藥遵從性不佳者可考慮。台灣之適應症為可合併鋰鹽及 valproate 以預防快速循環型雙極性疾患(rapid cycling bipolar disorder)之復發。
5. Lithium or valproic acid + ziprasidone (A-2)：Ziprasidone 輔助療法也被證實其病患的緩解期較安慰劑組的患者長，需要藥物再治療的比例也較低，證據等級為 A(Bowden *et al.* 2010)，但台灣尚未取得適應症。
6. Lithium + Olanzapine (B-2): 研究顯示可減少復發，但需注意體重代謝症候群及相關副作用。
7. Lithium + Risperidone (B-2): 研究顯示可減少復發，但需注意體重代謝症候群及相關副作用。
8. Lithium + Lamotrigine (B-2): 研究顯示可減少復發，但需注意皮膚過敏反應及體重增加副作用。
9. Olanzapine + Fluoxetine (B-3): 研究顯示可減少復發(Sanger *et al.* 2001)，但需注意體重代謝症候群及相關副作用。
10. adjunctive Clozapine (C1-3):以 clozapine 進行雙極性疾患維持期的治療，無論單一療法或併用療法，迄今並無雙盲隨機分配之臨床試驗。在單一治療 (monotherapy)研究，對 17 位病患進行 16 個月臨床治療觀察，在再入院率與 CGI-I 兩項指標上都有明顯改善 (Zarate *et al.* 1995a, Zarate *et al.* 1995b)。在併用療法部份

(combined therapy) 研究顯示合併使用 clozapine 與 aripiprazole 或其他藥物，可減少復發(Benedetti *et al.* 2010, Chang *et al.* 2006)。adjunctive Clozapine 證據類別均屬於 C1 級，但需注意體重代謝症候群及相關副作用。

11. adjunctive Topiramate (D-4): 研究結果不一致，證據類別屬於 D，但可能能有減輕體重之效果。
12. adjunctive Oxcarbazepine (D-4): 有研究指出 oxcarbazepine 輔助療法比 lithium 有較低的症狀復發趨勢，但統計結果未達顯著差異，雖然 oxcarbazepine 輔助療法同時具有較少的憂鬱發作以及作用率，但樣本數過低，證據類別屬於 D。
13. adjunctive Gabapentin (D-4): 研究結果不一致，證據類別屬 D。
14. adjunctive ECT (F-4): 以電氣痙攣治療 (electroconvulsive therapy) 進行雙極性疾患維持期的治療，無論單一療法或併用療法，迄今並無雙盲隨機分配或開放性臨床研究，證據類均屬於 F，臨床上使用於對其他治療效果反應不佳者。

雙極性疾患維持期治療中 antidepressants 的角色

1. Antidepressants 在雙極性疾患維持期的角色仍未有定論。研究顯示臨床上有一半以上的雙極性病患在維持期有使用 Antidepressants，其中 50% 的病患殘存或前驅的憂鬱症狀(Arvilommi *et al.* 2010)。
2. Antidepressants 在雙極性疾患維持期的療效及轉化(switch)為躁症的風險上，研究結果分歧。僅少數認為可延長緩解期 (remission)。大多數研究認為 Antidepressants monotherapy 療效有限且會提高轉化為躁症的風險，僅可做為加上情緒穩定劑 (mood stabilizer) 的輔助(adjunctive/add-on)療法時使用(Ghaemi *et al.* 2008, Sachs & Thase 2000)。
3. Antidepressants 在雙極性疾患維持期的使用，在 bipolar disorder II 較適合，在 bipolar disorder I 則弊多於利，主要緣於效果有限及轉化(switch)為躁症的風險較高。(14% in bipolar disorder I vs 7% in bipolar disorder II)(Amsterdam & Shults 2009)。
4. Antidepressants 中 TCA 與 SNRI 轉化躁症的風險更高，應避免使用(Ghaemi *et al.* 2008, Post *et al.* 2006)。

如何停止用藥？

可分長期用藥與急性期後之停藥

長期用藥之停藥：由於長期服藥未必能完全避免復發或者消除殘餘症狀，反之即使已經緩解數年，停藥也有可能復發；因為這種不確定性，停止用藥必須與個案充分討論。

對於症狀已完全緩解(full remission)達 18 個月以上，或尚未符合需長期用藥之個案，若欲停止用藥有下列幾項原則：

1. 國際間尚無充分的證據，來制定停藥的最安全方式(Grunze *et al.* 2004)。
2. 停止服藥並非即停止接受醫療，尚需臨床追蹤或非藥物之心理治療(Goodwin 2009)。
3. 藥絕對不能驟然停藥，否則容易復發(Goodwin 2009)。
4. 停情緒穩定劑，含 Lithium, Valproate, Lamotrigine, Carbamazepine 均要以逐漸減量方式，至少 2~4 週以上的減藥期始完全停用，即使改換成其他情緒穩定劑時，換藥原則亦然(NICE 2006)。除非緊急醫療必要或藥物中毒，突然停鋰鹽，在第一型雙極症個案約有 50%個案會在 12 週內復發，因此停止鋰鹽的過程最好能超過 3 個月，尤其曾有躁症復發史的個案 (Goodwin 2009, O'Dowd 2006):
<http://publications.nice.org.uk/bipolar-disorder-cg38>。
5. 雙極症鬱期緩解後，停止抗憂鬱劑亦以逐漸減量 4 週以上才停止為宜 (Goodwin 2009)。

合併心理社會介入，可以提高療效

維持治療期間，非藥物的心理社會層面介入，也攸關治療的成功與否。成功的心理層面介入主要須達成下列幾個目的：認識雙極症且了解其對自己可能的影響(psychoeducation)、可以自我察覺復發 (self monitoring)、可以規劃控制自己的行動(self-regulation)、增加與醫療的配合度 (adherence to medicines) (Goodwin 2009)。

非藥物治療常用於雙極症患者，有團體心理治療、認知行為治療、家庭焦點治療 (Family-focused therapy)、人際與社會節奏治療 (Interpersonal and social rhythm therapy)，其中以長期的衛教型團體治療，最符合人力成本與效益，也可以透過團體達到前面揭示的四個目的。團體或個別治療也均有降低復發以及增進服藥配合度的效果。(英國、加拿大、WFSBP 的 guideline、Goodwin FK)。

Treatment of Bipolar Disorder in Women

懷孕是女性復發的危險期

- 回溯性報告大多指出復發的機率高達 45%-52%，但也有研究指出，懷孕對於某些特定族群可能具有"保護"作用，2 個前瞻性研究中，整體來說復發機率非常高(>70%)

規劃懷孕

- 對所有育齡婦女均應詢問了解其想法，並提供專業諮詢
- 紀錄目前避孕的方法
- 事先討論懷孕期間使用藥物的風險
- 詢問懷孕計劃
- 強調需要孕前諮詢
- 評估個案之支持系統，穩健之環境是相當重要的
- 避孕並討論口服避孕藥的效用
- 目前口服避孕藥與 divalproex, lithium, gabapentin 或非典型抗精神病藥物的交互作用未知
- 孕前諮詢
- 提供懷孕前至少三個月的產前諮商（全程尤佳），返診就醫，觀察情緒變化
- 討論妊娠期間的藥物、胎兒、母親復發及基因遺傳的危險性
- 制定管理及治療計畫，包括妊娠期間及產後復發的治療，並了解個案是否一定要親餵母乳，提供藥物與哺乳之目前雖有限但重要之資訊
- 懷孕前應考慮：傳統抗精神病藥和 risperidone 等會增加泌乳素，並可能降低生育力
- 在計畫懷孕前和第一孕期時，穩定的病人可能可以停止一個或更多的藥物
評估懷孕前藥物減量，至少超過 3-6 個月慢慢減藥為佳；如果藥物是必須的，使用最小有效劑量、單一藥物治療，如果可能的話，評估病人的復發風險和避免孕期用藥，尤其是在懷孕前三個月，期望致畸風險最小化，建議每日服用 5 毫克葉酸。
- 與個案之婦產科醫師密切合作及連繫，了解胎兒成長狀況與母親自我照顧功能
- 避免睡眠剝奪(sleep deprivation)，孕期有足夠之休息與睡眠，尤其是產後足夠之睡眠，降低任何可能促使發作之可能。

其他應注意事項

1. Valproate & Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
在 STEP-BD 研究中，服用 valproate 的 86 位生育期女性當中，在一年內 9 位出現 PCOS 的症狀，相比於服用其他抗癲癇藥物或 Lithium 的 144 位中 2 位出現，比例上顯著較高。
2. Prolactin-Elevating Antipsychotic：以 risperidone 最為顯著。需

要注意 hyperprolactinemia。

3. Carbamazepine, topiramate 和 oxcarbazepine 會降低口服避孕藥的效果
4. 口服避孕藥會降低 lamotrigine 的血中濃度達 50%，而且 lamotrigine 可能會降低避孕藥效果

Pregnancy & Postpartum

Recommendations: Valproate 不該在懷孕期間使用。除此之外，盡量在計畫懷孕前逐步調降藥量至停藥，至少在妊娠的前三個月不服用藥物，在生產之後再重新使用。

1. Lithium: 會稍微增加胎兒產生心血管畸形的可能性。如必須在懷孕及哺乳期間使用，需要密切追蹤觀察。
2. Valproate: 具有致畸胎性是目前的共識。
3. Carbamazepine/Oxcarbazepine: Carbamazepine 也被認為具有致畸胎性。
4. Lamotrigine: 用藥相對較安全的選擇。
5. First Generation Antipsychotics: 目前在三類藥物中最安全的選擇。
6. Second Generation Antipsychotics: 資料有限，目前看起來大致上安全。
7. ECT: 在妊娠期間治療症狀嚴重的病患比多重用藥好。

TABLE 1. Classification of the risks of psychotropic medications during gestation and the postpartum period.

	Risk class during gestation ¹	Risk class during breastfeeding ²
Lithium	D	L4
Valproate	D	L2
Carbamazepine	D	L2
Lamotrigine	C	L3
Haloperidol	C	L2
Carbamazepine	C	L3
Zuclopenthixol	C	L3
Clozapine	B	L3
Olanzapine	C	L2
Quetiapine	C	L2
Risperidone	C	L3
Aripiprazole	C	L3
Ziprasidone	C	L4

¹Pharmaceutical pregnancy categories determined by the US Food and Drug Administration (FDA):

A: No risk has been observed in controlled studies; B: there is no evidence of risk; C: risk hasn't been excluded; D: there is evidence for risk; X: contraindicated in pregnancy.

²Risk classification for breastfeeding: L1: Safest; L2: safer; L3: moderately safe; L4: possibly hazardous; L5: contraindicated (Hale 2008).

References: (Freeman *et al.* 2002, Newport *et al.* 2008, Viguera *et al.* 2007, Yatham *et al.* 2005)

台灣雙極性疾患治療共識主持人：蘇東平。 規劃總整：白雅美

台灣雙極性治療共識專家

- Mania phase: 陳益乾(組長)、陳映雪、周勵志、林為文、歐陽文貞、蔡長哲、陳坤波、杜培基、林清華、盧孟良、葉宗烈、藍先元、蕭正誠
- Depression phase: 蘇東平(組長)、沈武典、賴德仁、邱南英、劉珣瑛、陳志根、陸悌、顏永杰、楊聰財、李正達、劉嘉逸、毛衛中、顏正芳、曾美智
- Maintenance phase: 張景瑞(組長)、蔡尚穎、李朝雄、黃條來、謝明鴻、白雅美、陳正生、陳紹祖、詹佳真、蕭美君、張尚文、劉英杰、楊延光、藍祚鴻
- 維持治療的適應症、治療時間及藥物劑量調整: 蔡尚穎
- 雙極性疾患維持期治療中 antidepressants 的角色: 張尚文
- Treatment of Bipolar Disorder in Women: 蕭美君

References

- Amann B, Sterr A, Mergl R, Dittmann S, Seemuller F, Dobmeier M, Orth M, Schaefer M & Grunze H (2005): Zotepine loading in acute and severely manic patients: a pilot study. *Bipolar.Disord.* **7**, 471-476.
- Amsterdam JD & Shults J (2009): Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with Bipolar II major depressive episode? *J.Affect.Disord.* **115**, 234-240.
- An DM, Wu XT, Hu FY, Yan B, Stefan H & Zhou D (2010): Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population. *Epilepsy Res.* **92**, 226-230.
- Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Valtonen HM & Isometsa E (2010): Maintenance treatment received by patients with bipolar I and II disorders--a naturalistic prospective study. *J.Affect.Disord.* **121**, 116-126.
- Benedetti A, Di Paolo A, Lastella M, Casamassima F, Candiracci C, Litta A, Ciofi L, Danesi R, Lattanzi L, Del Tacca M & Cassano GB (2010): Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin.Pract.Epidemiol.Ment.Health* **6**, 30-35.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B & Hough DW (2011): Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J.Affect.Disord.* **129**, 252-260.
- Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P & Hough D (2010): Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: A randomized, double-blind, dose-response study. *J.Affect.Disord.*
- Bih SH, Chien IC, Chou YJ, Lin CH, Lee CH & Chou P (2008): The treated prevalence and incidence of bipolar disorder among national health insurance enrollees in Taiwan, 1996-2003. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.* **43**, 860-865.
- Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M & Del Zompo M (1993): A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand* **88**, 434-439.
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M & Svensson K (2005): A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J.Clin.Psychiatry* **66**, 111-121.
- Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP & Versavel M (2010): Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J.Clin.Psychiatry* **71**, 130-137.
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Jr., Deldar A, Adams DH, Tohen M & Williamson DJ (2006): A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J.Clin.Psychiatry* **67**, 1025-1033.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E & Rudd GD (1999): A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine

- monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J.Clin.Psychiatry* **60**, 79-88.
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET & Leadbetter RA (2008): Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar.Disord.* **10**, 323-333.
- Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E & Mullen J (2005): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am.J.Psychiatry* **162**, 1351-1360.
- Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R & Frye MA (2010): 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* **71**, 1363-1370.
- Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA & Meltzer HY (1996): Clozapine for treatment-refractory mania. *Am.J.Psychiatry* **153**, 759-764.
- Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J & de Lima MS (2009): Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum.Psychopharmacol.* **24**, 19-28.
- Chan HY, Jou SH, Juang YY, Chang CJ, Chen JJ, Chen CH & Chiu NY (2010): A single-blind, comparative study of zotepine versus haloperidol in combination with a mood stabilizer for patients with moderate-to-severe mania. *Psychiatry Clin.Neurosci.* **64**, 162-169.
- Chang JS, Ha KS, Young LK, Sik KY & Min AY (2006): The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J.Clin.Psychiatry* **67**, 461-467.
- Chien IC, Chou YJ, Lin CH, Bih SH & Chou P (2004): Prevalence of psychiatric disorders among National Health Insurance enrollees in Taiwan. *Psychiatr.Serv.* **55**, 691-697.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY & Chen YT (2004): Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* **428**, 486.
- Cipriani A, Rendell JM & Geddes JR (2006): Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* **3**, CD004362.
- DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E & Strakowski SM (2006): A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **45**, 305-313.
- Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL & Strakowski SM (2002): A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* **41**, 1216-1223.
- Dong X, Leppik IE, White J & Rarick J (2005): Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* **65**, 1976-1978.

- Dubovsky SL & Dubovsky AN (2011): Ziprasidone for maintenance treatment of bipolar I disorder in adults. *Expert.Opin.Pharmacother.* **12**, 817-824.
- Fagiolini A, Casamassima F, Mostacciuolo W, Forgione R, Goracci A & Goldstein BI (2010): Risperidone long-acting injection as monotherapy and adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Expert.Opin.Pharmacother.* **11**, 1727-1740.
- Ferrell PB, Jr. & McLeod HL (2008): Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics.* **9**, 1543-1546.
- Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R & Keck PE, Jr. (2002): The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* **63**, 284-287.
- Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Walden J, Leverich GS, Altshuler LL, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J & Post RM (2007): A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am.J.Psychiatry* **164**, 1242-1249.
- Geddes JR, Calabrese JR & Goodwin GM (2009): Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br.J.Psychiatry* **194**, 4-9.
- Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, Pedersen B, Salas-Puig X & Sauer MV (2001): On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* **42**, 295-304.
- Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA & Baldessarini RJ (2008): Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr.Scand.* **118**, 347-356.
- Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS & Thase ME (2007): Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am.J.Psychiatry* **164**, 1348-1355.
- Goodwin GM (2009): Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J.Psychopharmacol.* **23**, 346-388.
- Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C, Jr., Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO & Schatzberg AF (2000): Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am.J.Psychiatry* **157**, 982-986.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C & Moller HJ (2004): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J.Biol.Psychiatry* **5**, 120-135.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ & Kasper S (2009): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J.Biol.Psychiatry* **10**, 85-116.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ & Kasper S (2010): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry

- (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J.Biol.Psychiatry* **11**, 81-109.
- Gupta S, Vincent JL & Frank B (2006): Pramipexole: augmentation in the treatment of depressive symptoms. *CNS Spectr* **11**, 172-175.
- Harada T & Otsuki S (1986): Antimanic effect of zotepine. *Clin.Ther.* **8**, 406-414.
- Hirschfeld RM, Fochtmann LJ & McIntyre JS (2005): Antidepressants for bipolar depression. *Am.J.Psychiatry* **162**, 1546-1547.
- Hu FY, Wu XT, An DM, Yan B, Stefan H & Zhou D (2011): Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population. *Seizure.* **20**, 160-162.
- Huang KL, Su TP, Chen TJ, Chou YH & Bai YM (2009): Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin.Neurosci.* **63**, 401-409.
- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT & Myllyla VV (1993): Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N.Engl.J.Med.* **329**, 1383-1388.
- Joffe H, Taylor AE & Hall JE (2001): Polycystic ovarian syndrome--relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J.Clin.Endocrinol.Metab* **86**, 2946-2949.
- Kakkar AK, Rehan HS, Unni KE, Gupta NK, Chopra D & Kataria D (2009): Comparative efficacy and safety of oxcarbazepine versus divalproex sodium in the treatment of acute mania: a pilot study. *Eur.Psychiatry* **24**, 178-182.
- Kaptsan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH & Grisaru N (2003): Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar.Disord.* **5**, 36-39.
- Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN & Sanchez R (2007): Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J.Clin.Psychiatry* **68**, 1480-1491.
- Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN & Sanchez R (2006): A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J.Clin.Psychiatry* **67**, 626-637.
- Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A & Ingenito G (2003): A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am.J.Psychiatry* **160**, 1651-1658.
- Kessler U, Vaaler AE, Schoyen H, Oedegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA, Malt UF & Morken G (2010): The study protocol of the Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder. *BMC.Psychiatry* **10**, 16.
- Ketter TA, Jones M & Paulsson B (2007): Rates of remission/euthymia with quetiapine monotherapy compared with placebo in patients with acute mania. *J.Affect.Disord.* **100 Suppl 1**, S45-S53.

- Khazaal Y, Tapparel S, Chatton A, Rothen S, Preisig M & Zullino D (2007): Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* **31**, 727-730.
- Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ & Meltzer HY (1994): Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J.Clin.Psychiatry* **55 Suppl B**, 91-93.
- Klein DF (1967): Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Arch.Gen.Psychiatry* **16**, 118-126.
- Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, Lai SL, Tseng YL & Chuang YC (2010): Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin.Neuropharmacol.* **33**, 293-296.
- Masi G, Mucci M & Millepiedi S (2002): Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J.Child Adolesc.Psychopharmacol.* **12**, 93-99.
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A & Young AH (2010): A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J.Clin.Psychiatry* **71**, 163-174.
- McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K & Mullen J (2005): Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur.Neuropsychopharmacol.* **15**, 573-585.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Jones M & Paulsson B (2007): Quetiapine in the treatment of acute bipolar mania: efficacy across a broad range of symptoms. *J.Affect.Disord.* **100 Suppl 1**, S5-14.
- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J & Kennedy SH (2003): Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar.Disord.* **5**, 28-35.
- Mukherjee S, Sackeim HA & Schnur DB (1994): Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am.J.Psychiatry* **151**, 169-176.
- Nasr S, Wendt B & Steiner K (2006): Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: a replication study from a large private practice. *J.Affect.Disord.* **95**, 111-114.
- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, Pennell PB & Baldessarini RJ (2008): Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* **10**, 432-436.
- Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, Ming L, Gaohua W, Xinbao Z, Huichun L & Liang S (2008): Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J.Affect.Disord.* **105**, 101-108.
- O'Dowd A (2006): NICE issues new guidance to improve the treatment of bipolar disorder. *BMJ* **333**, 220.
- Owen RT (2006): Extended-release carbamazepine for acute bipolar mania: a review. *Drugs Today (Barc.)* **42**, 283-289.
- Pajonk FG, Schwertner AK & Seelig MA (2006): Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a case series. *J.Psychopharmacol.* **20**, 119-124.

- Perlis RH, Baker RW, Zarate CA, Jr., Brown EB, Schuh LM, Jamal HH & Tohen M (2006): Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J.Clin.Psychiatry* **67**, 1747-1753.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM & Mintz J (2006): Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br.J.Psychiatry* **189**, 124-131.
- Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K & English P (2005): Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J.Clin.Psychopharmacol.* **25**, 301-310.
- Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM & Geddes GR (2006): Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD004043.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L & Iwamoto T (2006): Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J.Psychopharmacol.* **20**, 536-546.
- Sachs GS, Gaulin BD, Gutierrez-Esteinou R, McQuade RD, Pikalov A, III, Pultz JA, Sanchez R, Marcus RN & Crandall DT (2007a): Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline. *J.Clin.Psychiatry* **68**, 1377-1383.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB & Thase ME (2007b): Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N.Engl.J.Med.* **356**, 1711-1722.
- Sachs GS & Thase ME (2000): Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol.Psychiatry* **48**, 573-581.
- Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG & Tohen MF (2001): Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J.Clin.Psychiatry* **62**, 273-281.
- Scherk H, Pajonk FG & Leucht S (2007): Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch.Gen.Psychiatry* **64**, 442-455.
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J & Baker GA (2011): Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* **76**, 383-389.
- Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A & Singh H (1994): Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *Br.J.Psychiatry* **164**, 806-810.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A & Young AH (2007a): Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar.Disord.* **9**, 394-412.

- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ & Taylor D (2007b): Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr.Scand.* **115**, 12-20.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ & Taylor D (2007c): Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar.Disord.* **9**, 551-560.
- Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, Rankin MA, Recht J, Sachs GS, Rosenbaum JF & Fava M (2000): Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* **12**, 137-140.
- Stahl S, Lombardo I, Loebel A & Mandel FS (2010): Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: pooled analysis of two double-blind studies. *J.Affect.Disord.* **122**, 39-45.
- Su TP, Huang CC & Wei IH (2005): Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J.Clin.Psychiatry* **66**, 930-937.
- Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C & Darko D (2010): Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J.Affect.Disord.* **121**, 106-115.
- Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, III & Carlson B (2008a): Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J.Affect.Disord.* **107**, 145-154.
- Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S & Paulsson B (2008b): Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J.Biol.Psychiatry* **9**, 198-211.
- Suppes T, Kelly DI, Keck PE, Jr., McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, Frye MA, Nolen WA, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Kupka RW & Grunze H (2007): Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol* **22**, 376-381.
- Swann AC (2005): Long-term treatment in bipolar disorder. *J.Clin.Psychiatry* **66 Suppl 1**, 7-12.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A & Calabrese JR (2006): Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J.Clin.Psychopharmacol.* **26**, 600-609.
- Thomas P & Vieta E (2008): Amisulpride plus valproate vs haloperidol plus valproate in the treatment of acute mania of bipolar I patients: a multicenter, open-label, randomized, comparative trial. *Neuropsychiatr.Dis.Treat.* **4**, 675-686.
- Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, Wang WV, Oliff HS, Martenyi F, Kryzhanovskaya LA & Greil W (2008): Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br.J.Psychiatry* **192**, 135-143.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S,

- Tollefson GD & Breier A (2003): Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch.Gen.Psychiatry* **60**, 1079-1088.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E & Vajda F (2011): Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* **10**, 609-617.
- Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR & Young AH (2008): Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD005171.
- Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R & Iwamoto T (2005a): Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br.J.Psychiatry* **187**, 235-242.
- Vieta E, Cruz N, Garcia-Campayo J, de Arce R, Manuel CJ, Valles V, Perez-Blanco J, Roca E, Manuel OJ, Morinigo A, Fernandez-Villamor R & Comes M (2008a): 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.* **11**, 445-452.
- Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW & Berwaerts J (2010a): A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar.Disord.* **12**, 230-243.
- Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD & Miceli J (2010b): Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J.Psychopharmacol.* **24**, 547-558.
- Vieta E, Ros S, Goikolea JM, Benabarre A, Popova E, Comes M, Capapey J & Sanchez-Moreno J (2005b): An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. *J.Clin.Psychiatry* **66**, 575-578.
- Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B & Brecher M (2008b): 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* **109**, 251-263.
- Vieta E, T'Joel C, McQuade RD, Carson WH, Jr., Marcus RN, Sanchez R, Owen R & Nameche L (2008c): Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am.J.Psychiatry* **165**, 1316-1325.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, Zurick A & Cohen LS (2007): Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* **164**, 1817-1824; quiz 1923.
- Volpe FM & Tavares A (2004): Manic patients receiving ECT in a Brazilian sample. *J.Affect.Disord.* **79**, 201-208.
- Warrington L, Lombardo I, Loebel A & Ice K (2007): Ziprasidone for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder. *CNS.Drugs* **21**, 835-849.

- Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B & Suppes T (2008): Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J.Clin.Psychiatry* **69**, 769-782.
- Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, Swann A & Kalali A (2006): Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder : pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS.Drugs* **20**, 219-231.
- Weisler RH, Kalali AH & Ketter TA (2004): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J.Clin.Psychiatry* **65**, 478-484.
- Weisler RH, Keck PE, Jr., Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA & Kalali AH (2005): Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.Clin.Psychiatry* **66**, 323-330.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M & Gorman CP (2005): Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* **7 Suppl 3**, 5-69.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K & Kapczinski F (2009): 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 2009. *Bipolar Disord* **11**, 225-255.
- Yatham LN, Paulsson B, Mullen J & Vagero AM (2004): Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J.Clin.Psychopharmacol.* **24**, 599-606.
- Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B & Brecher M (2010): 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* **71**, 150-162.
- Zarate CA, Jr., Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS & Manji HK (2004): Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* **56**, 54-60.
- Zarate CA, Jr., Tohen M & Baldessarini RJ (1995a): Clozapine in severe mood disorders. *J.Clin.Psychiatry* **56**, 411-417.
- Zarate CA, Jr., Tohen M, Banov MD, Weiss MK & Cole JO (1995b): Is clozapine a mood stabilizer? *J.Clin.Psychiatry* **56**, 108-112.
- Zhang Y, Wang J, Zhao LM, Peng W, Shen GQ, Xue L, Zheng XX, He XJ, Gong CY & Miao LY (2011): Strong association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic

epidermal necrolysis in mainland Han Chinese patients.

Eur.J.Clin.Pharmacol.

- Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG, Wang HH, Ma XC, Chen C, Wang W, Guo L, Zhang YH, Yang XB & Yang GD (2007): Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J.Psychiatr.Res.* **41**, 360-369.
- Zornberg GL & Pope HG, Jr. (1993): Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J.Clin.Psychopharmacol.* **13**, 397-408.