

# İki Uçlu Bozukluğu Olan Hastalarda Depresif Belirtilerin Tedavisinde Antidepresan Tercihlerinin Değerlendirilmesi

Murat İlhan Atagün<sup>1</sup>,  
Kürşat Altınbaş<sup>2</sup>, Sema Yeşilyurt<sup>3</sup>,  
Dilek Yeşilbaş<sup>3</sup>, Sinan Gülöksüz<sup>3</sup>,  
Timuçin Oral<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Yard. Doç. Dr., Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Psikiyatri Anabilim Dalı, Tekirdağ - Türkiye  
<sup>2</sup>Yard. Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Psikiyatri AD, Çanakkale - Türkiye  
<sup>3</sup>Psikiyatrist, <sup>4</sup>Doç. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar  
Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Raşit Tahsin  
Duygudurum Merkezi, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

İki uçlu bozukluğu olan hastalarda depresif belirtilerin tedavisinde antidepresan tercihlerinin değerlendirilmesi

**Amaç:** Antidepresanların iki uçlu depresyonda manik kaymalara ve döngü hızlanmasına neden olabilecekleri düşünülmektedir. Diğer taraftan, antidepresanların manik kaymaya neden olmadıklarını, ama etkili de olmadıklarını gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada, uygulamada, klinisyenlerin iki uçlu depresyon tedavisinde antidepresan tercihlerinin ve antidepresan kullanımının sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İki uçlu bozukluk tanısıyla izlenmekte olan 784 hastanın klinik kayıtları, geriye dönük incelendi. 263 depresif dönemin 55'inde (%20.9) antidepresan başlandığı belirlendi. Eşik altı (EA) ve eşik üstü (EÜ) depresif belirtilerin tedavisinde antidepresan eklenen 68 hastaya ait (54 kadın, 14 erkek; ortalama yaş: 39.64±10.99), 78 depresif dönem (23 EA, 55 depresif dönem) ilişkin bulgular kaydedildi. Veriler tanımlayıcı istatistik yöntemlerle değerlendirildi.

**Bulgular:** Merkezimizde depresif dönemleri olan hastalara antidepresan başlama oranı %20.9 olarak saptandı. Antidepresan başlanan hastaların üçte birinde, daha önce antidepresan kullanırken manik kayma öykülerinin bulunduğu, eşik altı belirtileri olan hastaların 5'inde (%21.7) daha evvel manik kayma öyküsü olduğu halde, antidepresan başlandığı gözlemlendi. Buna rağmen, araştırmamız dahilinde sadece 5 hastada (%6.4) manik kayma belirlendi. Manik kayma öyküsü olan hastalarda kaymaya en sık neden olmuş antidepresan grubu, %58.3 oranıyla seçici serotonin geri alım inhibitörleriydi.

**Tartışma:** İki uçlu depresyon tedavisinde antidepresanlar, klinisyenlerce tercih edilebilmektedir. Antidepresanlar manik kayma öyküsü olan hastalarda dahi kullanılabilir ve çoklu nörotransmitter sistemler üzerinden etkili antidepresanlar da ilk seçenek olarak kullanılabilir. Yapılacak büyük örneklemli izlem çalışmaları ile ayrıntılı bilgi edinilmeli ve antidepresanların doğrudan etkileriyle mi, yoksa hastalığın doğal seyri nedeniyle mi bu görünümün ortaya çıktığı belirlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** İki uçlu depresyon, antidepresanlar, manik kayma

## ABSTRACT

Evaluation of antidepressant choices for the treatment of depressive symptoms in patients with bipolar disorder

**Objective:** Antidepressants are thought to cause manic switches and accelerate cycling in the treatment of bipolar depression. On the other hand, other evidence suggests that antidepressant neither cause manic switches, nor are effective for the treatment of bipolar depression. This study aimed to assess clinicians' attitudes towards antidepressant choices for treatment of bipolar depressive episodes and subthreshold depression.

**Methods:** Medical records of 784 patients with bipolar disorder were investigated retrospectively. Antidepressants were used in 55 of 263 depressive episodes (20.9%). Data regarding 78 episodes (23 subthreshold symptoms, 55 episodes) of 68 patients (54 female, 14 male; mean age: 39.64±10.99) were obtained. Descriptive statistics were the evaluation method.

**Results:** In our department, antidepressants were used in 20.9% of the patients in the treatment of bipolar depression. One third of patients receiving antidepressant prescriptions had a history of manic switch, 5 (21.7%) of the patients with subthreshold symptoms receiving antidepressant prescriptions had a history of manic switch. However, manic switch occurred in only 5 (6.4%) patients. Selective serotonin reuptake inhibitors were the most common cause (58.3%) of the manic switch in patients with a history of manic switch.

**Discussion:** Clinicians are still using antidepressants in the treatment of bipolar depression. Antidepressants targeting many neurotransmitter systems can be used in the first line treatments and antidepressants can be used even in patients with a history of manic switch. This controversial topic should be studied prospectively with larger samples and it must be clarified whether this phenomenon is a natural course of the disorder or triggered by antidepressant medications.

**Key words:** Bipolar depression, antidepressants, manic switch

Yazışma adresi / Address reprint requests to:

Yard. Doç. Dr. Murat İlhan Atagün, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Tekirdağ - Türkiye

Telefon / Phone: +90-282-250-5731/5731

Elektronik posta adresi / E-mail address: muratilhanatagun@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 10 Ekim 2011 / October 10, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 05 Kasım 2011 / November 05, 2011

## GİRİŞ

İki uçlu bozuklukta antidepresan kullanılması tartışmalı olmasına rağmen, birçok nedenle hala kullanılmaya devam etmektedir. Ghaemi ve arkadaşları (1), iki uçlu bozukluk tanısını almalarının ardından, hastaların %80'inin hayatlarının bir bölümünde antidepresan kullandıklarını, buna karşın yalnız %50'sinin duygudurum dengeleyici (DD) kullandıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, antidepresanların iki uçlu depresyonda kullanılmalarının manik kaymalara ve döngü hızlanmalarına neden olabileceği, tedavide etkisiz kalabilecekleri düşünülmektedir (2,3). Gijsman ve arkadaşlarının (4) 2004 yılında yaptığı sistematik derlemede, iki uçlu depresyonlu hastaların yalnız %24'ünün antidepresanlara yeterli yanıt verdiği belirtilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada, yalnız DD kullanan hastalar ile DD'nin yanında antidepresan kullanan hastalar karşılaştırılmış, antidepresanların iki uçlu depresyon döneminin tedavisinde bir avantaj sağlamadıkları gösterilmiştir (3).

Bu konudaki kanıt düzeyinin yeterli olmadığı düşünülerek birlikte (5-9), antidepresanların iki uçlu depresyonda yarardan çok zarara yol açtıkları düşüncesi gittikçe yaygınlaşmaktadır (10,11). Türkiye Psikiyatri Derneği'nin (TPD) 2010 yılında yayınlanan İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu'na göre (5), hafif ve orta şiddetteki depresif dönemlerin tedavisinde DD'lerin mutlaka kullanılması ve birinci kuşak antipsikotiklerden kaçınılması gerektiği, antidepresanların da riskler değerlendirilerek kullanılabilmesi ifade edilmektedir. Ayrıca, çoklu nörotransmitter sistemleri etkileyen (serotonerjik ve noradrenerjik gibi) antidepresanlardan ilk aşamada kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Diğer taraftan, hastalar, manik dönemde geçirilen sürenin yaklaşık 3 katı kadar süreyi depresif dönemde geçirmektedirler (12) ve depresyon, gelecekteki olumsuz seyir için daha güçlü bir öngördürücü olarak değerlendirilmektedir (13). Benzer şekilde, kronik eşik altı depresif belirtilerin, işlevsellikteki bozulmanın güçlü birer öngördürücüsü olduğu belirtilmektedir (14,15). Judd ve arkadaşları (13), uzunlamasına izlemde (ortalama 12.8 yıl boyunca haftalık izlem), tip 1 iki uçlu bozukluk hastalarının yaklaşık yarısının, izlem boyunca herhangi bir

zamanda belirti yaşadıklarını ve %90'ının en az bir hafta süreyle depresif belirtilerle karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Hastaların %10'dan fazlası, depresif dönemlerinde özkıyım girişiminde bulunmaktadır (16).

Sonuç olarak, hastalığın seyri boyunca manik dönemlerden çok, depresif dönemlerle daha fazla karşılaşmaktadır ve depresif dönemler için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Halen tek uçlu depresyondan ödünç alınan tedaviler, iki uçlu depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (7). Bu çalışmada, klinisyenlerin iki uçlu depresyonda antidepresan kullanımına yaklaşımları ile eşik altı (EA) ve eşik üstü (EÜ) depresyon belirtilerinin antidepresan ilaçlarla tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde, iki uçlu bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan 784 hastanın klinik kayıtları üzerinde geriye dönük inceleme yapıldı. İkiyüz altmış üç depresif dönem incelendi; bunlardan 55'inde hastanın tedavisine antidepresan eklendiği belirlendi. Bunun yanı sıra, EA depresif belirtisi olan 23 hastaya antidepresan başlandığı saptandı. EA ve EÜ depresif belirtilerin tedavisinde antidepresanların eklendiği 68 hastaya ait 78 döneme (23 EA, 55 depresif dönem) ilişkin bulgular, yapılandırılmış özgün bir veri formundan (SKIP-TURK) (17) ve hastane kayıtlarından elde edildi. DSM-IV İki Uçlu Depresyon tanı ölçütlerini karşılamayan, ancak en az iki belirtinin olduğu EA ve EÜ dönemler çalışmaya dahil edildi. Veriler, SPSS (16.0) programı ile tanımlayıcı istatistik yöntemlerle değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların %79.4'ü kadın (n=54), %20.6'sı erkekti (n=14). Tüm hastalar, tip 1 iki uçlu bozukluk tanısı ile izlenmekte idi. Ortalama hastalık süreleri 17 (SS: ±9.4) yıl, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 24.7 idi (SS: ±9.38). Hastaların ortalama yaşları 39.64'tü (SS: ±10.99).

Toplam 784 hastanın 263 depresif dönemi içinden, anti-depresan başlanan 55 depresif dönem ve 23 EA durum değerlendirildi. Depresif dönemdeki hastaların %20.9'unun (n=55) tedavisinde antidepresan ilaçların tercih edildiği gözlemlendi. Klinisyenlerin, en az iki depresif belirtinin olduğu, ancak DSM-IV depresif dönem ölçütlerini karşılamayan 23 EA depresif dönemde tedaviye antidepresan eklemeyi tercih ettikleri saptandı. Hastaların takipleri farklı hekimler tarafından yapılmış ve farklı antidepresan grupları tercih edilmişti. Farklı klinisyenlerin antidepresan başlama oranları Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1: Farklı klinisyenlerin antidepresan başlama oranları**

Klinisyen	n	%
A	17	21.8
B	26	33.3
C	10	12.8
D	15	19.2
Diğer	10	12.9
<b>Toplam</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

Antidepresan başlanan EA ve EÜ depresif dönemdeki hastaların %33.3'ünde (n=24) daha önce antidepresan ilaç kullanırken, manik kayma öyküsü olduğu tespit edildi. Manik kayma öyküsü olan hastalarda, kaymaya neden olan antidepresanlar Tablo 2'de verilmiştir. Manik kaymaya en sık neden olan antidepresan grubu %58.3'lük (n=14) oranla Serotonin Geri Alım İnhibitörleriydi (SGAİ) (Tablo 2).

**Tablo 2: Manik kayma öyküsü olan hastalarda tercih edilen antidepresan grupları**

İlaç Grubu	n	%
SGAİ	14	58.4
SNGİ	5	20.8
TAD	5	20.8
<b>Toplam</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

SGAİ: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri, SNGİ: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri, TAD: Trisiklik Antidepresanlar.

Antidepresan başlanan EA ve EÜ dönemlerin %6.4'ünde (n=5) manik kayma saptandığı ve bu nedenle antidepresan tedavilerinin sonlandırıldığı tespit edildi. Yirmi üç EA durumdan ikisinin verilerine ulaşılamadı.

Yirmi bir EA durumun %42.8'inde (n=9) ise, duygudurum dengeleyici (DDD) kullanılmaktayken, kan düzeyine bakılmaksızın antidepresan tedaviye başlandığı tespit edildi. EA depresif belirtilerin olduğu psikiyatrik durumların %21.7'sinde (n=5) geçmişte manik kayma öyküsü olduğu halde, antidepresan başlandığı tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 3: Antidepresan başlanan eşik altı depresif belirtileri olan hastaların manik kayma öyküleri**

Manik Kayma Öyküsü	n	%
Var	5	21.7
Yok	8	34.8
Bilgi Yetersiz	10	43.5
<b>Toplam</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, iki uçlu depresyon tedavisinde halen antidepresanların klinisyenlerce tercih edildiği, manik kayma öyküsü olan hastalarda dahi kullanılabilirdiği, çoklu nörotransmitter sistemler üzerinden etkili antidepresanların da ilk seçenek olarak kullanılabilirdiği tespit edilmiştir. Buna rağmen, antidepresan kullanımı sırasında manik kayma sıklığı %6.4 olarak saptanmıştır. Yaygın kullanılmamakla birlikte, kan düzeyine bakılarak DD düzeyinin ayarlanması, dönemin buna rağmen düzelmemesi halinde antidepresan ilave edilebileceği TPD klavuzunda (5) önerilmesine karşın, EA depresif belirtiler saptanan 21 hastanın tedavisinde, %42.8 oranında DD kan düzeyine bakılmadan antidepresan başlandığı tespit edilmiştir.

ABD'de gerçekleştirilen STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) çalışmasında, birçok klinikte hastalara yazılan reçeteler incelenmiş, %50'sinin reçetesinde bir antidepresan bulunduğu tespit edilmiş (11) ve bu oranın lityum veya valproat reçeteleme sıklığıyla (%40-60) yaklaşık olarak aynı olduğu belirlenmiştir (18,19). Diğer bir veritabanı bazlı, geniş örneklemli çalışmada, iki uçlu hastaların %50'sinin antidepresan kullandıkları tespit edilmiştir (20). ABD'de, iki uçlu depresyon tedavisinde antidepresan kullanımı, birinci basamak merkezlerde %72 olarak saptanmıştır (21). Akademik merkezlerde ise bu

oran, %15-20 olarak tespit edilmiştir (22,23). Bizim çalışmamızda, merkezimizde antidepresan seçiminin %20.9 olduğu belirlenmiştir. Bu oran, genel ortalamaların altındadır ve diğer akademik merkezlerin ortalamalarına yakındır.

İki uçlu bozuklukta -özellikle dönemlerden sonra görülen- EA belirtilerin, yinelemelerin iyi bir öngörürücüsü olduğu bildirilmiştir (24,25). Ayrıca, EA belirtilerin işlevselliği belirgin biçimde etkiliyor olmaları önemlerini göstermektedir (26). Bu nedenle, etkili biçimde tedavi edilmeleri önemlidir. Antidepresanlarla tedavinin sonuçları hakkında, birbiriyle çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Antidepresanların etkili olduklarını belirten araştırmaların (23,27) yanı sıra, manik kaymaya neden olabileceklerini belirten araştırmalar da mevcuttur (11,28). Buna karşın, etkisiz olduklarını ve manik kaymalara yol açmadıklarını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (3,7,29).

Goldberg ve arkadaşları, geçmişte manik kayma öyküsü veya EA mani belirtileri olan hastalarda dahi, antidepresanların manik kaymaya neden olma olasılıklarının, plasebodan farklı olmadığını bildirmişlerdir (30,31). Bizim örneklemimizde, antidepresan başlanan hastaların üçte birinde, daha önce antidepresan kullanırken manik kayma öyküsü bulunduğu halde, antidepresan kullanımı sırasında manik kayma görülme oranının yalnızca %6.4 olduğu belirlendi. Bu nedenle, büyük örneklemli izlem çalışmaları ile ayrıntılı bilgi edinilmeli ve antidepresanların doğrudan etkileriyle mi, yoksa hastalığın doğal seyri nedeniyle mi bu görüngünün ortaya çıktığı belirlenmelidir.

Çalışmamızda, hekimlerin bipolar depresyon

tedavisinde antidepresan tercih etme oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmış ve bu amaçla, antidepresan başlanan hastaların geçmişte antidepresan kullanırken manik kayma gösterip göstermedikleri değerlendirilmiştir. Ancak, EA belirti yaşayan toplam hasta sayısı belirlenmemiştir. Diğer taraftan, antidepresan kullanan hastaların kullandıkları diğer ilaçların da belirlenmesi ve manik kaymanın bunlarla ilişkisinin de değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmamız, geriye dönük dosya taraması yapılarak gerçekleştirilmiştir. İzlem çalışmaları ile antidepresan kullanan iki uçlu hastaların değerlendirilmesi, hastalığın seyrine antidepresanların etkileri hakkında daha bilgi sağlayıcı olabilir.

## SONUÇ

Antidepresanların yaygın kullanımına karşın, literatürde etkiliklerine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Nitekim FDA (Food and Drug Administration), henüz antidepresanların hiçbirini iki uçlu depresyon tedavisinde onaylamamıştır. İki uçlu bozukluk depresif döneminde antidepresan kullanımına dair diğer bir tartışmalı konu ise, manik kaymadır. Birçok araştırmada kayma ile ilgili farklı bulgulara ulaşılmasına rağmen, manik kaymanın antidepresanlarla ilişkisi netlik kazanmamıştır. Diğer taraftan, antidepresanların etkili olup olmadıklarına ilişkin yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle, iki uçlu bozuklukta EA ve EÜ depresif belirtilerin tedavisinde antidepresanların, etkinliği kanıtlanmış diğer tedavi seçeneklerinin kullanımından sonra tercih edilmesinin daha uygun olacağını, öncelikle DD ilaçların etkin düzeyde kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:804-808.
2. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Perlis RH, Suppes T, Thase ME, Wagner KD. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Focus* 2003; 1:64-110.
3. 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, Rappaport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz MJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356:1711-1722.
4. Gijsman 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.

5. Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F (editörler). İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010, 43-62.
6. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:535-549.
7. Altınbaş K, Oral ET, Smith DJ, Craddock N. Comparing the effectiveness of mood stabilizers and antidepressants for bipolar depression treatment. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23:115-120.
8. Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, Young AH. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:571-579.
9. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166:164-172.
10. Ghaemi SN, Pope HG. Lack of insight in psychotic and affective disorders: a review of empirical studies. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 2:22-33.
11. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs G. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 2006; 57:660-665.
12. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck, Jr PE, McElroy SL, Kupka R, Nolen WA, Grunze H, Walden J. Presentations of depression in bipolar illness. *Clin Neurosci Res* 2002; 2:142-157.
13. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-537.
14. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:374-381.
15. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:114-23.
16. Oral ET, Vahip S. Bipolar depression: an overview. *Drugs* 2004; 7:846-850.
17. Ozerdem A, Yazıcı O, Oral ET, Tunca Z, Vahip S, Kurt E, The Mood Disorders Study Group Psychiatric Association of Turkey. Establishment of a registry program for bipolar illness in Turkey. International Society of Affective Disorders 2nd Biennial Conference- Cancun, Mexico. *J Affect Disord* 2004; 78 (Suppl.1):86.
18. Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1005-1010.
19. Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Kupfer DJ. Illness characteristics and their association with prescription patterns for bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:41-49.
20. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for US patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58:85-91.
21. Russo P, Smith MW, Dirani R, Namjoshi M, Tohen M. Pharmacotherapy patterns in the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4:366-377.
22. Ghaemi SN, Goodwin FK. Long-term naturalistic treatment of depressive symptoms in bipolar illness with divalproex vs. lithium in the setting of minimal antidepressant use. *J Affect Disord* 2001; 65:281-287.
23. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1252-1262.
24. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163:217-224.
25. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:386-394.
26. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, Allen MH. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: Data from STEP-BD. *J Affect Disord* 2009; 114:58-67.
27. Joffe TR, MacQueen GM, Marriott M, Young LT. One-year outcome with antidepressant-treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112:105-109.

28. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163:232-239.
29. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:906-912.
30. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP- BD. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1348-1355.
31. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009; 166:173-181.