

한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2010 : 유지치료

인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과학교실 및 백인제기념임상의학연구소¹, 국립나주병원 정신과², 한림대학교 의과대학 정신과학교실³, 인제대학교 의과대학 서울백병원 정신과 및 스트레스 연구소⁴, 건국대학교 의과대학 정신과학교실⁵, 중앙대학교 의과대학 정신과학교실⁶, 연세대학교 의과대학 정신과학교실⁷, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과학교실⁸, 서울대학교 의과대학 정신과학교실⁹, 서울아산병원 건강증진센터 스트레스 클리닉¹⁰, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실¹¹, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실¹²

이정구¹ · 윤보현² · 전덕인³ · 김 원⁴ · 서정석⁵ · 민경준⁶ · 이 은⁷
주연호⁸ · 안용민⁹ · 김병수^{8,10} · 신영철¹¹ · 박원명¹²

Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2010 : Maintenance Therapy

Jung Goo Lee, MD¹, Bo-Hyun Yoon, MD², Duk-In Jon, MD³, Won Kim, MD⁴, Jeong-Seok Seo, MD⁵,
Kyung Joon Min, MD⁶, Eun Lee, MD⁷, Yeon Ho Joo, MD⁸, Yong Min Ahn, MD⁹,
Byungsu Kim, MD^{8,10}, Young Chul Shin, MD¹¹ and Won-Myong Bahk, MD¹²

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital and Paik Institute for Clinical Research, Busan, Korea

²Naju National Hospital, Naju, Korea

³Department of Psychiatry, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

⁴Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea

⁶Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

⁷Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁸Department of Psychiatry, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁹Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

¹⁰Stress Clinic, Health Promotion Center, Asan Medical Center, Seoul, Korea

¹¹Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

¹²Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : After announcement of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP) in 2006, there has been an increasing need for the revision of treatment algorithm due to rapid changes in the management for bipolar disorder. In this study, we evaluated the maintenance treatment of bipolar I and bipolar II disorders of KMAP-BP 2010. **Method :** The questionnaire to survey the expert opinion of medication for bipolar disorder was completed by the review committee consisting of 65 experienced psychiatrists. It is composed of 37 questions, and each question includes various sub-items. We classified the expert opinion to 3 categories (the first-line treatment, the second-line, the third-line) by χ^2 test. A part of this revision regarding maintenance treatment had 7 items ; 5 on bipolar I and 2 on bipolar II disorder. **Results :** In case of bipolar I disorder, mood stabilizer monotherapy and combination of mood stabilizer and atypical antipsychotic drugs were 1st-line treatment. In maintenance management for bipolar II disorder, two treatment options were recommended. Treatment with MS alone or combinations of MS and atypical antipsychotic drugs were preferred. Atypical antipsychotic drugs and lamotrigine were more favored in the maintenance treatment for bipolar I and II disorders than previous KAMP-BP 2006. **Conclusions :** There have been growing body of tendency that atypical antipsychotics are more preferred than the previous KMAP-BP. Also there is an increasing interest on the maintenance use of lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. (J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2011;9:162-170)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Algorithm · Maintenance therapy · Atypical antipsychotics · Mood stabilizer.

투고일자 : 2011년 3월 31일 / 심사일자 : 2011년 5월 24일 / 게재확정일자 : 2011년 6월 22일

교신저자 : 윤보현, 520-715 전남 나주시 산포면 세남로 1328-31 국립나주병원 정신과

전화 : (061) 330-4173 · 전송 : (061) 330-4150 · E-mail : yoonbh@chollian.net

교신저자 : 박원명, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 정신과학교실

전화 : (02) 3779-1053 · 전송 : (02) 780-6577 · E-mail: wmbahk@catholic.ac.kr

서 론

Lithium이 양극성 장애 조증 삽화 치료에 효능이 알려지면서 양극성 장애에 대한 약물 치료가 본격적으로 이루어지기 시작했다. 이후 valproic acid, carbamazepine과 같은 항전간제(anti-epileptic drug)가 양극성 장애 치료에 널리 사용되었으며 최근에 와서는 lamotrigine과 같은 새로운 항전간제 역시 양극성 장애의 치료에 유용하게 사용되고 있다. 최근에는 특히 비정형 항정신병약물인 risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone 등이 미국 및 국내 식약청에서 양극성 장애 치료에 허가를 받으면서 양극성 장애 약물 치료에 중요한 부분을 차지하고 있다.

이렇듯 양극성 장애 치료에 다양한 약물들이 비교적 빠른 기간 내에 도입이 되어서 사용이 되고 있지만, 대다수의 임상자들은 일부 경험과 지식만으로 어떠한 약물을 어떻게 적절하게 사용할 것인가에 대한 지침이 없어 임상현장에서 약물의 사용에 어려움이 많은 것이 현실이다. 이러한 어려움에 대한 해결책 중 하나는 약물치료 지침서나 알고리즘을 활용하는 것인데, 이미 외국에서는 각종 지침서나 알고리즘이 꾸준히 발표되고 또 개정되고 있다.¹⁻⁵⁾ 하지만 외국의 치료 지침서나 알고리즘을 그대로 한국에 적용하기에는 한국인의 문화적 특성 및 생물학적 특성, 사용 가능한 약물의 차이, 한국의 의료 보험정책 등과 같은 의료내외적 환경 등으로 인해 무리가 있다.

이에 국내에서는 저자들이 중심이 되어 2002년에 최초로 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2002, 이하 KMAP-BP 2002)을 개발하였고^{6,7)} 또한 적용가능성(feasibility) 연구를 통하여 그 유용성을 이미 입증한 바 있다.⁸⁻¹¹⁾

KMAP-BP 2002가 완성된 이후에도 국내외에서 약물치료에 대한 많은 연구들이 진행되었고 양극성 장애의 치료 경향 또한 바뀌었으며 이에 따라 몇몇 외국의 치료지침서나 알고리즘도 지속적으로 개정되는 등^{3,4)} 의료현실이 빠르게 변화하고 있어, 한국형 알고리즘도 현재 상황을 반영할 수 있도록 개정할 필요성이 대두되었다.

최근에는 양극성 장애 환자들의 높은 자살 위험성,^{1,5,12)} 높은 재발률,⁵⁾ 재발 시 전반적인 기능상의 악화⁵⁾ 등의 이유로 특히 유지치료의 중요성이 크게 강조되고 있다. 이 외에도 일반적으로 양극성 장애로 진단되기까지 환자들은 이미 몇 차례의 삽화를 경험한다는 보고는¹³⁾ 현재까지 대부분 동의하고 있는 2번 이상의 삽화가 있는 경우에 유지치료를 하자고 하는 권고사항³⁾과 맞아 떨어지며, 또한 환자들의 상당수는 치료를 종료할 정도의 지속적인 기분 안정상태를 유지하지 못한다는 연구결과^{14,15)} 등을 볼 때 유지치료에 대한 치료지침이 필요한 실정이다. 실제로 해외에서 발표된 양극성 장애에 대

한 치료지침서 및 알고리즘에서도 대부분 유지치료를 권장하거나 이에 대해 언급하고 있으나,^{1,3,5,12)} KMAP-BP 2002는 이에 대한 부분이 미약했던 것이 사실이었다. 이런 문제점을 보완하기 위하여 2006년 개정된 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2006, 이하 KMAP-BP 2006)¹⁶⁾에서는 유지치료에 대한 부분을 이전에 비해서 강화시키고 양극성 장애 II형에 대한 유지치료 부분도 포함시켰다. 하지만 KMAP-BP 2006에서도 새롭게 사용되는 약물의 종류나 선택에 대한 충분한 반영을 하지 못하였고 유지치료에 대해서도 미비한 점이 있어 보완이 요구되었다.

이에 이번에 4년만에 재개정이 되는 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2010, 이하 KMAP-BP 2010)에서는 유지치료에 대한 항목을 대폭 개선하였으며 특히 약물치료의 중요성을 강조하였다. 급성기 삽화 후 유지치료에 대한 질문들을 새롭게 만들었으며 특히 약물의 선택에 대하여 중점을 두었다 그리고 양극성 장애 II형의 유지치료에 대한 내용도 보완하였다. 본 저자들은 이에 대한 국내의 전문가들의 의견을 종합하여 분석하고 이를 토대로 양극성 장애 유지기의 알고리즘 및 치료지침을 제시하고자 한다.

대상 및 방법

치료 지침의 개발 방법

개 요

2002년^{6,7)} 및 2006년¹⁶⁾의 KMAP-BP와 마찬가지로 2010년 개정작업도 기본적으로 2000년에 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000에 이용된 설문 방식을 사용하였다.²⁾ The Expert Consensus Guideline Series for the Treatment of Bipolar Disorder(이하 ECG-BP)는 1996년, 2000년, 2004년 등 4년 간격으로 발표되었다.^{2,3)} 처음 개발할 당시에는 ECG-BP에 이용된 설문 중에서 일부를 국문으로 번안하였고 필요에 따라 추가로 설문항목으로 제작하였다. 이번 연구에서는 KMAP-BP 2006¹⁶⁾을 기본으로 하여 문항 일부를 수정하였다. 특히 약물치료의 안정성과 특수 집단에 대한 설문을 추가하여 다양한 임상 상황에서 치료적 선택을 도와줄 수 있도록 하였다. KMAP-BP 2006에서는 급성기 조증 삽화 이후 유지치료 전략으로 우울증의 병력이 없는 경우, 약물로 유발된 조증, 우울증의 병력이 있거나 과거 항우울제 치료는 없었던 경우로 나누어서 제시하였다.¹⁶⁾ 하지만 KMAP-BP 2010에서는 조증 삽화 이후 유지치료 단일 항목으로 제시를 하였는데, 그 이유는 KMAP-

BP 2006 결과 분석에 의하면 각각의 치료 전략 거의 일치하는 것으로 나타났기 때문이다.

각 문항에서 치료전략 또는 약물선택의 적합성을 평가하도록 하였으며, 이를 위해서 ECG-BP 2000에서 이용된 RAND Corporation의 9점 척도 수정판을 사용하였다.²⁾ 한편 해당 항목에 대한 경험이 부족하다거나 잘 알고 있지 못하는 경우에는 평가하지 않도록 하였다.

94명의 전문가에게 설문지를 발송하였고 이 중 65명(69.1%)이 회신하였다. 각 선택항목에 대하여 χ^2 -검증(χ^2 -test)을 시행하여 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우(non-random distribution)에 합의가 있는 것으로 하였다. 또한 선택항목의 95% 신뢰도 구간(confidence interval, CI)에 근거하여 각 선택 항목을 1차/선호하는 선택(first-line/preferred choice), 2차/대체 선택(second-line/alternate choice), 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third-line/usually inappropriate)의 3가지 범주로 구분하였다. 2차 선택 항목 중에서 신뢰도 구간이 1차 선택과의 경계선(6.5점)에 걸치는 경우는 상위 2차 선택(high second-line)으로 구분하였고, 중복되지 않는 경우는 하위 2차(low second-line)로 구별하여 분류하였다. 이에 따라 주요 임상 상황에서 선호하는 치료전략을 보여주는 지침표(guideline table)를 만들었다. 이를 토대로 하여 논란의 여지가 있는 부분에 대해 검토위원회에서 토의를 하였으며, 최종 결정은 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 실무위원회에서 하였다. 이 지침표를 기본으로 하고 연구결과에 의한 근거를 반영하여 조증, 양극성 우울증, 급속순환형, 유지치료 그리고 안정성 및 특수 집단에 대한 KMAP-2010을 제작하였다.

설문지 제작

2002년에 발표된 KMAP-BP 2002는 ECG-BP 2000²⁾을 근간으로 하여 개발되었다. 미국에서 개발된 ECG-BP 2000²⁾에서는 양극성 장애 전문가에게 다양한 임상적 상황에 대한 여러 치료 전략의 적절성에 대해 설문 조사를 하였는데, 우리는 ECG-BP 2000²⁾을 국내 실정에 맞게 수정 및 추가하여 KMAP-BP 2002를 제작하였다. KMAP-BP 2006은 2002년판 설문지의 골격을 큰 틀에서 그대로 유지하며 일부 문항을 수정하였다. 이번 연구에서도 2006년판 설문지의 틀은 유지하였으며 일부 문항을 수정하였다. 특히 이번에는 약물치료의 안정성에 대한 문항들을 추가하였고, 특수 집단에서의 약물치료에 대한 적절성을 평가하도록 하였다. 설문지는 40개의 큰 항목, 311개의 소 항목, 그리고 1,151개의 개별 항목으로 구성되었다.

평가 척도

설문지의 총 40개 임상상황 가운데 37개에서는 검토위원

들의 의견 일치도를 조사하기 위해 9점 척도를 사용하여 각 치료선택의 적절성을 평가하도록 되어있다. 나머지 3개의 상황(항정 신병약물의 사용기간과 항우울제의 사용기간)에서는 평가자들이 직접 기술하게 되어 있다.

검토위원회의 구성

검토위원회를 구성하기 위해 우선 양극성 장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 정신과 전문의 98명을 우선 선정 후 참여 의사를 확인하였다. 이 중 불참 의사를 보인 4명을 제외한 94명에게 설문지를 발송하였다. 여러 진료 상황을 포괄하기 위해 대학병원, 종합병원, 정신과 전문병원, 개원가의 전문의를 적절한 비율로 정하였고, 가급적 2006년 연구에 참여하였던 사람을 우선적으로 참여하도록 하였다. 94명 검토위원 가운데 대학병원 소속이 66명, 종합병원 소속이 6명, 정신과 전문병원 소속이 12명, 개원가가 10명이었다. 이 중 총 65명(69.1%)이 설문문에 답하였으며 대학병원 소속이 45명, 종합병원 소속이 6명, 정신과 전문병원 소속이 10명, 개원가가 4명이었다.

평가척도 점수의 자료 분석

각각의 선택 항목에 대하여 우선 3개의 범주(1~3, 4~6, 7~9) 사이에 분포의 차이가 있는지를 χ^2 -검증을 통해 알아봄으로써 의견의 일치도 유무를 결정하였다. 그 다음으로는 평균과 95% 신뢰 구간을 계산하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였다. 3차 선택은 그 이하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 정하였다.

결 과

급성기 조증 삽화 후 유지치료

조증 삽화 후의 유지치료에 대해서는 2006년 지침서와는 다른 방식의 설문을 채택하였다. 조증 삽화 후 전반적인 유지치료의 전략에 대하여 선택을 하게 하였으며, 특히 약물의 선택에 있어서 중점을 두었다. 그리고 유지치료 중에 나타난 조증(breakthrough mania)에서 약물의 선택에 대하여 설문을 하였다.

조증 삽화 후 유지치료의 전략

기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 치료와 기분조절제 단독치료가 선호하는 전략으로 평가되었다. 상위 2차 전

Table 1. Maintenance treatment for bipolar I disorder

	Preferred strategy	High 2 nd line alternatives	Low 2 nd line alternatives
Maintenance strategy after mania	MS+AAP (quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone) MS alone	AAP alone MS+LTG AAP+LTG	2 MS MS+AAP+LTG LTG alone
Breakthrough mania	MS ↑ +AAP Add AAP	Li ↑ +other MS Val +other MS Change MS	MS ↑ Change MS

MS : mood stabilizers (lithium, valproic acid), AAP : atypical antipsychotics, Li : lithium, Val : valproic acid, LTG : lamotrigine

략으로는 비정형 항정신병약물 단독, 기분조절제와 lamotrigine 병합, 비정형 항정신병 약물과 lamotrigine의 병합이 선택이 되었으며, 하위 2차 전략으로는 두가지의 기분조절제 병용, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, lamotrigine 단독이 선택이 되었다(표 1).

조증 삽화 후 유지치료 시 항정신병약물의 선택

대개 급성기 조증 증상이 사라지면 항정신병약물을 감량하여 중단하는 경우가 일반적이지만 일부 환자들에게는 장기간 유지하는 것이 도움이 된다. 특히 비정형 항정신병약물은 양극성 장애 유지기에 허가를 얻고 나서 사용이 증가하고 있는 실정이다. 기분조절제와 항정신병약물의 병용 요법으로 유지치료를 시행할 때에는 quetiapine, aripiprazole, olanzapine 순으로 선호가 높았으며, 유지치료 시 항정신병약물 단독요법으로는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole 순으로 선호도가 높았다. 특히 유지치료에서는 KMAP-BP 2006에서 하위 선택 약물이었던 aripiprazole¹⁶⁾이 KMAP-BP 2010에서 선호약물로 나타났다.

기분조절제와 항정신병약물의 병용 유지치료

Quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone 순으로 선호하는 약물로 선택이 되었다. 상위 2차 약물로는 ziprasidone이 선택되었고 하위 2차 약물로는 amisulpride와 zotepine이 선택되었다.

항정신병약물 단독 유지치료

Quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone 순으로 선호하는 약물로 선택이 되었으며 상위 2차 약물로는 ziprasidone이 선택이 되었으며 하위 2차 약물로는 amisulpride와 zotepine이 선택이 되었다.

한 가지 약물로 유지치료 중에 나타난 조증 발현 (Breakthrough)

Lithium이나 valproic acid 단독사용시 조증이 발현(break-through)한 경우, 일단 용량을 올리고 비정형 항정신병약물을 병합 투여하는 것이 1차 전략으로 널리 선택되었다. 각각의 경

우를 살펴보면 lithium 저용량을 단독 사용하고 있을 경우에 조증이 재발했다면 lithium 증량과 함께 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. 증량과 다른 기분조절제 추가가 그 뒤를 이었고 다른 기분조절제를 추가하는 것도 상위 2차 전략으로 선택되었다. Lithium 고용량을 단독으로 사용하고 있는 경우에는 lithium 용량을 올리고 비정형 항정신병약물 추가하는 것과 비정형 항정신병약물 추가가 1차 전략으로 선택되었다. Valproic acid 저용량을 단독사용하고 있을 경우에도 증량을 하고 비정형 항정신병약물 병합을 하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 전략이었다. Lithium과 valproic acid를 고용량으로 병용투여하고 있는 경우는 비정형 항정신병약물의 추가가 1차 전략으로 선택되었다. 비정형 항정신병약물을 단독으로 사용하고 있을 때는 기분조절제를 추가하는 것이 1차 전략으로 선택되었다.

현재 Lithium 단독 사용일 때

Lithium의 용량을 올리고 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법과 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법을 선호하는 것으로 나타났다. 상위 2차 전략으로는 lithium의 용량을 올리고 다른 기분조절제를 추가하는 것이 선택되었다. 하위 2차 전략으로는 다른 약물을 추가하지 않고 lithium의 용량을 올리는 방법과 다른 기분조절제로 변경을 하는 방법이 선택되었다.

현재 Valproic acid 단독 사용일 때

Valproic acid의 용량을 올리고 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법과 비정형 항정신병약물을 추가하는 전략이 선호하는 방법으로 선택이 되었다. 상위 2차 전략으로는 valproic acid 용량을 올리고 다른 기분조절제를 추가하는 방법이 선택되었다. 하위 2차 전략으로는 다른 약물을 추가하지 않고 valproic acid의 용량을 올리는 방법과 다른 기분조절제를 추가하는 방법이 선택되었다.

현재 고용량의 Lithium과 Valproic acid을 병합 사용하고 있을 때

비정형 항정신병 약물을 추가하는 전략이 가장 선호하는 방법으로 선택이 되었다. 상위 2차 전략으로는 다른 기분조

절제로 변경하거나 다른 기분조절제를 추가하는 방법이 선택이 되었으나 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법에 비하면 선호도가 많이 떨어지는 양상이었다.

현재 비정형 항정신병약물 단독 일 때

기분조절제를 추가하는 전략이 가장 선호하는 방법으로 선택이 되었다. 상위 2차 전략으로는 다른 약물을 추가하지 않고 비정형 항정신병약물의 용량을 올리는 방법이 선택이 되었고 하위 2차 전략으로는 다른 비정형 항정신병약물을 추가하는 방법이 선택이 되었다.

조증 발현(Breakthrough)시 추가할(add-on) 기분조절제의 선택

현재 Lithium을 사용 중일 때

Valproic acid를 추가하는 전략이 가장 선호하는 방법으로 선택되었다. 상위 2차 전략으로는 carbamazepine을 추가하는 방법이 선택되었으며 lamotrigine을 추가하는 방법이 하위 2차 방법으로 선택되었다.

현재 Valproic acid를 사용 중일 때

Lithium을 추가하는 전략이 가장 선호하는 방법으로 선택되었다. 상위 2차 전략으로는 carbamazepine을 추가하는 방법이 선택되었으며 lamotrigine을 추가하는 방법이 하위 2차 방법으로 선택되었다.

현재 Lithium과 Valproic acid를 병합하여 사용 중일 때

Carbamazepine을 추가하는 전략이 선호하는 방법으로 선택이 되었으며 lamotrigine을 추가하는 방법이 상위 2차 전략으로 선택되었다.

현재 Carbamazepine을 사용 중일 때

Lithium 혹은 valproic acid를 추가하는 전략이 선호하는 방법으로 선택되었다. 상위 2차 전략으로는 lamotrigine을 추가하는 방법이 선택되었다.

현재 Lamotrigine을 사용 중일 때

Lithium 혹은 valproic acid를 추가하는 전략이 선호하는 방법으로 선택되었다. 상위 2차 전략으로는 carbamazepine을 추가하는 방법이 선택되었다.

조증 발현(Breakthrough)시 추가할(add-on) 항정신병약물의 선택

Olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole을 추가약물로 선호하는 것으로 나타났다. 상위 2차 선택약물로는 ziprasidone이 선택되었으며, 하위 2차 선택약물로는 amisulpride, zotepine이었다.

양극성 장애 II형의 유지치료

KMAP-BP 2006부터 새롭게 추가된 항목이다. 최근 지속적으로 양극성 장애 II형의 치료에 대한 관심이 증가되고 있는 점을 고려할 때, 치료전략과 약물의 선택에 대한 질문은 시기 적절한 것으로 생각된다.

양극성 장애 II형의 유지치료 : 최근 경조증(Hypomania)인 경우 유지치료 전략

선호하는 유지치료의 전략은 기분조절제 단독 치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이었으며 비정형 항정신병약물 단독, 기분조절제와 lamotrigine의 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료는 상위 2차 전략으로 선택되었다. 하위 2차 전략으로는 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, 기분조절제와 비정형 항정신병약물, lamotrigine의 병합, lamotrigine 단독 순으로 선택되었다(표 2).

최근 경조증(Hypomania) : 기분조절제로서 선택할 약물

Lithium과 valproic acid가 선호하는 약물로 선택되었다. 2차 선택약물로는 carbamazepine과 lamotrigine 순으로 선택되었다.

최근 경조증(hypomania) : 항정신병약물을 선택하는 경우

1차로 선호하는 항정신병약물은 quetiapine, olanzapine,

Table 2. Maintenance treatment for bipolar II disorder

	Preferred strategy	High 2 nd line alternatives	Low 2 nd line alternatives
Recently hypomanic	MS alone MS+AAP (quetiapine, aripiprazole, olanzapine, risperidone)	AAP alone MS+LTG APP+LTG	AAP+LTG MS+AAP+LTG LTG alone
Recently depressed	MS+LTG AAP+LTG MS+AAP LTG alone	MS alone AAP alone	MS+AD AD

MS : mood stabilizers (lithium, valproic acid), AAP : atypical antipsychotics, Li : lithium, LTG : lamotrigine, AD : Antidepressants

aripiprazole, risperidone의 순서였다. 상위 2차 약물로는 ziprasidone, 그리고 하위 2차 약물로는 amisulpride, zotepine이 선택되었다.

양극성 장애 II형의 유지치료 : 최근 우울증인 경우의 유지치료 전략

기분조절제와 lamotrigine의 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, lamotrigine 단독 치료 전략이 선호하는 방법으로 선택이 되었다. 상위 2차 치료전략으로는 기분조절제 단독 사용과 비정형 항정신병약물 단독 사용이 선택이 되었으며, 하위 2차 치료전략으로는 기분조절제와 항우울제 병합 요법과 항우울제 단독 사용이 선택되었다.

최근 우울증 : 기분조절제로 선택할 약물

Lamotrigine, lithium, valproic acid이 선호하는 약물로 선택이 되었으며 carbamazepine이 2차 약물로 선택이 되었다.

최근 우울증 : 항우울제를 선택하는 경우

Bupropion과 (es)citalopram이 선호하는 약물로 선택이 되었다. 상위 2차 약물로는 sertraline, paroxetine, fluoxetine이 선택이 되었으며 하위 2차 약물로는 mirtazapine, venlafaxine, fluvoxamine, milnacipran 등이 선택되었다.

최근 우울증 : 항정신병약물을 선택하는 경우

Quetiapine, aripiprazole, olanzapine이 선호하는 약물로 선택이 되었다. 상위 2차 약물로는 ziprasidone, risperidone이 선택되었으며 하위 2차 약물로는 amisulpride와 zotepine이 선택되었다.

고 찰

급성기 조증 삽화 후 유지치료

KMAP-BP 2010에서는 유지치료에 대한 항목을 대폭 개선하였으며 약물치료의 중요성을 강조하였다. 급성기 삽화 후 유지치료에 대한 대한 질문들을 새롭게 만들었으며 특히 약물의 선택에 대하여 중점을 두었다. 그리고 양극성 장애 II형의 유지치료에 대한 내용도 보완하였다. 양극성 장애 I형의 경우는 유지치료 시 조증 삽화 후 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합 치료와 기분조절제 단독치료가 선호하는 전략으로 평가되었다. KMAP-BP 2006¹⁶⁾과 비교하여 보면 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료에 대한 선호도가 증가하였으며, 특히 lamotrigine의 병합요법에 대한 선호도가 증가했음을 알 수 있었다.

2009년도에 개정이 된 The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment¹⁷⁾(이하 CANMAT 2009)에서도 유지치료에 lithium이나 lamotrigine 단독사용과 항정신병약물과 기분조절제의 병합요법을 일차선택으로 권장하고 있다. 특히 CANMAT 2009에서는 유지치료에 장기지속형 항정신병약물 주사제와 기분조절제 병합요법을 새롭게 일차선택으로 권장하였으나,¹⁷⁾ KMAP-BP 2010에서는 장기지속형 항정신병약물 주사제는 포함하지 않았다.

KMAP-BP 2010에서 유지치료 시 기분조절제와 항정신병약물의 병합요법으로 선호하는 항정신병약물은 quetiapine, aripiprazole, olanzapine 순으로 나타났으며, 항정신병약물 단독으로 유지치료 시에는 비정형 항정신병약물들이 우선적으로 선택이 되었으며 quetiapine과 olanzapine에 대한 선호도가 높은 것은 KMAP-2006과 유사하였다. 특히 유지치료에서 KMAP-BP 2006에서 하위 선택 약물이었던 aripiprazole⁶⁾이 KMAP-BP 2010에서는 선호도가 크게 증가한 것이 특징이다.

Lithium이나 valproic acid 단독 사용 시 조증이 발현(break-through)한 경우, 일단 용량을 올리고 비정형 항정신병약물을 병합 투여하는 것이 1차 전략으로 널리 선택되었다. lithium을 단독 사용 중에 조증이 발현된 경우에는 다른 기분조절제의 추가보다는 비정형 항정신병약물의 추가가 더 높은 선호도를 보였다. 이전에는 비교적 널리 사용되는 lithium의 용량만을 올리는 전략⁶⁾이 하위 2차 전략으로 선호도가 떨어진 것을 알 수 있었다. valproic acid 단독 사용 중에 조증이 발현된 경우에도 다른 기분조절제의 추가보다는 비정형 항정신병약물의 추가가 더 높은 선호도를 보였다. lithium 단독 사용하는 경우와 유사하게 valproic acid 역시 용량만을 올리는 전략이 하위 2차 전략으로 선호도가 떨어졌다. 현재 lithium과 valproic acid을 고용량으로 사용하고 있을 때는 비정형 항정신병약물을 추가하는 전략이 가장 선호하는 방법으로 선택이 되었으며 기분조절제의 추가는 선호도가 떨어진 양상이었다. 양극성 장애의 약물치료에 있어서 비정형 항정신병약물의 중요도가 많이 커진 것을 알 수 있게 하는 결과이다. 현재 비정형 항정신병약물을 단독으로 사용하고 있을 때에는 기분조절제를 추가하는 전략이 가장 선호되었다. 유지치료 기간 중 조증 발현 시 추가 할 항정신병약물으로는 olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole을 추가약물로 선호하는 것으로 나타났다.

전반적으로 KMAP-BP 2010 유지치료에 있어서는 기분조절제와 항정신병약물의 병합요법의 선호도가 이전보다 증가한 것을 알 수 있었으며, 항정신병약물 중에서는 aripiprazole에 대한 선호도가 이전보다 비교적 큰 폭으로 증가하였고 lamotrigine의 선호도도 증가하였음을 알 수 있었다. 2004년

이후에 만들어 지거나 개정된 해외의 주요 지침서와 알고리즘인 The World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar disorders(이하 WFSBP-BP),¹⁸⁾ The Texas Implementation of Medication Algorithms(이하 TIMA)⁴⁾ 그리고 ECG-BP 2004,³⁾ British Association for Psychopharmacology Guidelines for Treating Bipolar Disorder(이하 BAP guideline)¹⁹⁾ 등은 본 연구와는 다르게 유지치료를 크게 조증 삽화 후와 우울 삽화 후로 나누어 그 치료 지침을 설명하고 있다.

이를 구체적으로 살펴보면 WFSBP-BP¹⁸⁾에서는 조증 삽화 후 유지치료는 lithium 또는 비정형 항정신병약물을 일차 약물로 선택하고 실패 시에는 병합요법을 권장하고 있으며, 우울 삽화 후 유지치료는 주로 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI) 제제의 항우울제와 lithium, lamotrigine, divalproex, carbamazepine과 같은 기분조절제 병합을 권장하였다. TIMA⁴⁾에서는 lamotrigine의 연구 결과에 따른 영향으로 가장 최근 삽화가 조증이고 과거 빈번한 조증 삽화가 있었을 경우에는 lithium 혹은 valproate를 유지치료 약물로 권장하지만, 과거력에서 조증이 빈번하거나 심하지 않았을 경우에는 lamotrigine 사용도 권장이 되었고 olanzapine도 대체(alternative)로 사용될 수 있다고 하였다. 그리고 가장 최근 삽화가 우울증일 경우에는 lamotrigine 사용이 권장되는데, 이 경우에 심한 조증의 과거력이 있었던 환자에서는 기존 항조증 약물과 병합하여 사용하고, 그 외에는 lamotrigine 단독요법을 권장하여 초기 지침서와는 많은 차이를 보이고 있다. 특히 lamotrigine이 양극성 우울증의 유지기 치료약물로 많은 관심을 가지게 된 것은 Bowden 등²⁰⁾이 최근에 조증 혹은 우울 삽화를 보인 양극성 장애 환자에서 18개월간의 lamotrigine 유지치료 연구를 통하여 조증 삽화 예방 효과는 위약과 차이가 없었지만, 우울과 조증 삽화를 모두 포함한 삽화 혹은 우울 삽화에 예방 효과가 유의하게 있다고 보고하면서 lamotrigine에 대한 선호도가 증가하게 되었고 2005년도에 발표된 TIMA⁴⁾에서도 이러한 연구 결과가 반영이 되기 시작하였다.

최근에 개정된 지침서나 알고리즘의 두드러진 특징은 과거에는 유지기에 divalproex와 lithium과 같은 기분조절제가 선호되었지만, 최근에는 olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone, ziprasidone과 같은 비정형 항정신병약물의 단독요법도 유지기의 1차 선택제로 선택되고 있다는 것이다. olanzapine에 대한 연구를 살펴보면 먼저 급성기 치료효과에 대한 olanzapine과 위약 대조 연구들이 있었다.^{21,22)} 이후 12개월 동안 시행한 lithium과의 무작위 대조연구 유지치료 결과에 의하면 우울 삽화의 재발 예방에는 lithium과 동등한 효과를 보였으나 조증과 혼재성 삽화의 재발 예방에는 lithium보다 olanzapine이 더 효과적인 것으로 나타났다.²³⁾ 또한 기분조

절제에 olanzapine을 병용할 경우 기분조절제 단독요법에 비해 증상적 관해 상태를 오래 유지시켜주며, 증상의 재발을 지연시켜준다는 보고가 있다.²⁴⁾ 이러한 연구들을 통하여 급성 조증에 대한 효과뿐 아니라 유지기 치료에서 비정형 항정신병약물의 단독 혹은 부가치료제로서의 적용 가능성이 제기되기 시작하였다. quetiapine 역시 급성기 치료에 대한 효과가 입증되었으며,²⁵⁻²⁸⁾ 유지기에서의 효과에 대한 연구는 단독²⁹⁾ 또는 병합요법³⁰⁻³²⁾에서 효과가 있음이 관찰되었다. Ziprasidone도 마찬가지로 급성 조증³³⁾ 뿐 만 아니라 양극성 장애의 유지치료³⁴⁾에서도 치료 효과가 유지되는 것이 관찰되었다. risperidone³⁵⁾도 유지치료를 효과 있다는 보고가 있으며 aripiprazole³⁶⁾도 100주 추적연구에서 재발을 방지에 효과적인 것으로 나타났다.

양극성 장애 II형의 유지치료

양극성 장애 II형의 유지치료는 KMAP-BP 2006¹⁶⁾에 새롭게 추가된 항목이다. 양극성 장애 II형의 유지치료는 2가지로 구분하여 치료전략을 선택하도록 하였다. 최근 경조증 삽화 후의 선호하는 유지치료의 전략은 기분조절제 단독치료와 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이었다. 최근 우울 삽화 후의 선호하는 유지치료 전략은 기분조절제와 lamotrigine의 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합, lamotrigine 단독 등으로 선택이 되었다. 양극성 장애 II형에 대한 유지치료는 ECG-BP 2004³⁾에서 구체적으로 이를 언급하고는 있으나 다른 대부분의 지침서나 알고리즘에서는 이에 대한 구체적인 언급은 없는 실정에서 KMAP-BP 2006¹⁶⁾에서 이를 하나의 독립된 항목으로 조사하였다는 점은 큰 의미가 있다고 할 수 있다. 특히 ECG-BP 2004³⁾에서는 주로 우울 삽화 후의 장기간 유지치료를 대해서만 언급하였고 최근 경조증 삽화 후의 유지치료에 대한 부분은 언급하지 않았다.

우울 삽화 후의 유지치료에 대한 ECG-BP 2004³⁾의 지침을 구체적으로 살펴보면 우울 삽화후의 장기간 유지치료에서는 기분조절제 단독, lamotrigine 단독 또는 lamotrigine과 기분조절제 병합이 선호되었으며 그 외 항우울제와 기분조절제 병합 또는 2가지의 기분조절제 병합이 차선책으로 선택되었다. 이는 KMAP-BP 2006 유지치료 부분의 결과와 비슷하였으나 KMAP-BP 2010에서는 다소 다른 결과가 나타났다. 차이점을 살펴 보면 차이점은 첫째, 본 연구에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합도 선호하는 전략으로 선택되었으며 둘째, 비정형 항정신병약물 단독이 본 연구에서는 상위 2차 전략으로 선택되었다. 이는 양극성 장애 II형의 약물 치료에 있어서도 비정형 항정신병약물이 차지하는 비중이 증가하였다는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 또한 선

호하는 기분조절제와 항우울제에 대해서도 조사하였는데 선호하는 기분조절제로는 급성 삽화의 초기치료와 마찬가지로 lithium과 divalproex가 선호되었고 이와 함께 lamotrigine이 최근 우울 삽화인 경우 선택되었다. 특히 본 연구에서는 lamotrigine에 대한 선호도가 증가한 것을 알 수 있었는데 이는 최근의 연구결과^{37,38)}들과도 일치한다. 하지만 항우울제는 KMAP-BP 2006에서는 특별히 더 선호되는 약물은 없었으나 KMAP-BP 2010에서는 bupropion과 (es)citalopram이 선호약물로 선택이 되었다. 선호하는 비정형 항정신병약물로는 quetiapine, olanzapine, aripiprazole, risperidone이 1차 약물로 분류되었고 상위 2차 약물로 ziprasidone이 선택되었다. KMAP-BP 2006에 비교하여 보면 역시 aripiprazole에 대한 선호도가 뚜렷하게 증가한 것이 관찰되었다. 양극성 장애 II형의 유지치료에서 선호되는 기분조절제는 최근 경조증인 경우와 우울증의 경우 모두에서 lithium과 divalproex가 선호되었고 이외에 우울증의 경우에는 lamotrigine도 1차 선택제로 선택되어 lamotrigine이 국내에서도 기분조절제로 많이 사용이 되고 있음을 알 수 있었다.

항정신병약물의 경우에 본 연구에서는 두 가지 상황 모두에서 quetiapine, olanzapine, aripiprazole 등이 1차로 선택이 되었으며 우울증에 있어서는 aripiprazole의 선호도가 KMAP-BP 2006년에 비하여 크게 높아진 것으로 나타났다. 이와는 달리 ECG-BP 2004의 경우는 양극성 장애 I형과 II형을 구분하지는 않았지만 olanzapine을 가장 많이 선호하였고 이 외의 비정형 항정신병약물인 risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone 등은 차선책으로 선택이 되어 본 연구와 차이가 있다. 이는 ECG-BP 2004는 지금 시점보다 6년 전인 2004년의 연구였으며, 당시 다른 비정형 항정신병약물 연구는 드문 상태에서 olanzapine은 초기에 여러 연구^{39,40)}들이 진행되었던 결과라 생각해 볼 수 있겠다.

결 론

2006년 KAMP-BP와는 달리 조증 삽화 후의 유지치료에서 최우선 치료전략으로 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합이 선호되었다. 경조증 삽화 후에는 기분조절제의 단독 투여가 선호되었다. 이전에 비해서 유지치료에서 lamotrigine에 대한 선호도가 매우 증가하였으며, 비정형 항정신병약물 중 quetiapine, olanzapine의 선호도는 꾸준히 높았으며, aripiprazole의 선호도가 증가하였다.

최근에는 양극성 장애 치료에 있어서 급성기 증상의 완화가 못지 않게 재발의 방지가 중요한 치료 목표로 부각이 되고 있기 때문에, 2010년 KAMP-BP는 임상에서 유용한 치료 지침이 될 수 있을 것이라고 생각한다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 알고리즘 · 유지치료 · 비정형 항정신병약물 · 기분조절제.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
- 2) Sachs GS, Prinz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med*;2000. p.1-104.
- 3) Keck PE, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2004. *Postgrad Med*;2004. p.1-116.
- 4) Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:870-886.
- 5) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7:5-69.
- 6) The Executive Committee of Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder. The Korean Medication Guideline for Bipolar Disorder 2002. Choong-Ang- Moonwhasa, Seoul;2002.
- 7) Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (I). *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:205-221.
- 8) Kim CH, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, Jon DI, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (I): Global Assessment. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:225-233.
- 9) Shin YC, Bahk WM, Kim CH, Min KJ, Yoon BH, Cho HS, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (II): Choice of Medications. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16: 285-291.
- 10) Jon DI, Bahk WM, Shin YC, Kim CH, Min KJ, Yoon BH, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (III): Treatment Response and Tolerability. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:292-300.
- 11) Min KJ, Bahk WM, Jon DI, Shin YC, Kim CH, Yoon BH, et al. Feasibility of Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder (IV): Quality of Life. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:396-405.
- 12) Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J Psychopharmacol* 2003;17:3-6.
- 13) Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-94.
- 14) Hlastala SA, Franke E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ. Bipolar depression: An underestimated treatment challenge. *Depress Anxiety* 1997;5:73-83.
- 15) Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J psychiatry* 1998;155:30-35.
- 16) Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2006 (I). *Korean J Psychopharmacol* 350 2006;17:349-361.
- 17) Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225-255.
- 18) Grunze H, Kasper S, Goodwin GM, Bowden CL, Moller H. WFSBP task force on treatment guidelines for bipolar disorders: the World

- Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Part III. Maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004;5:120-135.
- 19) Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346-388.
 - 20) Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
 - 21) Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-849.
 - 22) Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-709.
 - 23) Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-1290.
 - 24) Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-345.
 - 25) Jones M, Huizar K. Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder (STAMP 1 and STAMP 2). *Bipolar Disord* 2003;5:57-95.
 - 26) 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.
 - 27) McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:573-585.
 - 28) Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005;21:923-934.
 - 29) Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord* 2003;76:267-271.
 - 30) Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109:251-263.
 - 31) Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166:476-488.
 - 32) Pae CU, Kim TS, Kim JJ, Lee SJ, Lee CU, Lee C, et al. Long-term treatment of adjunctive quetiapine for bipolar mania. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:763-766.
 - 33) Keck PE, Reeves KR, Harrigan EP (Ziprasidone Study Group). Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multi-center studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:27-35.
 - 34) Keck PE Jr, Versiani M, Warrington L, Loebel AD, Horne RL. Long-term safety and efficacy of ziprasidone in subpopulations of patients with bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2009;70:844-851.
 - 35) Yatham LN, Binder C, Kusumakar V, Riccardelli R. Risperidone plus lithium versus risperidone plus valproate in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:103-109.
 - 36) Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480-1491.
 - 37) Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
 - 38) Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-441.
 - 39) Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-1290.
 - 40) Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:247-256.