

Ειδικό άρθρο

Κλινικά χαρακτηριστικά της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης και η αντιμετώπισή της

Γρηγόριος Ν. Καρακατσούλης,¹ Εύα-Μαρία Τσαπάκη,^{2,3} Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης¹

¹ Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,

² Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη,

³ Ψυχιατρική Κλινική «Άγιος Χαράλαμπος», Ηράκλειο, Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη διπολική διαταραχή. Η διπολική κατάθλιψη, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας, την επαγωγή μικτών καταστάσεων ή/και ταχείας εναλλαγής των φάσεων. Η διάγνωση της διπολικής κατάθλιψης είναι δυνατόν να καθυστερήσει από 8 έως 10 χρόνια. Η αιτία αυτής της καθυστέρησης συνίσταται κυρίως στο γεγονός ότι τόσο τα υπομανιακά όσο και τα μανιακά επεισόδια καθυστερούν να εμφανιστούν στην πορεία της διαταραχής. Κατά συνέπεια είναι αναγκαία η κατά το δυνατόν πιο έγκαιρη διαφορική διάγνωση αυτής της κλινικής οντότητας έναντι της μονοπολικής κατάθλιψης με σκοπό την αποτελεσματικότερη θεραπεία της. Η διαφορική αυτή διάγνωση στηρίζεται σε ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά της διπολικής κατάθλιψης, τα οποία συχνά είναι δύσκολο να ξεχωρίσουν από τα αντίστοιχα της μονοπολικής κατάθλιψης και κατά συνέπεια είναι απαραίτητη η γνώση ειδικών κριτηρίων που τα διαφοροποιούν σε κάποιον βαθμό ποιοτικά ή/και ποσοτικά. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι η ημερήσια διακύμανση της διάθεσης, οι πολλαπλές σωματικές αιτιάσεις, η ψυχοκινητική επιβράδυνση, τα ψυχωτικά στοιχεία (παρρηλητικές ιδέες και αντιληπτικές διαταραχές σύντονες ή μη σύντονες με τη διάθεση), η διαταραχή ορισμένων σωματικών λειτουργιών μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται οι κικκάδιοι ρυθμοί, η σεξουαλική επιθυμία, ο ύπνος και η όρεξη, διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της διπολικής κατάθλιψης βασίζεται στις γνωστές από τη μονοπολική κατάθλιψη επιλογές (όπως είναι η χρήση αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωτικών και ορισμένων αντιεπιληπτικών παραγόντων) και συνδυασμούς τους, ενώ εμπλουτίζεται κατά τα τελευταία χρόνια με νέους φαρμακευτικούς παράγοντες αλλά και μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις. Στους νέους φαρμακευτικούς παράγοντες κυρίαρχη θέση κατέχουν οι ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές και από αυτούς η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε υπο-αναισθητικές δόσεις ερευνάται ιδιαίτερα κατά τα τελευταία χρόνια. Στις μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβάνονται μέθοδοι όπως είναι η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), η στέρηση ύπνου και η φωτοθεραπεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διπολική κατάθλιψη, κλινική εικόνα, διαφορική διάγνωση, φαρμακευτική θεραπεία, μη φαρμακευτικές θεραπείες.

Εισαγωγή

Το φάσμα των διπολικών διαταραχών αποτελείται από σχετικά συχνές και σοβαρές ψυχικές διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από σημαντική νοσηρότητα αλλά και θνησιμότητα.¹ Συγκεκριμένα, η διπολική διαταραχή (ΔΔ) προσβάλλει περίπου 45 εκατομμύρια άτομα παγκο-

σμίως.² Από πολλών ετών γίνονται προσπάθειες ακριβούς περιγραφής των νοσολογικών οντοτήτων αυτού του φάσματος με σκοπό την ακριβή ταξινόμηση και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Στο πλαίσιο αυτό η διάκριση της φύσης των καταθλιπτικών επεισοδίων αποτελεί την κυριότερη πρόκληση. Ενώ

ένα μανιακό επεισόδιο επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση της ΔΔ, αντιθέτως τα καταθλιπτικά επεισόδια απαιτούν τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μονοπολικής ή διπολικής κατάθλιψης (ΔΚ).³

Τα περισσότερα ταξινομικά συστήματα κατατάσσουν την κατάθλιψη ως ενιαίο σύνδρομο διαχωρίζοντας απλώς τη βιολογική έναντι της ψυχογενούς αιτιοπαθογένειας χωρίς να προτείνουν σαφώς διατυπωμένα κριτήρια διπολικής ή μονοπολικής κατάθλιψης. Η κατάθλιψη αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη ΔΔ. Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με καταθλιπτική συμπτωματολογία παρουσιάζει αντοχή στη θεραπεία με τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Επιπλέον, το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρουσιάζει συχνά μία χρονική καθυστέρηση που μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες.^{4,5} Η ΔΚ ειδικότερα, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας, την επαγωγή μικτών καταστάσεων ή/και ταχείας εναλλαγής των φάσεων.⁵ Η επαγωγή ταχείας εναλλαγής των φάσεων είναι συνήθης στους ασθενείς με ΔΔ οι οποίοι λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή, και ο υποκείμενος φαρμακολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.⁶

Τη διαφορική διάγνωση επομένως ευνοούν παρατηρήσεις όπως ότι στο 15% περίπου των ασθενών με ΔΔ της διάθεσης τα καταθλιπτικά επεισόδια εισβάλλουν οξέως⁴ καθώς και ότι ειδικότερα για τις γυναίκες το πρώτο επεισόδιο της διάθεσης σε περίπτωση ΔΔ είναι συνήθως καταθλιπτικό.^{7,8} Επιπλέον τα επεισόδια ΔΚ διακρίνονται από έναν αριθμό σημείων και συμπτωμάτων μεταξύ των οποίων προεξάρχει πέραν της καταθλιπτικής διάθεσης και η ανηδονία.⁹ Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΚ σε σύγκριση με εκείνα της μονοπολικής παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στο PubMed/Medline έως τις 31 Οκτωβρίου 2021 χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους βασικούς όρους: "bipolar depression" [Όροι MeSH] AND "clinical picture" [Όροι MeSH] AND "treatment resistant" [Όλα τα πεδία] AND "differential diagnosis" [Όλα τα πεδία] AND "pharmaceutical therapy" [Όλα τα πεδία] OR "non-pharmaceutical therapies".

Δύο συγγραφείς (ΓΚ και ΕΜΤ) εξέτασαν τα εξαγόμενα άρθρα και αποφάσισαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Τα κριτήρια για την ένταξή τους ήταν τα εξής: Αγγλική γλώσσα· συστηματικές αναθεωρήσεις· ερευνητικό θέμα που αφορά στην κλινική εικόνα της ΔΚ και τις θεραπευτικές της προσεγγίσεις, φαρμακευτικές ή μη· ενήλικοι συμμετέχοντες. Πρωταρχική έκβαση ήταν η περιγραφή της κλινικής συμπτωματολογίας της ΔΚ, η οποία είναι κατά τις πλείστες περιπτώσεις ανθεκτική στη θεραπεία της καθώς και η φαρμακευτική και μη αντιμετώπισή της.

Τα άρθρα που συλλέχθηκαν στη συνέχεια εξετάστηκαν διεξοδικά ως προς το περιεχόμενο, για να επιβεβαιωθεί ότι πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Οι αναφορές στα άρθρα που ανακτήθηκαν σαρώθηκαν για να εντοπιστούν πρόσθετες σχετικές μελέτες. Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε άρθρο: Η κλινική εικόνα της ανθεκτικής στη θεραπεία ΔΚ και η αποτελεσματική θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Τυχόν ασυμφωνίες σχετικά με τη συμπερίληψη άρθρων και την εξαγωγή δεδομένων επιλύθηκαν με συζήτηση μεταξύ όλων των συγγραφέων.

Η κλινική εικόνα της διπολικής κατάθλιψης

Γενική συμπτωματολογία και διαφορική διάγνωση της ΔΚ

Η συμπτωματολογία της ΔΚ είναι επίμονη και διαρκής (με εξαίρεση τις ηπιότερες περιπτώσεις κατά τις οποίες διακυμαίνεται ακόμη κι εντός του 24ώρου – τυπικά το

Πίνακας 1. Σύγκριση κλινικών χαρακτηριστικών της διπολικής και της μονοπολικής κατάθλιψης.

Διπολική κατάθλιψη	Μονοπολική Κατάθλιψη
Συνήθως: –Έναρξη σε μικρότερη ηλικία –Παρουσία ψυχοκινητικής διέγερσης ή επιβράδυνσης	Συνήθως: –Έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία –Απουσία ψυχοκινητικής διέγερσης
Συνήθως λιγότερο: Άγχος, όρεξη και απώλεια σωματικού βάρους, σωματικές αιτίσεις, αρχική αϋπνία	Συνήθως περισσότερο: Άγχος, όρεξη και απώλεια σωματικού βάρους, σωματικές αιτίσεις, αρχική αϋπνία
Συνήθως περισσότερο: Αίσθημα τάσης, υπερβολικός φόβος, ευερεθιστότητα, τελική αϋπνία, επιλόχεια έναρξη, άτυπα χαρακτηριστικά, υπερυπνία, ψυχωτικά στοιχεία, κατάχρηση ουσιών, ποικιλία συμπτωματολογίας σε διαφορετικά επεισόδια, ευμεταβλητότητα των συμπτωμάτων εντός του ίδιου επεισοδίου, οικογενειακό ιστορικό	Συνήθως λιγότερο: Αίσθημα τάσης, υπερβολικός φόβος, ευερεθιστότητα, τελική αϋπνία, επιλόχεια έναρξη, άτυπα χαρακτηριστικά, υπερυπνία, ψυχωτικά στοιχεία, κατάχρηση ουσιών, ποικιλία συμπτωματολογίας σε διαφορετικά επεισόδια, ευμεταβλητότητα των συμπτωμάτων εντός του ίδιου επεισοδίου, οικογενειακό ιστορικό

Τροποποιημένος κατόπιν αδείας από Fountoulakis KN. Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression²⁹

πρωί ή το απόγευμα). Ταυτόχρονα οι πάσχοντες παρουσιάζουν αδυναμία αναγνώρισης των συναισθημάτων τους και είναι δυνατόν ακόμη και να αδυνατούν να κλάψουν. Σταδιακά ωθούνται στην κοινωνική απόσυρση και στην ανηδονία, η οποία αποτελεί την αδυναμία βίωσης της ευχαρίστησης.¹⁰ Προοδευτικά είναι δυνατόν να ακολουθήσει συμπτωματολογία αποπροσωποποίησης ή/και αποπραγματοποίησης με ψυχωτικού τύπου χροιά ενώ παράλληλα η λειτουργία της κρίσης μπορεί να παρουσιάζει έκπτωση.¹¹

Η διάθεση στο 64–72% των ασθενών με ΔΚ παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση^{12,13} και περίπου στο 60% του ίδιου πληθυσμού αναφέρονται πολλαπλά σωματικά συμπτώματα, όπως προκάρδιο άλγος, κεφαλαλγία, επιγαστραλγία χωρίς να τεκμηριώνεται η διάγνωση αντίστοιχης σωματικής νόσου. Αξιοσημείωτο είναι επίσης και το ποσοστό των ατόμων με ΔΚ που παρουσιάζουν ευερεθιστότητα (περίπου το 75%).¹⁴ Στους ασθενείς εκείνους που παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού ψυχοκινητική επιβράδυνση, παρατηρείται μία άτονη στάση, διαρκής κι επίμονη κόπωση τόσο σωματική όσο και πνευματική, μειωμένη βλεμματική επαφή, αναποφασιστικότητα και ο λόγος τους είναι ποσοτικά μειωμένος. Αρκετές φορές η ψυχοκινητική επιβράδυνση είναι τέτοιου βαθμού, που η κλινική συνέντευξη καθίσταται δύσκολη και η κατάσταση –ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς– μπορεί να απαιτήσει διαφορική διάγνωση από οργανικής αιτιολογίας (ανοϊκόμορφα) σύνδρομα.¹⁵

Στα 3/4 των ασθενών αυτών τόσο η ψυχοκινητική επιβράδυνση όσο και η εύκολη κόπωση αποτελούν την κυρίαρχη συμπτωματολογία και στην πλειονότητά τους είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση της συνύπαρξης τόσο διέγερσης όσο και ψυχοκινητικής επιβράδυνσης.¹⁶ Μέρος της βιβλιογραφίας υποστηρίζει πως αυτή η επιβράδυνση αποτελεί το πυρηνικό κλινικό χαρακτηριστικό της ΔΚ εξαιτίας της σοβαρής έκπτωσης τόσο της σωματικής όσο και της νοητικής λειτουργικότητας που αυτή επιφέρει.¹⁷

Όσον αφορά στο περιεχόμενο της καταθλιπτικής σκέψης, αυτό συνήθως συνίσταται στη λεγόμενη αρνητική τριάδα (αρνητικές δηλαδή εκτιμήσεις για τον εαυτό, τον κόσμο και το μέλλον). Σύμφωνα με τη Γνωσιακή θεωρητική προσέγγιση αυτή η αρνητική τριάδα κατέχει κεντρική θέση στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης. Η διαταραχή της λειτουργίας της σκέψης συμπεριλαμβάνει εν πολλοίς τη χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση, ιδέες απώλειας-αποστέρησης, υποχονδριακού περιεχομένου, πτωχείας, αυτομομφής και παθολογικής ενοχής, καταστροφής, απαισιοδοξίας-απελπισίας, αίσθημα αβοήθητου, παθητικές ιδέες θανάτου ή ακόμη και ανοικτό αυτοκτονικό ιδεασμό, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποκτήσει καθαρά παραληρητικό χαρακτήρα.¹⁸

Έχει υποστηριχτεί ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη που παρουσιάζουν ψυχωτικά στοιχεία, τείνουν συχνότερα στην πορεία της διαταραχής να αποδεικνύονται πάσχοντες από ΔΔ σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αυτού του τύπου τη συμπτωματολογία.¹⁹ Η διαπίστωση αυτή φαίνεται να υποστηρίζεται και στατιστικά.²⁰ Οι παραληρητικές ιδέες συγκεκριμένα, παρατηρούνται στο 12–66% των ασθενών με ΔΚ.^{21–24} Εκτός των προαναφερθέντων (με περιεχόμενο υποχονδριακό, καταστροφής, πτωχείας) παρατηρείται και μία ειδική μορφή παραληρητικών ιδεών με μηδενιστικό περιεχόμενο. Αυτές οι ιδέες σχετίζονται με την απουσία μελών του σώματος και είναι γνωστές με τον όρο «σύνδρομο Cotard» (από το όνομα του Jules Cotard, 1840–1889, ο οποίος τις περιέγραψε πρώτος το 1880). Οι παραληρητικές αυτές ιδέες είναι σύντονες με τη διάθεση ωστόσο δεν είναι απίθανη και η ύπαρξη μη σύντονων ιδεών. Τέτοιες είναι, για παράδειγμα, οι ιδέες δίωξης ή/και επιβουλής, οι οποίες δεν μπορούν να συσχετιστούν με την καταθλιπτική διάθεση.²⁵ Ακόμη, η κατάθλιψη με ψυχωτικά στοιχεία είναι δυνατόν να οδηγήσει τόσο στην αυτοκτονία όσο και στην ετεροκτονία και στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται πως το κίνητρο έχει αλτρουϊστικό χαρακτήρα.

Οι αντιληπτικές διαταραχές (συχνότερα οι ακουστικές ψευδαισθήσεις) είναι δυνατόν να αποτελούν επίσης συνοδά ψυχωτικά συμπτώματα της ΔΚ. Παρατηρούνται πάντως με μικρότερη συχνότητα (8–50%) συγκριτικά με την οξεία μανία.^{22,25,26} Το περιεχόμενό τους είναι δυσάρεστο και απορρέει από τον παραληρητικό ιδεασμό. Είναι δυνατόν να είναι κι αυτές σύντονες (κατηγορητικού ή υποτιμητικού χαρακτήρα) ή μη σύντονες με τη διάθεση (όπως για παράδειγμα, δύο φωνές που συζητούν για θέμα που δεν σχετίζεται με τον ασθενή).²²

Η πιο καταστροφική συνέπεια της κατάθλιψης οποιασδήποτε φύσης, είναι σαφώς η αυτοκτονία.²⁷ Ο αυτοκτονικός ιδεασμός συχνά μπορεί να είναι σταθερά παρών καθόλη την πορεία της διαταραχής. Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό, η πλειονότητα των ασθενών αν και διαπράττει αυτοκτονικές απόπειρες αυτές δεν καταλήγουν σε ολοκληρωμένη αυτοκτονία. Η ολοκληρωμένη αυτοκτονία συμβαίνει με έναν παρορμητικό και απρόβλεπτο τρόπο, ωστόσο η ανοικτή έκφραση σχεδιασμού αυτοκτονίας αλλά και η απελπισία (σύμφωνα με τον Aaron Beck) αποτελούν δείκτες αυξημένου αυτοκτονικού κινδύνου.²⁸ Πολλές φορές μία επιτηδευμένη έκφραση καλής διάθεσης είναι δυνατόν να υποκρύπτει τον αυτοκτονικό ιδεασμό ασθενούς με ΔΚ. Σε άλλες περιπτώσεις ο αυτοκτονικός ιδεασμός μπορεί να λάβει ιδεοληπτική μορφή με αυτοκτονικό περιεχόμενο. Επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί και το ενδεχόμενο της έμμεσης αυτοκτονίας ή της παθητικού τύπου αυτοκτονικότητας (όπως είναι για παράδειγμα, η επικίνδυνη οδήγηση ή η βάδιση στις σιδηροδρομικές γραμμές κ.ά.). Υπάρχει δε και μία κατη-

γορία καταθλιπτικών ασθενών οι οποίοι αν και κρύβουν τις αυτοκτονικές ιδέες τους, τακτοποιούν προσεκτικά ασφαλιστικά και κληροδοτικά τους ζητήματα (προφανώς χωρίς να ενημερώνουν τους οικείους τους).

Η ΔΚ φαίνεται επίσης να συνδέεται με τη διαταραχή ορισμένων σωματικών λειτουργιών. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται οι κερκάρδιοι ρυθμοί, η σεξουαλική λειτουργία, ο ύπνος και η όρεξη. Όσον αφορά στις τρεις τελευταίες λειτουργίες είναι δυνατόν να παρατηρηθεί επίταση, τουλάχιστον σε ένα ποσοστό των καταθλιπτικών ασθενών. Οι ασθενείς αυτής ακριβώς της ομάδας διακρίνονται από γενικότερη ψυχοπαθολογία της προσωπικότητας, εντονότερο άγχος, συναισθηματική αντιδραστικότητα, ευαισθησία στην απόρριψη και εύκολη κόπωση.

Η επιπτώσεις στην όρεξη αφορούν στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με ΔΚ²⁹ (περίπου το 25% παρουσιάζει σημαντική απώλεια σωματικού βάρους και ένα ακόμη 25% παρουσιάζει υπερφαγία),²⁹ με τις γυναίκες να θεωρούνται περισσότερο ευάλωτες στην ανάπτυξη αυτής ακριβώς της συμπτωματολογίας.²⁹ Οι συνέπειες της διατροφικής συμπεριφοράς μπορεί να οδηγήσουν, ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους ασθενείς, σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές και υποθρεψία, οι οποίες απαιτούν άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

Οι διαταραχές του ύπνου αν και δεν είναι ειδικές για τη ΔΚ, ωστόσο αποτελούν ένα κεντρικό χαρακτηριστικό της. Σχεδόν το σύνολο των διπολικών καταθλιπτικών ασθενών παρουσιάζει κάποιας μορφής διαταραχή του ύπνου.^{30,31} Στις διαταραχές αυτές συμπεριλαμβάνονται η αρχική αύπνια, ο κατακερματισμός του ύπνου και η πρωίμη αφύπνιση. Οι διαταραχές αυτές εκτός του ποσοτικού τους χαρακτήρα παρουσιάζουν και μία ποιοτική διάσταση καθώς διαταράσσεται η αρχιτεκτονική του ύπνου (διαταραχή των σταδίων III και IV). Οι προσπάθειες αυτοφαρμακοθεραπείας με χρήση π.χ. οιοσπνευματωδών ή/και βενζοδιαζεπινών αν και αρχικά μπορεί να επιφέρουν κάποια αποτελέσματα, σε βάθος χρόνου προκαλούν ακόμη μεγαλύτερη βράχυνση των σταδίων III και IV. Το περιεχόμενο των ονείρων είναι χαρακτηριστικά αγχώδες. Στον αντίποδα, το ένα τέταρτο περίπου των ασθενών με ΔΚ παρουσιάζει υπερυπνία καθώς και δυσκολία πρωινής έγερσης.³²

Η ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία αφορά στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΔΚ (>75%)^{32,33} και είναι σχετικά ασύνηθες το αντίστροφο. Εάν παρατηρηθεί υπερσεξουαλικότητα, τότε θα πρέπει να τίθεται η υπόνοια ενός μικτού επεισοδίου της διάθεσης. Επιπλέον, πολλές γυναίκες είναι δυνατόν να παρουσιάζουν διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και αρκετοί άνδρες στυτική δυσλειτουργία.

Κριτήρια βαρύτητας της ΔΚ

Μέχρι του παρόντος δεν έχει επιτευχθεί ομοφωνία σχετικά με τον καθορισμό των κριτηρίων βαρύτητας της διαταραχής. Προς αυτήν την κατεύθυνση δεν υπάρχει βιομετρική μέθοδος, η οποία να συμβάλει στη σχετική τεκμηρίωση. Κατά συνέπεια η βαρύτητα της ΔΚ ορίζεται επί τη βάση ειδικών συμπτωμάτων όπως είναι η εύκολη κόπωση, η ανηδονία και ο αυτοκτονικός ιδεασμός στο πλαίσιο εκτίμησης ειδικών κλιμάκων που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα (π.χ. η General Assessment of Functioning Scale, GAF).³⁴

Καθυστέρηση της διάγνωσης και ψευδομονοπολική κατάθλιψη

Η διάγνωση της ΔΚ είναι δυνατόν να καθυστερήσει από 8 έως 10 χρόνια. Η αιτία αυτής της καθυστέρησης συνίσταται κυρίως στο γεγονός ότι τόσο τα υπομανιακά όσο και τα μανιακά επεισόδια καθυστερούν να εμφανιστούν στην πορεία της διαταραχής.³⁵ Οι ασθενείς εκείνοι που δεν παρουσιάζουν κάποιο μανιακό ευρύτερα διπολικό κλινικό χαρακτηριστικό κατά τα αρχικά καταθλιπτικά επεισόδια αλλά τελικά αποδεικνύονται πάσχοντες από ΔΔ χαρακτηρίζονται «ψευδώς μονοπολικοί» καταθλιπτικοί.³⁶ Ένα διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο, το οποίο φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ισχύ σε περιπτώσεις ΔΔ τύπου II³⁷ είναι το ότι οι ασθενείς με ΔΚ χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ποικιλία συμπτωμάτων σε σχέση με τους μονοπολικούς.³⁸

Οι «ψευδώς μονοπολικοί» ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν συχνά ψυχοκινητική διέγερση κατά τη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων. Η κατάσταση αυτή συχνά αναφέρεται ως «διεγερμένη κατάθλιψη».³⁹ Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτή τη «μικτή καταθλιπτική κατάσταση», εάν εξεταστούν ενδελεχώς θα αποδειχτεί ότι εμφανίζουν και συνοδά μανιακόμορφα χαρακτηριστικά³⁶ καθώς και μία μεγαλύτερη συχνότητα ΔΔ στο οικογενειακό τους ιστορικό.⁴⁰ Σύμφωνα πάντως με τις περισσότερες μελέτες περίπου το 70% των καταθλιπτικών ασθενών αναφέρεται ότι παρουσιάζει διακριτά μανιακά συμπτώματα, χωρίς ωστόσο να πληροί τα κριτήρια διάγνωσης του μικτού επεισοδίου.⁴¹

Επιπλέον, θεωρείται πως οι ασθενείς με ΔΚ παρουσιάζουν, σε σχέση με τους μονοπολικούς, ηπιότερης έντασης συμπτωματολογία η οποία εκδηλώνεται με τις σωματικές αιτιάσεις, την επιλόχειο έναρξη, τη συνύπαρξη ψυχωτικών χαρακτηριστικών, την ψυχοκινητική επιτάχυνση ή επιβράδυνση, την κατάχρηση ουσιών, την ευμεταβλητότητα της διάθεσης εντός του ίδιου επεισοδίου, την όρεξη για φαγητό και την απώλεια σωματικού βάρους, το άγχος, την αρχική/τελική αύπνια καθώς και την υπερυπνία και τα άτυπα χαρακτηριστικά.³⁸

Άτυπα καταθλιπτικά χαρακτηριστικά, θετικό για ΔΔ οικογενειακό ιστορικό, ψυχοπαθολογία της προσωπικότητας, διαφορική διάγνωση από ΔΔ I και II

Τόσο οι ασθενείς με ΔΚ όσο και οι ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη, των οποίων η διάγνωση μεταβάλλεται μακροπρόθεσμα σε εκείνη της ΔΔ, παρουσιάζουν συχνότερα άτυπα καταθλιπτικά χαρακτηριστικά. Στα χαρακτηριστικά αυτά συμπεριλαμβάνονται η υπερφαγία, η μολυβδώδης παράλυση, η υπερυπνία και η ευαισθησία στη διαπροσωπική απόρριψη.⁴² Επίσης παρουσιάζουν συχνότερα ψυχωτικά στοιχεία, αστάθεια της διάθεσης, αυτομομφή και ψυχοκινητική επιβράδυνση. Η πρώιμη έναρξη της διαταραχής, τα υψηλά ποσοστά κατάχρησης ουσιών, η ελάσμων αντικοινωνική συμπεριφορά, η έκπτωση της εκπαιδευτικής, επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας χαρακτηρίζουν ιδιαίτερα τους ψευδώς μονοπολικούς ασθενείς.⁴³ Οι ασθενείς που σε βάθος χρόνου αποδεικνύονται ότι έχουν ΔΔ, τείνουν επίσης να παρουσιάζουν μικρότερη ηλικία έναρξης της διαταραχής, οικογενειακό ιστορικό ΔΔ, βραχύτερα και περισσότερα παρελθόντα καταθλιπτικά επεισόδια.^{36,43-46} Το θετικό για ΔΔ οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης της διπολικότητας σε οποιαδήποτε ηλικία.⁴⁷

Τα άτυπα χαρακτηριστικά φαίνεται πάντως να αποτελούν έναν ακόμη πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα και ενδεχομένως αποτελούν το τμήμα εκείνο του διπολικού φάσματος που μεσολαβεί μεταξύ των περιπτώσεων ΔΔ τύπου II και μονοπολικής κατάθλιψης,^{39,48} ωστόσο αυτή η διαπίστωση είναι αμφισβητήσιμη τουλάχιστον από έναν αριθμό μελετών.⁴⁹ Η ΔΚ είναι αναγκαίο πολλές φορές να διαφοροδιαγνωστεί από την ψυχοπαθολογία της προσωπικότητας και τα άτυπα στοιχεία συμβάλλουν σε αυτήν τη διάκριση. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο, θεωρείται γενικώς πως πρέπει να προκρίνεται η διάγνωση της διαταραχής της διάθεσης.⁵⁰ Η διαφορική διάγνωση της ΔΚ μπορεί τέλος να τίθεται στη βάση της διπολικής διαταραχής – I (ΔΔ -I) και της διπολικής διαταραχής-II (ΔΔ-II). Στη ΔΔ-II οι ασθενείς είναι κατά κύριο λόγο γυναίκες, οι οποίες παρουσιάζουν λιγότερο συχνά ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογία, είναι περισσότερο αγχώδεις και με περισσότερα άτυπα χαρακτηριστικά, με λιγότερα αλλά πιο παρατεταμένα χρονικά και ηπιότερα επεισόδια.

Θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης

Επειδή –τουλάχιστον μέχρι σήμερα– η ΔΚ δεν είναι μία επαρκώς καθορισμένη κλινική οντότητα, η θεραπεία της βασίζεται στην εκτίμηση των κλινικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις θεραπευτικές επιλογές της μονοπολικής κατάθλιψης. Παρόλ' αυτά διάφορες μελέτες αμφισβητούν την εγκυρότητα αυτής της πρακτικής και ως εκ τούτου είναι περιορισμένες οι θεραπευτικές επι-

λογές που θα μπορούσαν να θεωρηθούν αποτελεσματικές.⁵¹ Στο πλαίσιο αυτό τρεις είναι οι σχετικές βασικές θεραπευτικές στρατηγικές: η μονοθεραπεία, η συνδυαστική θεραπεία και η θεραπεία ενίσχυσης.

Μονοθεραπεία

Μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά

Το «φαινόμενο τάξης» (“class effect”) που χαρακτηρίζει τους αντικαταθλιπτικούς παράγοντες ως προς την αποτελεσματικότητά τους έναντι της μονοπολικής κατάθλιψης, δεν παρατηρείται και έναντι της διπολικής.⁵² Εάν συνυπολογιστεί και το γεγονός ότι τα σχετικά ερευνητικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα και πάντοτε υφίσταται ο κίνδυνος μετάπτωσης της κατάθλιψης σε υπομανία ή μανία, η μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά δεν συνιστάται γενικώς στη θεραπεία της ΔΚ.⁵³

Λίθιο

Η αποτελεσματικότητα του λιθίου ως θεραπευτικού παράγοντα έναντι της ΔΚ υποστηρίζεται από ορισμένες παλαιότερες μελέτες. Ωστόσο, βιβλιογραφικά αναφέρεται μόνο μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σχεδιασμένη επί τούτου (EMBOLDEN I), η οποία δεν επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητά του ενώ αντίθετα (η ίδια αυτή μελέτη) ανέδειξε τη συσχέτιση κλινικής βελτίωσης με τη χρήση κουετιαπίνης.⁵⁴

Αντιεπιληπτικοί παράγοντες

Βαλπροϊκό

Υπάρχουν ορισμένες περιορισμένες μελέτες, οι οποίες στηρίζουν την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού έναντι της ΔΚ σε δοσολογία μέχρι 2500 mg/24ωρο^{55,56} ενώ αναφέρεται και κάποιου βαθμού αποτελεσματικότητα έναντι του συνοδού της άγχους.⁵¹

Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη γενικά θεωρείται αποτελεσματική έναντι της ΔΚ^{49,57,58} αν και τα επίπεδά της στο πλάσμα δεν φαίνεται να συσχετίζονται με το θεραπευτικό της αποτέλεσμα.⁵⁷

Λαμοτριγίνη

Η αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης στη θεραπεία της οξείας ΔΚ θεωρείται γενικά μειωμένη.⁵⁹

Αντιψυχωτικά

Αριπιπραζόλη

Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με αριπιπραζόλη στη ΔΚ χωρίς ψυχωτικά στοιχεία φαίνεται να είναι χαμηλή. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει τουλάχιστον από δύο μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες (CN138-096 and CN138-146).⁶⁰

Ζιπρασιδόνη

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης έναντι της ΔΚ υπάρχουν τουλάχιστον δύο μελέτες, οι οποίες την αμφισβητούν (NCT00141271 & (NCT00282464).⁶¹

Κουετιαπίνη

Τόσο η άμεση όσο και η παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνη παρουσιάζει αποτελεσματικότητα έναντι της ΔΚ σε δοσολογία 300 και 600 mg ανά 24ωρο και αυτό φαίνεται να ισχύει τόσο προκειμένου για τη ΔΔ Ι και ΙΙ όσο και για την ταχυφασική ΔΔ (rapid cycling).^{54,62-66}

Λουρασιδόνη

Η λουρασιδόνη φαίνεται να έχει κάποια αποτελεσματικότητα επί των πυρηνικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης ωστόσο μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός μελετών που να το επιβεβαιώνει.⁶⁷

Ολανζαπίνη

Μέχρι στιγμής έχει μελετηθεί η δράση της ολανζαπίνης επί των «πυρηνικών» καταθλιπτικών συμπτωμάτων και τα σχετικά συμπεράσματα αποδίδουν σε αυτήν αμφίβολη αποτελεσματικότητα.³⁷

Ρυθμιστές του γλουταμινεργικού συστήματος

Οι ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές αποτελούν τους νεότερους από τους παράγοντες που ερευνώνται σχετικά με τις αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες. Σε αυτούς ανήκουν: η (ρακεμική) R,S-κεταμίνη, η (S) εσκεταμίνη, η (R)-κεταμίνη (ή αρκεταμίνη), η (2R,6R)-υδροξυνορκεταμίνη [HNK], η δεξτρομεθορφάνη, ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης (Nuedexta), η δευδεξτρομεθορφάνη [AVP-786], ο παράγοντας AXS-05, η δεξτρομεθαδόνη [REL-1017], το υποξείδιο του αζώτου (N₂O), οι παράγοντες AZD6765, CLE100, AGN-241751.⁶⁸ Η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε υπο-αναίσθητικές δόσεις ερευνάται και στο πεδίο της ΔΚ.^{69,70}

Κλινικά διαπιστώνεται ότι η εσκεταμίνη επιφέρει βελτίωση της ΔΚ και ιδιαίτερα τα συμπτώματα της ανηδονίας και του αυτοκτονικού ιδεασμού που τη συνοδεύουν και η βελτίωση αυτή είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με εκείνη που επιφέρουν τα συμβατικά μονοαμινεργικά αντικαταθλιπτικά.⁷¹ Ωστόσο, η δοσολογία κατά την οποία αρχίζει να παρατηρείται αυτή η βελτίωση είναι συγκρίσιμη με τη δοσολογία εμφάνισης και της σχιζοφρενικόμορφης ψυχιατρικής συμπτωματολογίας.⁷¹

Λοιποί φαρμακευτικοί παράγοντες των οποίων έχει μελετηθεί η δράση έναντι της ΔΚ

Έχουν μελετηθεί κατά το παρελθόν και ορισμένοι άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η κλονιδίνη (ένας κεντρικός δρών α2-αδρενεργικός αγωνιστής, η ιδαζοζάνη (ένας α2-αδρενεργικός ανταγωνιστής) και η εκλυτική ορμόνη της

θυρεοτροπίνης (TRH),⁷²⁻⁷⁴ ωστόσο ο αριθμός των μελετών αυτών είναι μικρός και το μέγεθός τους περιορισμένο.

Γενικές συστάσεις ενίσχυσης της συνήθους αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης βασισμένες σε διαφορετικά επίπεδα τεκμηρίωσης παρατίθενται στον πίνακα 2.

Μη φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός, στέρηση ύπνου και φωτοθεραπεία

Από τις μη φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές έχει μελετηθεί ιδιαίτερα ο ρόλος της ηλεκτροσπασμοθεραπείας (ECT) και λιγότερο ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, η στέρηση ύπνου και η φωτοθεραπεία. Υπάρχει τουλάχιστον μία μελέτη, η οποία υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της ECT έναντι της φαρμακοθεραπείας στην αντιμετώπιση της ΔΚ, αν και τα αποτελέσματά της δεν έχουν δημοσιευθεί μέχρι τώρα.⁷⁵ Επίσης η υπεροχή της φαίνεται να υποστηρίζεται και από τρεις άλλες μη ελεγχόμενες μελέτες.⁷⁶ Σε κάθε περίπτωση πάντως, αναφορικά με το εάν η ECT είναι περισσότερο αποτελεσματική έναντι της μονοπολικής ή της ΔΚ φαίνεται ότι δεν υπάρχει ομοφωνία.⁶⁷

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός αν και αποτελεί μία ελπιδοφόρο μέθοδο, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ως θεραπευτική επιλογή της ΔΚ⁷⁷ ενώ υπάρχει τουλάχιστον μία μελέτη που αμφισβητεί την αποτελεσματικότητά του.⁷⁸ Ο ρόλος της στέρησης ύπνου ως θεραπεία ενίσχυσης φαίνεται να σχετίζεται με την επιτάχυνση αλλά και τη διατήρηση της απάντησης στα αντικαταθλιπτικά.⁷⁹ Όσον αφορά στη φωτοθεραπεία, τουλάχιστον μία μελέτη δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της ως ενισχυτικής μεθόδου στη θεραπεία της ΔΚ.⁸⁰

Συνδυαστική φαρμακευτική θεραπεία

Ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης (olanzapine-fluoxetine combination, OFC) έχει γνωστή αποτελεσματικότητα έναντι των πυρηνικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης.⁸¹ Ένας άλλος συνδυασμός, προσθήκης παροξετίνης ή βουπροπιόνης ή ακόμη και placebo σε αγωγή με κάποιον σταθεροποιητή της διάθεσης έχει επίσης προταθεί, ωστόσο φαίνεται πως η αποτελεσματικότητά του δεν ήταν η αναμενόμενη.⁸² Ένας φυτικός φαρμακευτικός παράγοντας, το FEWP (Free and Easy Wanderer Plus) έχει μελετηθεί επίσης σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη σε τουλάχιστον μία μελέτη, η οποία ωστόσο παρουσιάζει προβλήματα στον σχεδιασμό της.⁸³

Θεραπεία ενίσχυσης

Ως ενισχυτική θεραπεία διπολικών καταθλιπτικών ασθενών που λαμβάνουν λίθιο, θεωρείται αποτελεσμα-

Πίνακας 2. Γενικές συστάσεις φαρμακοθεραπευτικής προσέγγισης της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης βασισμένες σε διαφορετικά επίπεδα τεκμηρίωσης.

Σχετικά ισχυρή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας φαίνεται να έχει:	Η τρυπτοφάνη (2-3 g τρεις ημερησίως)
Δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της προσθήκης στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Της βουπρενορφίνης (ωστόσο υπάρχουν προφανείς αντενδείξεις λόγω ανοχής κι εξάρτησης), της μοδαφινίλης (ωστόσο τα δεδομένα αφορούν κυρίως στη μη ανθεκτική κατάθλιψη συν την πιθανή επιδείνωση της συνοδού αγχώδους συμπτωματολογίας που μπορεί να επιφέρει), των ωμέγα-3 τριγλυκεριδίων (1-2 mg/24ωρο), της πραμιπεξόλης (0,125-5 mg/24ωρο), πολύ υψηλές δόσεις βενλαφαξίνης (στα 600 mg/24ωρο) ή συνδυασμός βενλαφαξίνης και ενδοφλεβίως χορηγούμενης κλομιπραμίνης (ωστόσο απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση και στις δύο περιπτώσεις), της σκοπολαμίνης (ή υοσκίνης, σε i.v. χορήγηση 4 mg/kg)
Πολύ περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν τη σύσταση για προσθήκη στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Της αμανταδίνης (έως 300 mg/24ωρο), καρβεγολίνης (2 mg/24ωρο), D-κυκλοσερίνης (1000 mg/24ωρο), μεκαμυλαμίνης (έως 10 mg/24ωρο), πινδολλόλης (έως 7,5 mg/24ωρο), τιανεπτινής (η οποία δεν είναι διαθέσιμη σε πολλές χώρες, 25-50 mg/24ωρο), ψευδαργύρου (25 mg/24ωρο), ζιπρασιδόνης (έως 160 mg/24ωρο, ωστόσο αμφισβητείται η αντικαταθλιπτική της ιδιότητα), δεξαμεθαζόνης (3-4 mg/24ωρο), της κετοκοναζόλης (400-800 mg/24ωρο ωστόσο είναι υπαρκτός ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας), της νεμιφτιδίνης (40-240 mg/24ωρο υποδορίως), των οιστρογόνων (σε διάφορα σχήματα), της ριλουζόλης 100-200 mg/24ωρο, ωστόσο ιδιαίτερα ακριβή), της 5-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης (400 mg/24ωρο ενδομυϊκώς, ή 1600 mg/24ωρο από του στόματος), γέλη τεστοστερόνης (ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης)
Παλαιότερα ήταν συχνή η προσθήκη στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Ανταγωνιστή MAO (MAOI) και τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού (TCA) όπως τριμιπραμίνης και φαινελζίνης (ωστόσο απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση εξαιτίας δυνητικά θανατηφόρου αλληλεπίδρασης) , συνδυασμός αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) + TCA, υψηλές δόσεις TCAs (απαραίτητη η καρδιολογική παρακολούθηση)
Συνδυασμός που επανέρχεται ως θεραπευτική επιλογή:	Νορτρυπτιλίνη+ λίθιο
Κυμαινόμενα αποτελέσματα από τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Χρήση ψυχοδιεγερτικών όπως η αμφεταμίνη και η μεθυλφαινιδάτη

Τα δεδομένα προέρχονται από υλικό που αντλήθηκε από The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition¹²⁹

τική η προσθήκη λαμοτριγίνης,⁸⁴⁻⁸⁶ L-σουλπιρίδης (D2 ανταγωνιστής)⁸⁷ ή ακόμη οξκαρβαζεπίνη.⁸⁸ Επίσης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό οξύ, θεωρείται δόκιμη η προσθήκη κεταμίνης ή λουρασιδόνης. Σε αυτούς τους ασθενείς η τελευταία έχει επίδραση και επί του συνοδού άγχους ενώ η κεταμίνη θεωρείται πως ασκεί προστατευτική δράση έναντι της αυτοκτονικότητας.⁸⁹⁻⁹³ Αντίθετα, η αυτοκτονικότητα μπορεί να επαχθεί από τους αντιεπιληπτικούς παράγοντες λεβετιρακετάμη και τοπιραμάτη,⁹⁴⁻⁹⁶ οι οποίοι ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη θεραπεία της ΔΚ. Η βενλαφαξίνη και το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό ιμιπραμίνη θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται στους ίδιους ασθενείς καθώς ενώ δεν φαίνεται να πλεονεκτούν συγκριτικά με άλλα αντικαταθλιπτικά, αυξάνουν επιπλέον και την πιθανότητα αντιστροφής της πολικότητας.⁹⁷⁻¹⁰⁴

Σε ασθενείς με ΔΚ οι οποίοι λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγεται η ενίσχυση με λισδεξαμφεταμίνη,¹⁰⁵ σ' εκείνους που λαμβάνουν βαλπροϊκό ή λαμοτριγίνη αντενδείκνυται η προσθήκη μεμαντί-

νης.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Ακόμη θεωρείται αδόκιμη η ενίσχυση της θεραπείας με προσθήκη κεταμίνης σε ασθενείς με ΔΚ που θεραπεύονται με ηλεκτροσπασμοθεραπεία.¹⁰⁹

Άλλοι παράγοντες που ερευνώνται ως ενισχυτές της συνήθους θεραπείας της ΔΚ είναι η μοδαφινίλη, η πρεγνενολόνη, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και η λεβοθυροξίνη (L-T4). Όσον αφορά στον ευγρηγορικό παράγοντα μοδαφινίλη (πρόκειται για έναν άτυπο, εκλεκτικό και ασθενή αναστολέα επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης), η συμπληρωματική του χορήγηση φάνηκε να επιφέρει βελτίωση της ΔΚ χωρίς αντιστροφή πολικότητας, τουλάχιστον σε μία μελέτη (με μέση δόση τα 177 mg/24ωρο).⁵² Η ενίσχυση της θεραπείας με πρεγνενολόνη (σε τιτλοποίηση 500 mg/24ωρο) δεν έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής αποτελεσματική,¹¹⁰ ενώ η προσθήκη χαμηλής δόσης λεβοθυροξίνης σε αγωγή με θυμοσταθεροποιητικό παράγοντα φαίνεται να έχει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα τουλάχιστον σε μία μελέτη.¹¹¹ Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες ικανοποιητικά επίσης αποτελέσματα φαίνεται πως έχει η ενίσχυση της θεραπείας της ΔΚ με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.¹¹²⁻¹¹⁸

Σύγκριση μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών

Γενικά θεωρείται πως στη ΔΚ οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες έχουν ισοδύναμη δράση, με διαφορετικό βέβαια προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, ωστόσο σε ένα γενικότερο πλαίσιο σύγκρισης των σχετικών θεραπευτικών επιλογών, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή.¹¹⁹⁻¹²⁵ Σε κάθε περίπτωση η συχνή συγχορήγηση σταθεροποιητών της διάθεσης στη θεραπεία της ΔΚ επιφέρει μια επιπλέον δυσκολία στην ερμηνεία της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντικαταθλιπτικών.²⁹ Από παλαιότερα δεδομένα σύγκρισης της αποτελεσματικότητας μεταξύ κλομιπραμίνης και ιμιπραμίνης προκύπτει ότι τουλάχιστον για τις περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία ΔΚ, η πρώτη

ενδεχομένως υπερτερεί της τελευταίας.¹²⁶ Ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης (OFC) θεωρείται αποτελεσματικότερος από τη χρήση ολανζαπίνης⁸¹ όπως και της λαμοτριγίνης¹²⁷ σε μονοθεραπεία στοχεύοντας ιδιαίτερα στα πυρηνικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Υπάρχουν μελέτες σύγκρισης του θεραπευτικού αποτελέσματος μεταξύ βενλαφαξίνης έναντι της παροξετίνης, της σερατραλίνης και της βουπροπιόνης, οι οποίες υποδεικνύουν τον σχετικά αυξημένο κίνδυνο αντιστροφής της πολικότητας, που διατρέχουν οι ασθενείς υπό θεραπεία με την πρώτη.^{97,125} Μια πιο πρόσφατη παρ' όλα αυτά μελέτη,¹²⁸ υποστηρίζει πως η βενλαφαξίνη στερείται της ιδιότητας επαγωγής αυτής της αντιστροφής, παρουσιάζοντας ταυτόχρονα παρόμοια αποτελεσματικότητα με το λίθιο.

Βιβλιογραφία

- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009, 339: b2700, doi: 10.1136/bmj.b2700
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009, 339:b2535, doi: 10.1136/bmj.b2535
- Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2008, 5:e20, doi: 10.1371/journal.pmed.0050020
- Zhang K and Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2019, 19:83-92, doi: 10.1080/14737175.2019.1554434
- Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019, 73:613-627, doi: 10.1111/pcn.12902
- Skriptshak C and Reich A. Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin* 2021, 11:259-262, doi: 10.9740/mhc.2021.07.259
- Bech P. The full story of lithium. A tribute to Mogens Schou (1918-2005). *Psychother Psychosom* 2006, 75: 265-269, doi: 10.1159/000093947
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100:406-417, doi: 10.1111/j.1600-0447.199.tb10890.x
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD003013, doi: 10.1002/14651858.CD003013
- Gijnsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1537-1547, doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1537
- Rendell JM, Gijnsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2006:CD004043, doi: 10.1002/14651858.CD004043.pub2
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 2003:CD004052, doi: 10.1002/14651858.CD004052
- Rendell JM, Gijnsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapine alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 2003:CD004040, doi: 10.1002/14651858.CD004040
- 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, 2001:CD003196, doi: 10.1002/14651858.CD003196
- Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2006:CD003492, doi: 10.1002/14651858.CD003492.pub2
- Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2006:CD004362, doi: 10.1002/14651858.CD004362.pub2
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007, 115:12-20, doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00912.x
- Gao K, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:1376-1385, doi: 10.4088/jcp.v66n1106
- Nivoli AM, Murru A, Goikolea JM, Crespo JM, Montes JM, González-Pinto A et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *J Affect Disord* 2012, 140:125-141, doi: 10.1016/j.jad.2011.10.015
- Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2011, 129:14-26, doi: 10.1016/j.jad.2010.05.018
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011, 378:1306-1315, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8
- Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008, 11:999-1029, doi: 10.1017/S146114570 8009231
- Tarr GP, Herbison P, de la Barra SL, Glue P. Study design and patient characteristics and outcome in acute mania clinical trials. *Bipolar Disord* 2011, 13:125-132, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00904.x
- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:375-389, doi: 10.1038/npp.2010.192
- Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 262(Suppl 1):1-48, doi: 10.1007/s00406-012-0323-x
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord* 2005, 86:1-10, doi: 10.1016/j.jad.2005.01.004
- Yatham LN, Kusumakar V, Parikh SV, Haslam DR, Matte R, Sharma V et al. Bipolar depression: treatment options. *Can J Psychiatry* 1997, 42(Suppl 2):875-915, PMID: 9288441
- Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1995, 40:533-544, doi: 10.1177/070674379504000906

29. Fountoulakis KN. *Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression*. Springer, Berlin Heidelberg, 2015
30. Fountoulakis KN. The contemporary face of bipolar illness: complex diagnostic and therapeutic challenges. *CNS Spectr* 2008, 13:763–774, 777–769, doi: 10.1017/s1092852900013894
31. Fountoulakis KN. Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS Neurosci Ther* 2012, 18:227–237, doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00259.x
32. Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Kövari E, Bouras C. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Res Rev* 2008, 59:9–21, doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.04.005
33. Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, Rihmer Z. Psychotherapeutic intervention and suicide risk reduction in bipolar disorder: a review of the evidence. *J Affect Disord* 2009, 113:21–29, doi: 10.1016/j.jad.2008.06.014
34. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971, 1:1319–1325, doi: 10.1016/s0140-6736(71)91886-1
35. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009, 112:36–49, doi: 10.1016/j.jad.2008.05.014
36. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994, 271:918–924, PMID: 8120960
37. Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2006, 8:15–27, doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00276.x
38. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:111–121, doi: 10.4088/jcp.v66n0116
39. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:37–42, doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830130041008
40. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989, 50(Suppl):23–29, PMID: 2494155
41. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1980, 229:1–16, doi: 10.1007/BF00343800
42. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ. Therapeutic effect of valproate in mania. *Am J Psychiatry* 1981, 138:256, doi: 10.1176/ajp.138.2.256
43. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48:62–68, doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810250064008
44. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1501–1510, doi: 10.4088/jcp.v67n1003
45. Hirschfeld RM, Bowden CL, Vigna NV, Wozniak P, Collins M. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:426–432, doi: 10.4088/JCP.08m04960yel
46. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M 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, 69:1776–1789, doi: 10.4088/jcp.v69n1113
47. McElroy SL, Martens BE, Creech RS, Welge JA, Jefferson L, Guerdjikova AI et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate-to-severe hypomania or mild mania. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:557–565, doi: 10.4088/JCP.08m04854yel
48. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980, 137:782–790, doi: 10.1176/ajp.137.7.782
49. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987, 21:71–83, doi: 10.1016/0165-1781(87)90064-3
50. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA; SPD417 Study Group. 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* 2004, 65:478–484, doi: 10.4088/jcp.v65n0405
51. Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:323–330, doi: 10.4088/jcp.v66n0308
52. Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, Rihmer Z. Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelief? *Ann Gen Psychiatry* 2011, 10:8, doi: 10.1186/1744-859X-10-8
53. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003, 63:2029–2050, doi: 10.2165/00003495-200363190-00009
54. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B 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, 71:150–162, doi: 10.4088/JCP.08m04995gre
55. 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, 124:228–234, doi: 10.1016/j.jad.2009.11.008
56. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010, 122:1–9, doi: 10.1016/j.jad.2009.10.033
57. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Chatterji DC, Greene RF, Bunney WE Jr. Carbamazepine and its -10,11-epoxide metabolite in plasma and CSF. Relationship to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1983, 40:673–676, doi: 10.1001/archpsyc.1983.04390010083010
58. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986, 143:29–34, doi: 10.1176/ajp.143.1.29
59. Robertson B, Grunze H, Versavel M, Costa R, Almeida L, Soares-da-Silva P. Results of a double-blind, randomized, dose-titration, placebo controlled multicenter trial (SCO/BIA-2093-203 study) on safety and efficacy of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) for acute manic episodes associated with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2010, 12:46
60. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20:607–614, doi: 10.1097/00004714-200012000-00004
61. Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *J Clin Psychopharmacol* 2012, 32:470–478, doi: 10.1097/JCP.0b013e31825ccde5
62. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1351–1360, doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1351
63. Li H, Gu N, Zhang H, Wang G, Tan Q, Yang F et al. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2016, 233:1289–1297, doi: 10.1007/s00213-016-4215-z
64. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M 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, 71:163–174, doi: 10.4088/JCP.08m04942gre
65. 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, 121:106–115, doi: 10.1016/j.jad.2009.10.007
 66. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A 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, 26:600–609, doi: 10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7
 67. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020, 23:230–256, doi: 10.1093/ijnp/pyz064
 68. Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs* 2021, 35:527–543, doi: 10.1007/s40263-021-00816-x
 69. Lener MS, Kadriu B, Zarate CA Jr. Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression. *Drugs* 2017, 77:381–401, doi: 10.1007/s40265-017-0702-8
 70. Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, López P, Zorrilla I, Núñez N, Vieta E et al. Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017, 10:104–112, doi: 10.1016/j.rpsm.2016.05.005
 71. Okada M, Kawano Y, Fukuyama K, Motomura E, Shiroyama T. Candidate Strategies for Development of a Rapid-Acting Antidepressant Class That Does Not Result in Neuropsychiatric Adverse Effects: Prevention of Ketamine-Induced Neuropsychiatric Adverse Reactions. *Int J Mol Sci* 2020, 21:7951, doi: 10.3390/ijms21217951
 72. Jimerson DC, Post RM, Stoddard FJ, Gillin JC, Bunney WE Jr. Preliminary trial of the noradrenergic agonist clonidine in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1980, 15:45–57, PMID: 7357058
 73. Kastin AJ, Ehrensing RH, Schalch DS, Anderson MS. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* 1972, 2:740–742, doi: 10.1016/s0140-6736(72)92028-4
 74. Osman OT, Rudorfer MV, Potter WZ. Idazoxan: a selective alpha 2-antagonist and effective sustained antidepressant in two bipolar depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:958–959, doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810100100021
 75. Kessler U, Vaaler AE, Schøyen H, Oedegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA et al. The study protocol of the Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2010, 10:16, doi: 10.1186/1471-244X-10-16
 76. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, 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, doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111517
 77. Dell’Osso B, Mundo E, D’Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009, 11:76–81, doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00651.x
 78. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003, 5:40–47, doi: 10.1034/j.1399-5618.2003.00011.x
 79. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009, 66:298–301, doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.018
 80. 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, doi: 10.1016/j.psychres.2012.01.015
 81. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1079–1088, doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1079
 82. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007 356:1711–1722, doi: 10.1056/NEJMoa064135
 83. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG et al. Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2007, 41:360–369, doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.06.002
 84. van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS et al. Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 2010, 122:246–254, doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01537.x
 85. van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord* 2011, 13:111–117, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00887.x
 86. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:223–231, doi: 10.4088/jcp.08m04152
 87. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand* 1993, 88:434–439, doi: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03487.x
 88. Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, Marquardt AR 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, 33:94–99, doi: 10.1016/j.pnpb.2008.10.012
 89. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S 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, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90
 90. Loebel A, Cucchiari J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J 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, 171:169–177, doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070985
 91. Xu AJ, Niciu MJ, Lundin NB, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM et al. Lithium and Valproate Levels Do Not Correlate with Ketamine’s Antidepressant Efficacy in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Neural Plast* 2015, 2015:858251, doi: 10.1155/2015/858251
 92. 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, 157:124–126, doi: 10.1176/ajp.157.1.124
 93. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. Replication of ketamine’s antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012, 71:939–946, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010
 94. Fountoulakis KN, Gonda X, Baghai TC, Baldwin DS, Bauer M, Blier P et al. Report of the WPA section of pharmacopsychiatry on the relationship of antiepileptic drugs with suicidality in epilepsy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015, 19:158–167, doi: 10.3109/13651501.2014.1000930
 95. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012, 15:1015–1026, doi: 10.1017/S1461145711001817
 96. Siamouli M, Samara M, Fountoulakis KN. Is antiepileptic-induced suicidality a data-based class effect or an exaggeration? A comment on the literature. *Harv Rev Psychiatry* 2014, 22:379–381, doi: 10.1097/HRP.0000000000000039

97. Altshuler LL, Post RM, Helleman G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA et al. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:450–457, doi: 10.4088/jcp.08m04191
98. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr et al. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2001, 3:259–265, PMID: 11912569
99. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006, 189:124–131, doi: 10.1192/bjp.bp.105.013045
100. Sachs GS, Ick KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG 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, 72:1413–1422, doi: 10.4088/JCP.09m05934
101. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:391–393, PMID: 7929019
102. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, Ruf B, Blumberg HP, Sanacora G et al. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011, 72:744–750, doi: 10.4088/JCP.09m05659gre
103. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2006, 96:95–99, doi: 10.1016/j.jad.2006.05.02
104. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1715–1719, doi: 10.4088/jcp.v65n1218
105. McElroy SL, Martens BE, Mori N, Blom TJ, Casuto LS, Hawkins JM et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2015, 30:6–13, doi: 10.1097/YIC.0000000000000051
106. Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ 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, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x
107. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS 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, 34:337–343, doi: 10.1097/JCP.0000000000000109
108. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Huang SY, Tzeng NS et al. Genotype variant associated with add-on memantine in bipolar II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014, 17:189–197, doi: 10.1017/S1461145713000825
109. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012, 28:157–161, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824f8296
110. Brown ES, Davila D, Nakamura A, Carmody TJ, Rush AJ, Lo 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, 38:2113–2118, doi: 10.1111/acer.12445
111. Bauer M, Berman S, Stamm T, Plotkin M, Adli M, Pilhatsch M 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, 21:229–236, doi: 10.1038/mp.2014.186
112. Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:1613–1614, doi: 10.4088/jcp.v66n1219b
113. Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentanoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2007, 21:435–439, doi: 10.1177/0269881106067787
114. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006, 60:1020–1022, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.056
115. Murphy BL, Stoll AL, Harris PQ, Ravichandran C, Babb SM, Carlezon WA Jr et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012, 32:699–703, doi: 10.1097/JCP.0b013e318266854c
116. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012, 73:81–86, doi: 10.4088/JCP.10r06710
117. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:407–412, doi: 10.1001/archpsyc.56.5.407
118. Sylvia LG, Peters AT, Deckersbach T, Nierenberg AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013, 82:10–19, doi: 10.1159/000341309
119. Amsterdam JD, Garcia-Espana F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 2000, 59:225–229, doi: 10.1016/s0165-0327(99)00149-4
120. Baumhackl U, Bizière K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 1989, 78–83, PMID: 2695130
121. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989, 4:313–322, doi: 10.1097/00004850-198910000-00006
122. Grossman F, Potter WZ, Brown EA, Maislin G. A double-blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1999, 56:237–243, doi: 10.1016/s0165-0327(99)00041-5
123. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991, 148:910–916, doi: 10.1176/ajp.148.7.910
124. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2001, 104:104–109, doi: 10.1034/j.1600-0447.2001.00240.x
125. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:508–512, doi: 10.4088/jcp.v63n0607
126. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992, 149:195–198, doi: 10.1176/ajp.149.2.195
127. McClure D, Greenman SC, Koppolu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galyner II. A Pilot Study of Safety and Efficacy of Cranial Electrotherapy Stimulation in Treatment of Bipolar II Depression. *J Nerv Ment Dis* 2015, 203:827–835, doi: 10.1097/NMD.0000000000000378
128. Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD, Soeller I, DeRubeis RJ. Rapid versus non-rapid cycling bipolar II depression: response to venlafaxine and lithium and hypomanic risk. *Acta Psychiatr Scand* 2016, 133:459–469, doi: 10.1111/acps.12557
129. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th Ed, Wiley-Blackwell 2019

Special article

Clinical characteristics and treatment of treatment-resistant bipolar depression

Grigorios N. Karakatsoulis,¹ Eva-Maria Tsapakis,^{2,3} Konstantinos N. Fountoulakis¹

¹3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital AHEPA, Thessaloniki,

²1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki,

³"Agios Charalambos" Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

ABSTRACT

Depression represents the predominant mood pole in bipolar disorder. Bipolar depression typically has a poor response to antidepressant medication, and also involves the risk of polarity shifts, induction of mixed states, and / or rapid cycle induction. The diagnosis of bipolar depression can be delayed by 8 to 10 years. The reason for this delay is mainly the fact that both manic and hypomanic episodes appear lately in the course of the disorder. It is therefore necessary to diagnose this clinical entity as early as possible versus monopolar depression in order to treat it more effectively. This differential diagnosis is based on certain clinical features of bipolar depression, which are often difficult to be distinguished from those of monopolar depression and therefore it is necessary to know specific criteria that differentiate them to some extent qualitatively and / or quantitatively. Such characteristics are daily mood swings, multiple physical complaints, psychomotor retardation, psychotic elements (delusions and perceptual disorders mood congruent or noncongruent), the disturbance of certain bodily functions, including circadian rhythms, sexual desire, appetite, and disorders of sleep architecture. The treatment of bipolar depression is based on the options known from monopolar depression (such as the use of antidepressants, antipsychotics, and certain antiepileptic agents) and their combinations, while in recent years it has been enriched with new pharmaceutical agents and non-pharmacological approaches. New glutaminergic regulators dominate the new pharmacological agents' research, and among them the antidepressant effect of ketamine and esketamine at sub-anesthetic doses is being extensively investigated during recent years. Non-pharmacological approaches include methods such as electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), sleep deprivation, and phototherapy.

KEYWORDS: Bipolar depression, clinical presentation, differential diagnosis, pharmaceutical therapy, non-pharmaceutical therapies.