

Ειδικό άρθρο Special article

Μη συμβατικοί φαρμακοθεραπευτικοί παράγοντες στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής: Συστηματική ανασκόπηση των δεδομένων

Κ.Ν. Φουντουλάκης,¹ Δ. Μπάλαρης,² Β. Νικολάου,¹ Ι. Νηματούδης¹

¹Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ²Ψυχίατρος, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2016, 27:253–263

Η διπολική διαταραχή εμφανίζει ποικίλη και περίπλοκη εικόνα που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές όψεις και διαφορετικές φάσεις με συνέπεια και η θεραπευτική της αντιμετώπιση να είναι περίπλοκη και συχνά ατελής. Κλασικά για τη θεραπεία της Δδ χρησιμοποιούνται οι αποκαλούμενοι «σταθεροποιητές της διάθεσης» ή «θυμοσταθεροποιητές» στους οποίους περιλαμβάνονται το λίθιο και συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική έρευνα και ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων διπλά τυφλών κλινικών μελετών που αφορούν στις «μη συμβατικές» αυτές φαρμακοθεραπευτικές προτάσεις. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίστηκε στη χρήση της μεθόδου PRISMA και ερεύνησε το MEDLINE έως την 1η Ιανουαρίου 2015 με κατάλληλες λέξεις κλειδιά. Για να εντοπιστούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials, RCTs) χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των λέξεων "bipolar", "manic", "mania", "manic depression" και "manic depressive" με τη λέξη "randomized". Ιστοσελίδες που περιέχουν καταλόγους κλινικών μελετών διερευνήθηκαν συμπεριλαμβανομένων των <http://clinicaltrials.gov> και <http://www.clinicalstudyresults.org> καθώς και των επίσημων ιστοσελίδων όλων των φαρμακευτικών εταιρειών που τα προϊόντα τους χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Δδ. Επίσης οι βιβλιογραφίες από διάφορα άρθρα ανασκόπησης διερευνήθηκαν. Το MEDLINE ερευνήθηκε με τον συνδυασμό των λέξεων "guidelines" ή "algorithms" με "mania", "manic", "bipolar", "manic-depressive" ή "manic depression" για την εύρεση άρθρων που αφορούν σε θεραπευτικές οδηγίες, των οποίων επίσης οι βιβλιογραφίες διερευνήθηκαν. Από 3284 δημοσιεύσεις που ανιχνεύθηκαν αρχικά, τελικά 47 άρθρα συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Από τους παράγοντες που έχουν μελετηθεί στην οξεία μανία, η ταμοξifen παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία με λίθιο και άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης ωστόσο το προφίλ ασφαλείας της είναι σχετικά πτωχό. Η allopurinol εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με λίθιο αλλά όχι με άλλους παράγοντες ενώ η ασφάλειά της είναι καλή. Η methoxyprogesterone εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό γενικά με σταθεροποιητές της διάθεσης και το προφίλ ασφαλείας της είναι πολύ καλό. Στην οξεία διπολική κατάθλιψη αποτελεσματικοί είναι οι συνδυασμοί FEWP με carbamazepine και ketamine, modafinil, pramipexole, pregnenolone και ίσως armodafinil με σταθεροποιητές της διάθεσης. Το προφίλ ασφαλείας των παραγόντων αυτών είναι γενικά μέτριο. Αρνητικά αποτελέσματα υπάρχουν για τη

χρήση celecoxib, lisdexamfetamine και memantine. Όσον αφορά στη φάση συντήρησης, τα δεδομένα είναι αρνητικά τόσο για τη memantine όσο και για τη N-acetylcysteine. Τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν στη χρήση «μη συμβατικών» παραγόντων για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής είναι αρνητικά, ωστόσο ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι όσες από τις ουσίες αυτές είναι δραστικές πιθανότατα ασκούν τη θεραπευτική τους δράση μέσω οδών που είναι διαφορετικές από τις συνηθισμένες και διαφορετικές και από αυτές που προτείνονται στα περισσότερα βιολογικά μοντέλα που αφορούν στη Δδ, και ως εκ τούτου ανοίγουν καινούργιους ορίζοντες για την κατανόηση αυτής της νόσου.

Λέξεις ευρητήριο: Διπολική διαταραχή, βασισμένη σε δεδομένα ιατρική, μανία, διπολική κατάθλιψη, θεραπεία.

Εισαγωγή

Η Διπολική διαταραχή (Δδ) εμφανίζει ποικίλη και περίπλοκη εικόνα που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές όψεις και διαφορετικές φάσεις με συνέπεια και η θεραπευτική της αντιμετώπιση να είναι περίπλοκη και συχνά ατελής.

Κλασικά για τη θεραπεία της Δδ χρησιμοποιούνται οι αποκαλούμενοι «σταθεροποιητές της διάθεσης» ή «θυμοσταθεροποιητές» στους οποίους περιλαμβάνονται το λίθιο και συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά. Δυστυχώς η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη χρήση των όρων αυτών καθώς αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα ως μονοθεραπεία σε όλες τις φάσεις της νόσου δεν έχει κανένας από τους παράγοντες αυτούς παρά μόνο ένα αντιψυχωτικό, η quetiapine. Ακόμα μεγαλύτερο πρόβλημα για τη θεραπεία αποτελούν το μεγάλο ποσοστό των ασθενών που δεν απαντά ή απαντούν ατελώς, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία συντήρησης. Δυστυχώς, αντίθετα από τον αρχικό κατά Emil Kraepelin ορισμό της, η Δδ σχετίζεται συχνά με χρονιότητα, σημαντική αναπηρία και αυξημένη θνησιμότητα που είναι συγκρίσιμες αν όχι μεγαλύτερες σε σχέση με τη σχιζοφρένεια.

Καθώς η συνολική αποτελεσματικότητα των «κλασικών» ψυχοφαρμακευτικών ουσιών δεν είναι ικανοποιητική, έχουν δοκιμαστεί και μερικές ασυνήθιστες ουσίες, στη βάση θεωρητικών προσεγγίσεων που αφορούν σε πιθανές αιτιοπαθογενετικές οδούς και παθοφυσιολογικές διεργασίες. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική έρευνα και ανασκόπηση των τυχαίοποιημένων διπλά τυφλών κλινικών μελετών που αφορούν στις «μη συμβατικές» αυτές φαρμακοθεραπευτικές προτάσεις.

Υλικό και μέθοδος

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίστηκε στη χρήση της μεθόδου PRISMA¹⁻⁴ και ερεύνησε το MEDLINE έως την 1η Ιανουαρίου 2015 με τις παρακάτω στατηγικές:

1. Για να εντοπιστούν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials-RCTs) χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των λέξεων "bipolar", "manic", "mania", "manic depression" και "manic depressive" με τη λέξη "randomized".
2. Ιστοσελίδες που περιέχουν καταλόγους κλινικών μελετών διερευνήθηκαν συμπεριλαμβανομένων των <http://clinicaltrials.gov> και <http://www.clinicalstudyresults.org> καθώς και των επισήμων ιστοσελίδων όλων των φαρμακευτικών εταιρειών που τα προϊόντα τους χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Δδ.
3. Οι βιβλιογραφίες από διάφορα άρθρα ανασκόπησης διερευνήθηκαν.⁵⁻²³
4. Το MEDLINE ερευνηθήκε με τον συνδυασμό των λέξεων "guidelines" ή "algorithms" με "mania", "manic", "bipolar", "manic-depressive" ή "manic depression" για την εύρεση άρθρων που αφορούν σε θεραπευτικές οδηγίες, των οποίων επίσης οι βιβλιογραφίες διερευνήθηκαν.

Καθώς είναι δύσκολο να εντοπιστούν δημοσίευτες μελέτες και ειδικά οι παλαιότερες, και ακόμα περισσότερο δύσκολο είναι να βρεθούν τα αποτελέσματά τους, η εστίαση έγινε κυρίως σε δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες επίσης έχουν υποστεί τη διαδικασία peer-reviewed, και ως εκ τούτου έχουν αποδεδειγμένη ποιότητα και λεπτομερή αναφορά των αποτελεσμάτων. Παρόλ' αυτά, όταν εντοπιστεί μια δημοσίευτη μελέτη, αυτή αναφέρεται στο κείμενο της παρούσας εργασίας. Δεν έγινε προσπάθεια απόκτησης των αποτελεσμάτων των δημοσιευτων μελετών μέσω επιστολών

στις φαρμακευτικές εταιρείες καθώς αυτό πιθανόν να αύξανε την ετερογένεια.

Το διάγραμμα PRISMA παρουσιάζεται στο σχήμα 1.

Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, από 3284 δημοσιεύσεις που ανιχνεύθηκαν αρχικά, 352 κρίθηκε από την επισκόπηση του τίτλου και την ανάγνωση της περίληψης ότι περιέχουν δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία της Δδ. Άλλα 127 σχετικά άρθρα ανιχνεύθηκαν από την έρευνα των βιβλιογραφικών παραπομπών άρθρων ανασκόπησης και των θεραπευτικών οδηγιών ανεβάζοντας τον συνολικό αριθμό των άρθρων που αναγνωρίστηκαν ως σχετικά με τη θεραπεία της Δδ σε 479.

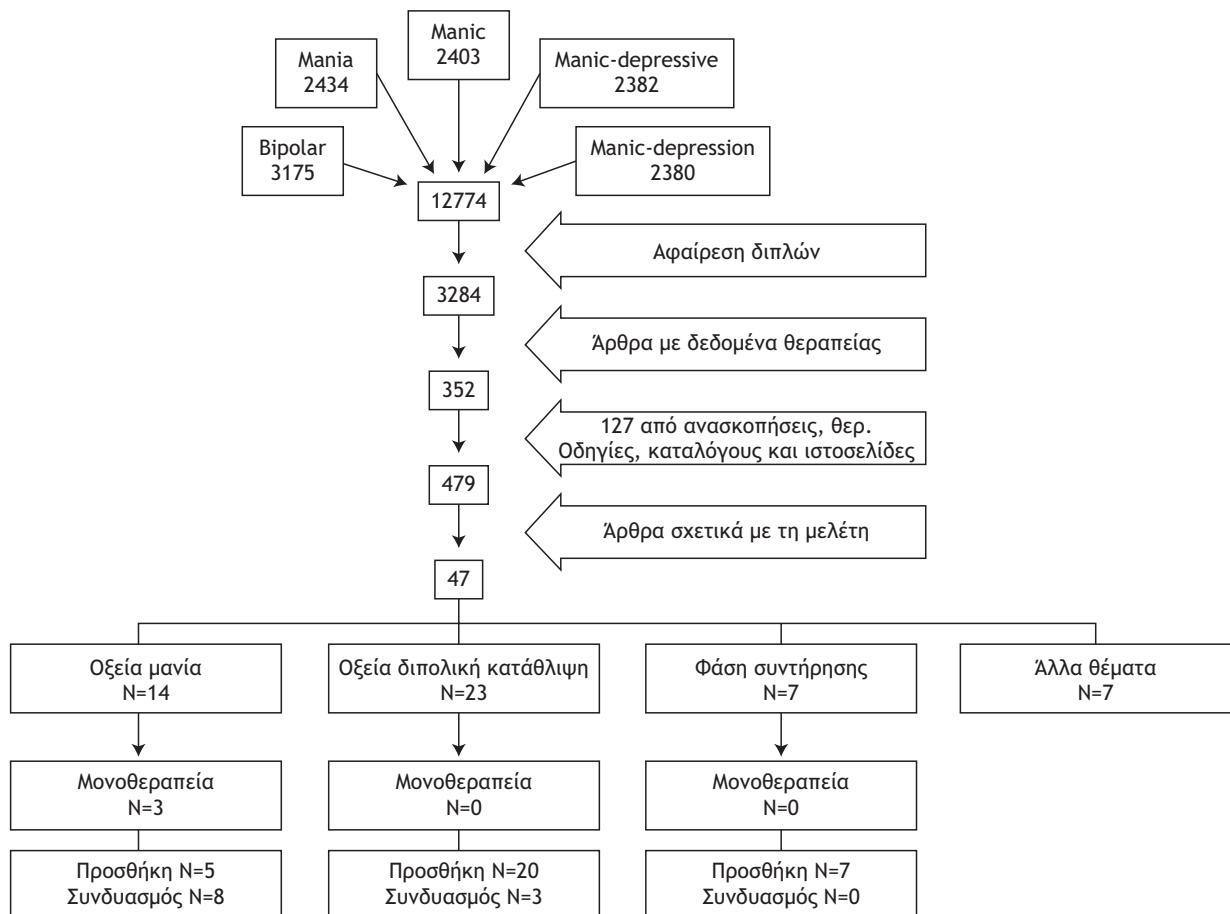
Τα άρθρα αυτά εκτιμήθηκαν ένα προς ένα με ανάγνωση της περίληψης και όπου κρίθηκε απαραίτητο και του πλήρους κειμένου ώστε να αναγνωριστούν εκείνα τα οποία αφορούσαν στη μελέτη «μη συμβα-

τικών» φαρμακοθεραπευτικών παραγόντων με διπλό τυφλό τρόπο σε τυχαίοποιημένη μελέτη.

Συνολικά 47 τέτοια άρθρα αναγνωρίστηκαν.

Τα άρθρα ταξινομήθηκαν πέρα από τη φάση της νόσου την οποία ερευνούσαν σε άρθρα μονοθεραπείας, συνδυαστικής θεραπείας (combination) και θεραπευτικής προσθήκης (add-on). Η διαφορά μεταξύ των δύο τελευταίων κατηγοριών είναι ότι η συνδυαστική θεραπεία εφαρμόζεται σε μη επιλεγμένο δείγμα ασθενών σε αντιπαραβολή με μονοθεραπεία (ξεκινούν ταυτόχρονα) ενώ η θεραπευτική προσθήκη γίνεται σε δείγμα ασθενών που έχουν αποδειχθεί ανθεκτική σε μονοθεραπεία με τη συνέχιση της οποίας γίνεται η αντιπαραβολή. Ουσιαστικά οι μελέτες θεραπευτικής προσθήκης είναι πιο ευαίσθητες και δίνουν καθαρότερη πληροφορία, όμως οι συνδυαστικές μελέτες είναι πιο κοντά στην κλινική πράξη.

Μια τεχνική λεπτομέρεια αφορά στον τρόπο που εκτελούνται οι μελέτες αυτές και τον τρόπο που



Σχήμα 1. Το διάγραμμα PRISMA που ακολουθήθηκε για τον εντοπισμό και την ταξινόμηση της βιβλιογραφίας.

περιγράφεται η μεθοδολογία και δημοσιεύονται τα αποτελέσματα. Για πολλές μελέτες είναι αδύνατον να ξεκαθαριστεί η ποιότητα του δείγματος (ανθεκτικοί ασθενείς ή όχι). Στην περίπτωση αυτή οι μελέτες έχουν ταξινομηθεί ως μελέτες συνδυαστικής θεραπείας ακόμα και αν ο σχεδιασμός αφήνει υπόνοιες για διαφορετική ποιότητα του δείγματος ενώ για να ταξινομηθούν ως μελέτες θεραπευτικής προσθήκης θα έπρεπε σαφώς να τεκμηριώνεται ότι το δείγμα περιελάμβανε στοχευμένα ανθεκτικούς ασθενείς.

Συνολικά τα αποτελέσματα ανά ουσία παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Δεν περιλαμβάνονται κάποιες από τις ουσίες (π.χ. inositol, ramelteon) για τις οποίες τα δεδομένα κρίθηκε ότι δεν ήταν επαρκή για να οδηγήσουν σε ασφαλές συμπέρασμα όσον αφορά στη χρησιμότητά τους ή όχι. Στον πίνακα 2 εμφανίζονται οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες για κάθε ουσία και το γενικότερο προφίλ ασφάλειας/ανοχής.

Οξεία μανία

Μονοθεραπεία

Ως μονοθεραπεία έχει μελετηθεί μόνον η tamoxifen με ισχυρά θετικά αποτελέσματα σε μικρά όμως δείγματα,^{24,25} με μια ακόμα μελέτη που χρηματοδοτήθηκε από το NIMH (NCT00026585) να μην έχουν ακόμα ανακοινωθεί τα αποτελέσματά της. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές η tamoxifen έδωσε θετικά αποτελέσματα και για τη δράση της πάνω στα πυρηνικά συμπτώματα της μανίας όσο και στα ψυχωτικά χαρακτηριστικά αλλά όχι πάνω στα συνοδά καταθλιπτικά συμπτώματα. Μια μικρή μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων ήταν αρνητική για τη venaramil.²⁶

Συνδυαστική θεραπεία

Συνολικά τα δεδομένα που αφορούν στη συνδυαστική θεραπεία με βάση το λίθιο είναι θετικά όσον αφορά στον συνδυασμό του με tamoxifen²⁷ και alloripinol²⁸ καθώς και οι δύο συνδυασμοί βρέθηκαν να είναι καλύτεροι από μονοθεραπεία με λίθιο. Αντίθετα ο συνδυασμός λιθίου με dipyridamole δεν έδωσε θετικά αποτελέσματα.²⁸

Πιθανώς η προσθήκη alloripinol είναι θετική ειδικά πάνω σε λίθιο καθώς η προσθήκη της γενικά στη θεραπεία ως συνήθως έδωσε αρνητικά αποτελέσματα.²⁹

Αντίθετα η tamoxifen φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα όταν προστεθεί σε λίθιο ή valproate και το ίδιο ισχύει όσον αφορά στην προσθήκη medroxyprogesterone.^{30,31}

Ο συνδυασμός folic acid με valproate έχει αμφίβολη αποτελεσματικότητα³² ενώ τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη omega-3 fatty acids είναι αρνητικά.³³ Επίσης ο συνδυασμός του κινέζικου βότανου Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) με carbamazepine δεν ήταν καλύτερος από τη μονοθεραπεία με carbamazepine. Τεχνικά η μελέτη αυτή δεν υποστηρίζει τη χρήση του FEWP στην οξεία μανία, αλλά όμως υπάρχουν και άλλες ερμηνείες για την αποτυχία, με κυρίαρχη την άποψη ότι η προσθήκη FEWP αναπληρώνει την πτώση των επιπέδων carbamazepine λόγω της συγχωρήγησης.³⁴

Θεραπευτική προσθήκη

Η προσθήκη alloripinol δεν βρέθηκε αποτελεσματική σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στο λίθιο, το valproic acid την carbamazepine, ή τα άτυπα αντιψυχωτικά³⁵ παρότι υπάρχουν κάποια ασθενή δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρησιμότητά της σε ασθενείς ανθεκτικούς στο valproate.³⁶ Επίσης η ramelteon δεν βρέθηκε αποτελεσματική σε ασθενείς ανθεκτικούς σε θεραπεία ως συνήθως σε μια πιλοτική μελέτη σε 21 ασθενείς.³⁷

Μια πρόσφατη μελέτη ελεγχόμενη με placebo διάρκειας 4 εβδομάδων σε 180 ασθενείς με οξεία μανία υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των πουρινεργικών παραγόντων alloripinol (600 mg/ημέρα) και dipyridamole (200 mg/ημέρα) ως θεραπευτική προσθήκη σε λίθιο για τη θεραπεία της οξείας μανίας.²⁸ Το folic acid βρέθηκε επίσης αποτελεσματικό ως θεραπευτική προσθήκη πάνω σε valproate.³²

Οξεία διπολική κατάθλιψη

Μονοθεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Συνδυαστική θεραπεία

Μια μελέτη 12 εβδομάδων ελεγχόμενη με placebo από την Κίνα ανέφερε ότι ο συνδυασμός carbamazepine συν το βότανο Free and Easy Wanderer Plus (FEWP, 36 g/ημέρα) υπερέχει της μονοθεραπείας με carbamazepine και του placebo.³⁴

Πίνακας 1. Αποτελεσματικότητα των διαφόρων παραγόντων στις διάφορες φάσεις της νόσου.

Φαρμακευτική ουσία	Μονοθεραπεία						Οξεία μανία						
	Συνολικά	Μανιακός πυρήνας	Κατάθλιψη	Ψυχωπικά στοιχεία	Διέγερση	MS	Cbz	Lam	Li	Val	FGAs		
Allopurinol	-	-	-	-	-	Όχι	-	-	Ναι	-	Όχι		
Celecoxib	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Medroxyprogesterone	-	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-		
Tamoxifen	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	-	Ναι	-	-	Ναι	-	-		
Verapamil	Όχι	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Οξεία διπολική κατάθλιψη													
Μονοθεραπεία													
	Συνολικά	Δδ-I	Δδ-II	Καταθλιπτικός πυρήνας	MS	Cbs	Lam	Li	Val	Άγχος			
Armodafinil	-	-	-	-	Ίσως	-	-	-	-	-			
Celecoxib	-	-	-	-	Όχι	-	-	-	-	-			
FEWP	-	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-			
Ketamine	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Lisdexamfetamine	-	-	-	-	Όχι	-	-	-	-	-			
Memantine	-	-	-	-	-	-	Όχι	-	-	-			
Modafinil	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Pramipexole	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Pregnenolone	-	-	-	-	Ναι	-	-	-	-	-			
Φάση συντήρησης													
	Συνολικά			Μανία			Κατάθλιψη						
	Επεισόδιο Δείκτης	Εμπλουτισμένο δείγμα	MS	Lam	Li	Val	MS	Lam	Li	MS	Lam	Li	Val
Memantine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-acetyl cysteine	Καταθλιπτικό	Ναι	Όχι	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: έλλειψη στοιχείων FEWP: Free and Easy Wanderer Plus MS: Σταθεροποιητής της διάθεσης, Lam: lamotrigine, Li: λίθιο, Val: valproate, Cbs: carbamazepine, FGAs: πρώτης γενεάς αντιψυχωπικά

Πίνακας 2. Προφίλ ασφαλείας και ανοχής των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων.

Παράγοντας	Ασφάλεια/ανοχή
Allopurinol	Διόγκωση του στόματος και των χειλέων, σοβαρό δερματικό εξάνθημα, μολύνσεις, οφθαλμικός ερεθισμός, ηπατίτιδα, απώλεια όρεξης και βάρους, επώδυνη ούρηση με αίμα
Armodafinil/modafinil	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
Celecoxib	Καλή ασφάλεια και ανοχή
FWEP	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Ketamine	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
Lisdexamfetamine	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
N-acetyl cysteine	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Memantine	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Medroxyprogesterone	Καλή ασφάλεια και ανοχή
Modafinil	Διεγερτικό, κίνδυνος κατάχρησης
Pramipexole	Διαταραχές της συμπεριφοράς, ψύχωση
Pregnenolone	Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς
Tamoxifen	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, νευρογνωσιακή διαταραχή
Verapamil	Καλή ασφάλεια και ανοχή

Μια μικρή μελέτη σε 21 ασθενείς με Δδ-II και σε κατάθλιπτική φάση με επίπεδα λιθίου ή valproate εντός θεραπευτικών ορίων, τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε pramipexole (N=10) ή placebo (N=11) για 6 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν σε κάθε ομάδα ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο συνδυασμός με pramipexole υπερέιχε όσον αφορά στην απάντηση (60% έναντι 9%, $p=0,02$). Ένας ασθενής υπό pramipexole και δύο στην ομάδα placebo ανέπτυξαν υπομανιακά συμπτώματα.³⁸ Μια άλλη μικρή μελέτη τυχαιοποίησε 17 διπολικούς ασθενείς με κατάθλιψη να λάβουν συνδυασμό inositol ή placebo για 6 εβδομάδες πάνω σε λίθιο ή valproate. Τα αποτελέσματα έδειξαν αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική υπεροχή της ομάδας της inositol όσον αφορά στα ποσοστά απάντησης (44% έναντι 0%, $p=0,053$).³⁹

Θεραπευτική προσθήκη

Στους διπολικούς ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη κατά τη διάρκεια θεραπείας με λίθιο ή valproate, θα ήταν σωστό να προστεθεί ketamine, η οποία επίσης αντιμετωπίζει την αυτοκτονικότητα. Η απάντηση σε μια μοναδική έγχυση ketamine εμφανίζεται εντός λεπτών και διαρκεί έως 3 ημέρες.⁴⁰

Ωστόσο τα δεδομένα είναι αρνητικά όσον αφορά στην προσθήκη memantine σε lamotrigine,⁴¹ ketamine σε ΕΣΘ⁴² και lisdexamfetamine σε θεραπεία ως συνήθως.⁴³

Μια άλλη ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 85 διπολικούς ασθενείς με κατάθλιψη χορήγησε modafinil (177 mg/ημέρα) ως θεραπευτική προσθήκη και ανέφερε βελτίωση του αποτελέσματος χωρίς επαγωγή μανίας ή υπομανίας. Και η απάντηση και η ύφεση ήταν πιο συχνές στην ομάδα της modafinil (44% και 39%) σε σύγκριση με την ομάδα placebo (23% και 18%).⁴⁴ Παρόλο που η μελέτη αυτή δεν ανέφερε αυξημένο κίνδυνο επαγωγής του αντίθετου πόλου, φαίνεται ότι η modafinil μπορεί να προκαλεί υποκλινική επαγωγή.⁴⁵ Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη θεραπεία της οξείας Δδ-I κατάθλιψης με προσθήκη armodafinil (ισομερές της modafinil με μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής, δόση 150 mg/ημέρα, N=128) πάνω σε λίθιο, valproate ή olanzapine είναι θετικά,^{46,47} όμως δύο μη δημοσιευμένες μελέτες είναι αρνητικές.⁴⁸ Η μελέτη της celecoxib (400 mg/ημέρα) δεν έδωσε στοιχεία που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητά της ως θεραπευτική προσθήκη σε θεραπεία των καταθλιπτικών ή των μεικτών επεισοδίων⁴⁹ ενώ μια μελέτη που αφορούσε στην pregnenolone (τιτλοποιημένη στα 500 mg/ημέρα) ήταν θετική.⁵⁰

Κάποια δεδομένα υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των omega-3 fatty acids ως θεραπευτικής προσθήκης στη διπολική κατάθλιψη αλλά όχι στη μανία, όμως τα δεδομένα είναι ασαφή και δεν μπορεί να εξαχθούν συμπεράσματα.^{33,51-58}

Θεραπεία συντήρησης

Μονοθεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Συνδυαστική θεραπεία

Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Θεραπευτική προσθήκη

Τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη pramipexole σε θεραπεία ως συνήθως σε σταθεροποιημένους διπολικούς ασθενείς με στόχο τη βελτίωση της νευρογνωσιακής λειτουργίας είναι αρνητικά⁵⁹ και το ίδιο είναι τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη N-acetyl cysteine σε θεραπεία ως συνήθως σε ασθενείς μετά από επεισόδιο κατάθλιψης.⁶⁰

Δύο μελέτες αφορούσαν στη χορήγηση N-acetyl cysteine (NAC). Η πρώτη αφορούσε σε 75 διπολικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης και ανέφερε ότι η θεραπεία με προσθήκη NAC βελτίωσε σημαντικά τη βαθμολογία στην κλίμακα MADRS σε σύγκριση με το placebo ($p=0,002$). Η βελτίωση χάθηκε με την έκπλυση του παράγοντα. Η NAC δεν είχε αποτέλεσμα στον χρόνο μέχρι την εμφάνιση επεισοδίου διαταραχής της διάθεσης αλλά ούτε και οδήγησε στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.⁶¹ Η δεύτερη μελέτη τυχαιοποίησε 14 ασθενείς (όχι όλοι με υψηλές βαθμολογίες κατάθλιψης) και ανέφερε υπεροχή της προσθήκης NAC έναντι του placebo όσον αφορά στην ύφεση ($p=0,031$).⁶² Μία μελέτη που αφορούσε στη χορήγηση ramelteon πάνω σε θεραπεία ως συνήθως ήταν θετική⁶³ ενώ μία άλλη που αφορούσε την προσθήκη memantine σε ασθενείς υπό valproate ήταν αρνητική.⁶⁴

Υπάρχουν κάποια δεδομένα που προτείνουν ότι υπάρχει αξία στη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων όπως τα n-3 fatty acids, το chromium, η choline, το magnesium και η tryptophan είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς με κλασικές θεραπείες αλλά τα δεδομένα είναι χαμηλής ποιότητας.⁵⁷

Ειδικές περιπτώσεις

Για τους διπολικούς ασθενείς με εξάρτηση από αλκοόλ, η χρήση naltrexone μπορεί να είναι χρήσιμη⁶⁵ ενώ επίσης τα δεδομένα είναι θετικά και για την acamprosate.⁶⁶

Μία μελέτη ανέφερε ότι η χορήγηση pramipexole βελτιώνει τη νευρογνωσιακή λειτουργία σε νορμοθυμικούς ασθενείς μόνο⁶⁷ όμως μία άλλη ήταν αρ-

νητική,⁵⁹ ενώ τα δεδομένα είναι αρνητικά και για τη N-acetyl cysteine (NAC).⁶⁸

Η πρόσθετη χορήγηση διαρρινικά ινσουλίνης (40 IU q.i.d., N=34) οδήγησε σε βελτίωση των εκτελεστικών λειτουργιών αλλά όχι των υπολοίπων νευρογνωσιακών λειτουργιών σε νορμοθυμικούς ασθενείς.⁶⁹ Επίσης η προσθήκη mifepristone σε δόση 600 mg/ημέρα βελτίωσε τη χωρική εργαζόμενη μνήμη σε καταθλιπτικούς διπολικούς ασθενείς και αυτό το αποτέλεσμα διατηρήθηκε έως και 7 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.⁷⁰

Συζήτηση

Το παρόν άρθρο αποτελεί την πρώτη διεθνώς συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας με τη μέθοδο PRISMA όσον αφορά στη χρήση μη συμβατικών φαρμακευτικών παραγόντων στη θεραπεία της Δ.δ. Το προφίλ ασφαλείας των παραγόντων αυτών παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

Η ανασκόπηση έδειξε ότι υπάρχουν περιορισμένα μόνο δεδομένα, στην πλειονότητά τους αρνητικά, υπάρχουν ωστόσο και αρκετά θετικά αποτελέσματα τα οποία ανάμεσα στα άλλα υπόσχονται την αποκάλυψη καινούργιων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και θεραπευτικών οδών για τη νόσο αυτή.

Από τους παράγοντες που έχουν μελετηθεί στην οξεία μανία, η tamoxifen παρουσιάζει αποτελεσματικότητα και ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία με λίθιο και άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης ωστόσο το προφίλ ασφαλείας της είναι σχετικά πτωχό. Η alloripurinol εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με λίθιο αλλά όχι με άλλους παράγοντες ενώ η ασφάλειά της είναι καλή. Η methoxyprogesterone εμφανίζει αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό γενικά με σταθεροποιητές της διάθεσης και το προφίλ ασφαλείας της είναι πολύ καλό.

Στην οξεία διπολική κατάθλιψη αποτελεσματικοί είναι οι συνδυασμοί FEWP με carbamazepine και ketamine, modafinil, pramipexole, pregnenolone και ίσως armodafinil με σταθεροποιητές της διάθεσης. Το προφίλ ασφαλείας των παραγόντων αυτών είναι γενικά μέτριο. Αρνητικά αποτελέσματα υπάρχουν για τη χρήση celecoxib, lisdexamfetamine και memantine.

Όσον αφορά στη φάση συντήρησης, τα δεδομένα είναι αρνητικά τόσο για τη memantine όσο και για τη N-acetylcysteine.

Ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι όσες από τις ουσίες αυτές είναι δραστικές πιθανότατα ασκούν τη θεραπευτική τους δράση μέσω οδών που είναι δια-

φορετικές από τις συνηθισμένες και διαφορετικές και από αυτές που προτείνονται στα περισσότερα βιολογικά μοντέλα που αφορούν στη Δδ, και ως εκ τούτου ανοίγουν καινούργιους ορίζοντες για την κατανόηση της νόσου αυτής.

Στα πλαίσια αυτά ιδιαίτερη μεία αξίζει όσον αφορά στην αντιμανιακή δράση της tamoxifen και την αντικαταθλιπτική δράση της ketamine που πιθανότατα θα αποτελέσουν παραδείγματα για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων στο εγγύς μέλλον.

Non-conventional pharmacological agents for the treatment of bipolar disorder: A systematic review of the evidence

K.N. Fountoulakis,¹ D. Balaris,² V. Nikolaou,¹ J. Nimatoudis¹

¹3rd Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, ²Psychiatrist, Thessaloniki, Greece

Psychiatriki 2016, 27:253–263

Bipolar disorder (BD) has a complex and variable clinical picture which is characterized by many different facets and phases and as a result its therapeutical options are also complex and often unsatisfactory. Typically the so-called "mood stabilizers" are used in the treatment of BD and in this class lithium and specific antiepileptics are included. The present study aimed to systematically review the literature concerning the presence of randomized double blind clinical trials of 'non conventional' pharmaceutical treatment options. The present systematic review utilized the PRISMA method and searched the MEDLINE through January 1st 2015 with the use of appropriate key words. In order to identify randomized controlled trials- RCTs a combination of the words "bipolar", "manic", "mania", "manic depression" and "manic depressive" with "randomized" was used. Webpages with lists of trials were also searched including <http://clinicaltrials.gov> and <http://www.clinicalstudyresults.org> as well as the official webpages of all pharma companies with products marketed in the treatment of BD. The reference lists of various review papers were also searched. The MEDLINE was searched with the combination of the words "guidelines" or "algorithms" with "mania", "manic", "bipolar", "manic-depressive" or "manic depression" in order to identify articles with treatment guidelines. The reference list of these articles were also scanned. From 3,284 papers which were initially traced, only 47 papers were included in the present study. From those agents studied in acute mania, tamoxifen is efficacious as monotherapy and as combination therapy with lithium and other mood stabilizers, however its safety profile is relatively poor. Allopurinol manifests efficacy in combination with lithium but not with other agents and its safety profile is satisfactory. Methoxyprogesterone is efficacious in combination with mood stabilizers and its safety profile is very good. In acute bipolar depression the combinations of FEWP with carbamazepine and ketamine, modafinil, pramipexole, pregnenolone and maybe armodafinil with mood stabilizers are efficacious. The safety profile of these combinations is medium. The use of celecoxib, lisdexamfetamine and memantine have negative data. Concerning the maintenance treatment, the data are negative for memantine and for N-acetylcysteine. Although most of the data concerning the usefulness of "non-conventional" pharmacotherapeutic agents in the treatment of bipolar disorder are negative, it is encouraging that

those agents who have been proven efficacious probably exert their therapeutic effect through pathways which differ from usual and probably different from those classically considered in most biological models of bipolar illness. In this way there constitute new paradigms and open new horizons in the understanding of the disease.

Key words: Bipolar disorder, evidence-based medicine, mania, bipolar depression, treatment.

Βιβλιογραφία

- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche 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
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009, 339:b2535, doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009, 6(7):e1000097, doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- 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(1):e20. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050020
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100(6):406–417, PMID:10626918
- Bech P. The full story of lithium. A tribute to Mogens Schou (1918– 2005). *Psychother Psychosom* 2006, 75(5):265–259, DOI:10.1159/000093947
- Bech P. The Bech-Rafaelsen Mania Scale in clinical trials of therapies for bipolar disorder: a 20-year review of its use as an outcome measure. *CNS Drugs* 2002, 16(1):47–63, PMID:11772118
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3):CD003013, DOI:10.1002/14651858.CD003013
- 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(9): 1537–1547, DOI:10.1176/appi.ajp.161.9.1537
- Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. *Risperidone alone or in combination for acute mania*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004043, DOI:10.1002/14651858.CD004043.pub2
- Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. *Olanzapine alone or in combination for acute mania*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD004040
- 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(1):CD004052, DOI:10.1002/14651858.CD004052
- Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. *Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD003196, 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(4):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(3):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(1):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(11):1376–85, PMID:16420074
- Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008, 11(7):999–1029, doi:10.1017/S1461145708009231
- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of anti-manic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2010, 36(2):375–89, DOI:10.1038/npp.2010.192
- 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(2):125–132, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60388-2
- 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(9799):1306–1315, doi:10.1016/S0140-6736(11)60873-8
- 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):1–10, DOI:10.1016/j.jad.2005.01.004
- Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study.

- Bipolar Disord* 2007, 9(6):561–570, DOI:10.1111/j.1399-5618.2007.00530.x
25. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65(3):255–263, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.43
 26. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1998, 155(7):972–973, DOI:10.1176/ajp.155.7.972
 27. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord* 2010, 129(1–3):327–331, doi:10.1016/j.jad.2010.08.015
 28. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2008, 69(8):1237–1245 TRIAL REGISTRATION: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00560079, PMID:18681754, PMCID:PMC2727594
 29. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, Marian G, Vlad N, Greco IG et al. Allopurinol for mania: a randomized trial of allopurinol versus placebo as add-on treatment to mood stabilizers and/or antipsychotic agents in manic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014, 16(4):441–447, DOI:10.1111/bdi.12202
 30. Kulkarni J, Berk M, Wang W, Mu L, Scarr E, Van Rheenen TE et al. A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology* 2014, 43:52–61, doi:10.1016/j.psyneuen.2014.02.004
 31. Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, de Castella A, et al. A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31(4):543–547, DOI:10.1016/j.psyneuen.2005.11.001
 32. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 120(6):441–445, doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01368.x
 33. 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(12):1613–1614, PMID:16401167
 34. 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(3–4):360–369, DOI:10.1016/j.jpsychires.2005.06.002
 35. Fan A, Berg A, Bresee C, Glassman LH, Rapaport MH. Allopurinol augmentation in the outpatient treatment of bipolar mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2012, 14(2):206–210, doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01001.x
 36. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014, 24:1210–1221
 37. McElroy SL, Winstanley EL, Martens B, Patel NC, Mori N, Moeller D, et al. A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int Clin Psychopharmacol* 2010, 26(1):48–53, doi:10.1097/YIC.0b013e3283400d35
 38. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004, 56(1):54–60, DOI:10.1016/j.biopsych.2004.03.013
 39. Eden Evins A, Demopulos C, Yovel I, Culhane M, Ogutha J, Grandin LD et al. Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2006, 8(2):168–174, DOI:10.1111/j.1399-5618.2006.00303.x
 40. 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, doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.010
 41. 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(1):64–70, doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x
 42. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012, 28(3):157–161, doi:10.1097/YCT.0b013e31824f8296
 43. 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(1):6–13, doi:10.1097/YIC.0000000000000051
 44. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007, 164(8):1242–1249, DOI:10.1176/appi.ajp.2007.06060981
 45. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P, Magiria S, Kantartzis S, Iacovides A et al. Ultra short manic-like episodes after antidepressant augmentation with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32(3):891–892, DOI:10.1016/j.pnpbp.2007.11.006
 46. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(10):1363–1370, doi:10.4088/JCP.09m05900gry
 47. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA, Armodafinil Treatment Trial Study N. Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(10):1054–1061, doi:10.4088/JCP.13m08951

48. Ostacher MJ. When positive isn't positive: the hopes and disappointments of clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(10):e1186–1187, doi:10.4088/JCP.14com09427
49. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008, 23(2):87–94, DOI:10.1002/hup.912
50. Brown ES, Park J, Marx CE, Hynan LS, Gardner C, Davila D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2014, 39(12):2867–2873, doi:10.1038/npp.2014.138
51. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2011;73:81–86, doi:10.4088/JCP.10r06710
52. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006, 188:46–50, DOI:10.1192/bjp.188.1.46
53. Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary *in vivo* evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentaenoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2007, 21(4):435–439, DOI:10.1177/0269881106067787
54. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006, 60(9):1020–1022, DOI:10.1016/j.biopsych.2006.03.056
55. 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(5):407–412, PMID:10232294
56. 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(5):699–703, ISBN 0199300550, 9780199300556
57. Sylvia LG, Peters AT, Deckersbach T, Nierenberg AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013, 82(1):10–19, doi:10.1159/000341309
58. 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(1):81–86, doi:10.4088/JCP.10r06710
59. Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2011, 73(1):103–112, doi:10.4088/JCP.11m07299
60. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. *BMC Med* 2012;10:91, doi:10.1186/1741-7015-10-91
61. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008, 64(6):468–475, doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.022
62. Magalhaes PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 2011, 129(1–3):317–320, doi:10.1016/j.jad.2010.08.001
63. Norris ER, Karen B, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;144(1–2):141–147, doi:10.1016/j.jad.2012.06.023
64. 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(3):337–343, doi:10.1097/JCP.000000000000109
65. Sherwood Brown E, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009, 33(11):1863–1869, doi:10.1111/acer.12445
66. Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2012, 14(1):54–63, doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x
67. Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2012, 73(1):103–112, doi:10.4088/JCP.11m07299
68. Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Kohlmann K, Jeavons S, Schapkaitz I et al. Effects of N-acetyl cysteine on cognitive function in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 66(6):514–517, doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02392.x
69. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Vaccarino A, Macqueen G et al. A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012, 14(7):697–706, doi:10.1111/bdi.12006
70. Watson S, Gallagher P, Porter RJ, Smith MS, Herron LJ, Bulmer S et al. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2012, 72(11):943–949, doi:10.1016/j.biopsych.2012.05.029