

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(4):287-300  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

급성기 양극성우울증 약물치료 전략

연세대학교 의과대학 정신건강의학교실, 의학행동과학연구소

김 세 주

Pharmacological Treatment Strategies for Acute Bipolar Depression

Se Joo Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received October 8, 2018  
Revised October 24, 2018  
Accepted November 7, 2018

Address for correspondence  
Se Joo Kim, MD, PhD  
Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel +82-2-2228-1627  
Fax +82-2-313-0891  
E-mail kimsejoo@yuhs.ac

Of the different phases of bipolar disorder, bipolar depression is more prevailing and is more difficult to treat. However, there is a deficit in systemic research on the pharmacological treatment of acute bipolar depression. Therefore, consensus on the pharmacological treatment strategies of acute bipolar depression has yet to be made. Currently, there are only three drugs approved by the Food and Drug Administration for acute bipolar depression : quetiapine, olanzapine-fluoxetine complex, and lurasidone. In clinical practice, other drugs such as mood stabilizers (lamotrigine, lithium, valproate) and/or the other atypical antipsychotics (aripiprazole, risperidone, ziprasidone) are frequently prescribed. There remains controversy on the use of antidepressants in bipolar depression. Here, we summarized the evidence of current pharmacological treatment options and reviewed treatment guidelines of acute bipolar depression from recently published studies.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(4):287-300

KEY WORDS Acute bipolar depression · Treatment guideline · Atypical antipsychotics · Mood stabilizers · Antidepressants.

서 론

양극성장애의 임상 양상은 다양하고 복잡하며, 시간적 경과에 따라 나타나는 임상적 표현이 상당히 달라진다. 양극성장애의 종단 연구를 살펴보면, 전체 경과의 약 절반 동안 기분 증상을 가지고 있으며, 조증삽화에 비해 우울삽화가 차지하는 비중이 훨씬 크다.<sup>1)</sup> 제1형 양극성장애에서 주요우울삽화와 조증/경조증삽화의 비율은 약 3 : 1이며,<sup>2)</sup> 제2형 양극성장애에서 주요우울삽화와 조증/경조증삽화의 비율은 약 39:1이다.<sup>3)</sup> 양극성장애가 진행될수록 우울삽화의 빈도가 잦아지고 항우울 치료에 잘 반응하지 않아, 시간이 경과할수록 조증삽화보다 우울삽화가 우세해진다.<sup>4)</sup> 양극성장애에서 동반된 우울증상은 치료가 잘되지 않고, 기능저하(disability), 자살, 스트레스-민감 신체질환(stress-sensitive medical illness)과 관련이 있는 경우가 흔하여 임상적 측면뿐만 아니라 사회경제적 측면에서 커다란 부담을 초래한다.<sup>5)</sup> 양극성우울증은 단극성우울증으로 잘못 진단하기 쉽다. 양극성우울증에서 이전 조증/경조증삽화의 존재는 대개 과거력을 토대로 이루어진다. 그러므로 심하지 않은, 특히 입원치료를 필요로 하

지 않은 중등도 이하의 조증/경조증삽화의 경우 올바른 정보를 얻는 것이 쉽지 않다. 양극성우울증과 단극성우울증의 치료는 매우 다르기 때문에 정확한 진단이 매우 중요하다. 따라서 환자가 우울증상을 주소로 내원하였을 때에는 반드시 양극성우울증의 가능성을 의심해 보아야 하며 기본적으로 모든 환자에게 조증/경조증 과거력을 물어보아야 한다. 즉, 단극성우울증은 양극성장애의 가능성이 배제된 후에만 진단할 수 있다.<sup>6)</sup>

양극성장애에서 우울증상은 단극성우울증과 구별이 어렵다. 그러므로 과거력 조사에서 뚜렷한 조증/경조증삽화가 없었다 할지라도 양극성우울증을 시사하는 여러 임상 특징을 종합적으로 고려하는 확률적 접근이 필요하다.<sup>7,8)</sup> 현재 우울삽화를 경험하고 있을 때, 과거에 조증삽화가 없었다 할지라도 다음 중 5개 이상의 특징이 동반되면 양극성우울증을 의심할 수 있다.<sup>7,8)</sup> 1) 양극성장애 가족력, 2) 첫 우울증 발병 <25세, 3) 이전 여러 차례(≥5회) 우울삽화, 4) 과수면/증가된 낮잠, 5) 식욕증가/체중 증가, 6) 팔다리 무거운 느낌(lead paralysis)과 같은 비정형 우울증상, 7) 정신운동지체, 8) 정신병적 양상/병적 죄책감, 9) 기분 불안정성(lability of mood).

또한 다음 중 4개 이상의 특징이 동반되면 단극성우울증을 의심해 볼 수 있다.<sup>7,8)</sup> 1) 양극성장애 가족력 없음 2) 첫 우울증 발병 >25세, 3) 긴 기간 현 삽화(≥6개월), 4) 초기불면증/수면 저하, 5) 식욕저하/체중 감소, 6) 정상 또는 높은 활동도(normal or higher activity levels), 7) 신체증상 호소. 또한 환자와 보호자가 양극성장애에 대한 인식이 높지 못해 정확한 정보를 제공하지 못하는 경우가 많으므로 선별검사 질문지를 이용하는 것도 도움이 된다. 국내에서도 한국형 기분장애 질문지(Korean Version Mood Disorder Questionnaire, K-MDQ)가 표준화되어 널리 활용되고 있으며, 최근에는 가중치를 적용하여 진단의 민감도와 특이도를 높인 새로운 한국형 기분장애 질문지가 발표되었다.<sup>9)</sup>

기분안정제 치료 중에 우울삽화가 발생한 경우 우선 다음 사항을 먼저 고려하여야 한다. 1) 기분안정제의 용량이 충분한지, 2) 약물치로나 정신사회적 치료를 잘 준수하는지(adherence), 3) 약물 효과를 저하시키는 다른 약물과의 상호작용이 있는지, 4) 기분을 불안정하게 만들 수 있는 다른 약물(항우울제, 정신자극제 등)을 사용하는지, 5) lithium 사용에 의해 갑상선 기능이 변화하지 않았는지, 6) 알코올 또는 물질오남용이 있는지, 7) 정신사회적 스트레스가 증가되었는지, 8) 규칙적인 일상생활(daily routine)이나 사회리듬(regular social rhythm)이 깨졌는지, 그리고 해당되는 문제가 있는 경우 우선 교정해 주어야 한다.<sup>10)</sup> 최근에 약물을 중단하였고 우울삽화의 발생이 약물중단과 시기적으로 관련되어 있는 경우, 이전 사용 약물의 재사용을 고려하여야 한다.<sup>6)</sup>

약물치료와 함께 정신사회적 접근과 정신건강교육을 제공하는 것도 중요하다. 이를 통해 약물 준수(medication adherence)를 높일 수 있고, 잔류 증상과 자살 행동을 줄일 수 있다. 또한 재발 초기 증상을 쉽게 인식하게 하여 결과적으로 기능회복을 도울 수 있다.

양극성우울증의 높은 유병률과 임상적 심각성에도 불구하고 임상 연구가 제한적이고 일관되게 효과가 입증된 약물은 거의 없다. 실제 임상에서 양극성우울증을 치료할 때, 조증삽화나 단극성우울증에서의 약물 효과나 안정성 연구 결과를 준용해서 처방하거나 경험에 의존하여 여러 약물들을 병용하는 경우가 흔하다. 여기서는 현재까지 보고된 연구 결과를 바탕으로 급성기 양극성우울증의 약물치료 전략에 대해 고찰해 보고자 한다.

### 항정신병약물

일부 비정형 항정신병약물은 양극성우울증 치료 효과를 가지고 있다. 항정신병 효과를 가진 모든 비정형 항정신병약물이 양극성우울증에 효과적인 것은 아니다.<sup>11)</sup>

### Quetiapine

Quetiapine은 5-HT<sub>2A</sub> 길항제, 5-HT<sub>1A</sub> 부분효현제, 그리고 α<sub>2</sub> 길항제로 작용하여 전전두엽 dopamine 분비를 증가시킨다. 또한 전전두엽에서 5-HT<sub>1A</sub> 수용체의 밀도를 증가시키고 α<sub>2</sub> 길항작용을 통해 serotonin 신경전달을 강화시킨다. 한편, quetiapine의 주된 활성대사체(active metabolite)인 norquetiapine은 5-HT<sub>2C</sub> 길항제 및 강력한 norepinephrine 수송체 억제제로 작용한다. 이와 같은 기제를 통해 전전두엽에서 dopamine, serotonin, norepinephrine 신경전달을 증가시킴으로써 항우울 효과를 보이는 것으로 추정된다.<sup>12)</sup>

Quetiapine은 양극성우울증에서 가장 확실하게 효과가 입증된 약물이다. 양극성우울증 환자들을 대상으로 한 여러 위약 대조군 연구에서 치료 효과가 입증되었다.<sup>13-17)</sup> 특히, 최근에는 아시아인을 대상으로 한 임상 연구가 보고되었는데, 일본인 제1형, 제2형 양극성우울증 환자를 대상(n=431)으로 8주간 quetiapine XR 300 mg/d 단독으로 투여하여 위약과 효과를 비교하였을 때 위약에 비해 유의하게 몽고메리-아스퍼그 우울 점수(Montgomery-Åsberg depression rating scale, 이하 MADRS)를 감소시켰다(MADRS 변화 : -12.6 vs. -10.1).<sup>17)</sup> 또한 중국인 제1형, 제2형 양극성우울증 환자를 대상(n=279)으로 한 유사한 디자인의 연구에서도 quetiapine 복용군이 위약군에 비해 유의한 우울증상 감소를 보였다(MADRS 변화 : -19.0 vs. -16.2).<sup>18)</sup> 한편, quetiapine 고용량(600 mg)과 저용량(300 mg)의 치료 효과에 대한 메타분석에서 두 용량 간에 증상의 호전 정도, 반응률(response rate), 관해율(remission rate)의 차이는 없었던 반면, 부작용으로 인한 치료 중단은 고용량 군에서 유의하게 높았다.<sup>19)</sup> 이런 결과를 바탕으로 Food and Drug Administration(이하 FDA)에서는 저용량 quetiapine(300 mg)에 대해서만 양극성우울증 치료제로 승인하였다. 병용요법의 결과를 살펴보면, 성인 제1형, 제2형 양극성장애에서 12주 quetiapine 단독요법과 quetiapine/lamotrigine 병용요법을 비교한 이중맹검 무작위배정 연구 결과 quetiapine과 lamotrigine을 병용하는 경우가 quetiapine을 단독으로 사용하는 경우에 비해 더 나은 항우울 효과를 보였다.<sup>20)</sup> 그러나 소아청소년 양극성우울증에서는, 3개의 무작위배정 연구를 바탕으로 메타분석하였을 때(n=251) quetiapine이 위약에 비해 우월한 치료 효과를 보이지 못했다.<sup>21)</sup>

이상을 종합해 볼 때, quetiapine 300 mg은 성인 양극성우울증에서 최우선으로 고려해 볼 수 있다. 그러나 체중 증가, 고지혈증, 고혈압 등 대사증후군이나 당뇨와 같은 부작용을 주의해야 한다. 한편, 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 경도-중등도 우울삽화, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화, 정신병적 증상을

동반한 심한 우울삽화 모두에서 quetiapine을 항정신병약물 단독 및 병합요법의 1차 선택 약물로 권장하였다.<sup>22)</sup>

### Olanzapine

Olanzapine은 dopamine D<sub>2</sub>, serotonin 5-HT<sub>2A</sub>, muscarinic, histamine 수용체 친화성을 가진 항정신병약물이다. Olanzapine/fluoxetine 복합제(olanzapine/fluoxetine combination, 이하 OFC)는 양극성우울증 치료제 최초로 FDA 승인을 받았다. 8주간 OFC, olanzapine 단독요법, 위약을 비교한 초기 연구에서 OFC 및 olanzapine 단독요법은 위약에 비해 반응을 및 관해율에서 유의한 우위를 보였으며, OFC의 치료 효과가 olanzapine 단독요법에 비해 우수하였다.<sup>23)</sup> 이후 유사한 연구에서도 olanzapine 단독 또는 OFC가 양극성우울증에 효과가 있었다.<sup>24)</sup> 그러나 몇몇 연구에서는 위약에 비해 뚜렷하게 나은 효과가 관찰되지 않았으며,<sup>25,26)</sup> 긍정적인 효과를 보고한 초기 연구에서도 우울증의 핵심 증상(core symptom)은 개선되지 않았다.<sup>23)</sup> 후속 연구에서 핵심 증상에도 olanzapine 단독요법이 위약에 비해 효과가 있음이 입증되기도 하였으나, 분석 방법에 따라 결과가 달라 핵심 증상에 대한 olanzapine의 효과는 아직 명확하지 않다.<sup>24)</sup> 아시아인을 대상으로는 6~8주간의 olanzapine 단독요법과 위약을 비교한 3개의 연구가 보고되었는데, 이 중 2개의 연구에서는 olanzapine 단독요법의 치료 효과가 입증된 반면,<sup>27,28)</sup> 1개의 연구에서는 위약에 비해 우월한 차이를 보이지 않았다.<sup>26)</sup> 한편, 6개월 공개 표지(open label) 연장 연구에서 OFC와 olanzapine 단독요법 모두 유의하게 MADRS 점수가 감소되었으며, 각각 66.7%, 64.7%의 관해율을 보였다.<sup>29)</sup> 그러나 체중 증가, 고혈당증과 같은 대사증후군과 당뇨 등의 부작용에 주의하여야 하며, 이런 이유로 일부 가이드라인에서는 OFC와 olanzapine을 1차 치료에서 제외되었다.<sup>6,30)</sup> 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 olanzapine을 경도-중등도 우울삽화, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화에서 항정신병 약물 단독 치료의 2차 선택 약물, 기분조절제 등과 병합요법의 1차 선택약물로, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서 항정신병약물 단독 및 병합요법의 1차 선택 약물로 권장하였다.<sup>22)</sup> 현재 OFC 제재(Symbyax, Eli Lilly<sup>®</sup>)는 국내에서 시판되지 않고 있다.

### Lurasidone

Lurasidone은 주로 dopamine D<sub>2</sub>, serotonin 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체를 차단한다. 또한 5-HT<sub>1A</sub> 수용체의 부분효현제로 작용하며 항히스타민, 항콜린 효과는 거의 없다. 5-HT<sub>7</sub> 수용체와의 상호작용이 양극성장애에서 항우울 효과와 관련이

있을 것으로 추정된다.<sup>31)</sup> 또한 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)를 증가시킨다. Lurasidone은 단독요법, 그리고 lithium 또는 valproate와 병합요법이 제1형 양극성우울증 치료제로 FDA 승인을 받았다. 반면, 조증삽화나 혼재성삽화에 대한 FDA 승인은 얻지 못했다. 초기 Program to Evaluate the Antidepressant Impact of Lurasidone 1(PREVAILE 1) 연구에서 lurasidone은 6주간 lithium 또는 valproate와 병용하였을 때 위약에 비해 우수한 반응을 및 관해율을 보였다.<sup>32)</sup> 또한 PREVAILE 2 연구에서 6주간의 lurasidone 단독요법은 위약에 비해 유의하게 높은 반응률과 관해율을 보였다.<sup>32)</sup> 한 양극성우울증 체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석 연구에서 lurasidone은 aripiprazole, ziprasidone에 비해 우수한 효과를, 그리고 quetiapine, olanzapine 과는 비슷한 효과크기를 보였다.<sup>33)</sup> Quetiapine, olanzapine에 비해 체중 증가 부작용은 적었으며, 졸음 위험은 quetiapine, ziprasidone에 비해 낮았다.<sup>33)</sup> 그러나 또 다른 연구에서는 lurasidone을 lithium 또는 valproate에 추가하여 6주간 사용하였을 때, 위약 추가에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>34)</sup> 한편, 청소년(10~17세)을 대상으로 한 연구에서도 6주간의 lurasidone 20~60 mg 치료는 위약에 비해 유의하게 우울증상을 개선시켰다.<sup>35)</sup> 부작용은 대체적으로 경하였고, 체중이나 대사증후군 지표에 대한 영향은 미미하였다.<sup>35)</sup> Lurasidone의 부작용으로는 메스꺼움(nausea), 정좌불능(akathisia), 추체외증후군, 졸음 등이 있으나, 고혈당이나 고지혈증, 프로락틴 증가 등의 부작용은 적다. Lurasidone은 부작용 측면에서의 이점으로 인해 OFC나 lamotrigine 보다 우선 선호되기도 한다.<sup>36)</sup> 유감스럽게도 아직 국내에서는 시판되고 있지 않다.

### Aripiprazole

Aripiprazole은 dopamine D<sub>2</sub> 수용체 부분효현제이며, serotonin 5-HT<sub>2</sub> 수용체 길항작용과 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 부분효현 작용도 있다.<sup>37)</sup> 단극성우울증의 부가요법(augmentation therapy)으로 FDA 적응증을 획득하였지만, 급성기 양극성우울증 치료제로는 승인되지 않았다. 제1형 양극성우울증 환자들을 대상으로 한 2개의 8주간 이중맹검 위약 대조군 임상시험에서 aripiprazole 단독요법은 위약에 비해 의미 있는 효과 차이를 보이지 못했다. 그러나 이 임상시험에서 용량을 지나치게 빨리 증량하였고 정좌불능, 불면, 메스꺼움, 피로, 안절부절못함(restless) 등의 부작용으로 인해 약 50%의 환자들이 중도탈락하였는데, 이런 요인들로 인해 6주 이전에는 위약에 비해 유의하게 우월하였던 항우울 효과가 연구 종료 시점까지 유지되지 못하였을 가능성이 제기되었다.<sup>38)</sup> 비록 이중맹검 위약 대조군 연구에서는 유의한 결과를 얻지 못하



였으나, 일부 공개 표지 연구에서 효과가 보고되었고,<sup>39)</sup> 최근에는 소량(1~5 mg)의 aripiprazole 추가요법이 제2형 양극성 우울증이나 달리 분류되지 않는 양극성우울증(bipolar depression NOS)에서 효과적이라는 후향적 연구가 보고되어,<sup>40)</sup> 양극성우울증에서 aripiprazole의 효과에 대해서는 아직 추가 연구가 더 필요하다. 현재 국내에서 적정 용량의 lithium 또는 valproate 치료 중인 제1형 및 제2형 급성기 양극성우울증 환자를 대상으로 8주간 aripiprazole을 추가하는 이중맹검 위약 대조군 임상 연구가 진행 중이다. 한편, 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 aripiprazole을 경도-중등도 우울삽화, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서 항정신병약물 단독 및 병합요법의 1차 선택 약물로 권장하였는데, 현재까지 보고된 근거들과는 다소 차이가 있다.<sup>22)</sup>

### Cariprazine

Cariprazine은 새로 개발된 항정신병약물로 dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> 수용체 부분효현제이며, D<sub>3</sub> 수용체 친화력이 더 크다. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 부분효현제로도 작용하고 histamine H<sub>1</sub> 수용체에도 친화력이 있는 반면, muscarinic 수용체 친화력은 없다.<sup>41)</sup> FDA로부터 조현병과 양극성장애 조증삽화, 혼재성삽화의 적응증을 얻었다. 최근 보고된 제1형 양극성우울증에 대한 6주간 cariprazine 단독요법 이중맹검 위약 대조군 연구에서 cariprazine 1.5 mg/d은 위약에 비해 유의한 항우울 효과를 보였으나, 0.75 mg/d과 3 mg/d은 위약과 차이를 보이지 않았다.<sup>42)</sup> 흔한 부작용(>10%)으로는 정좌불능, 불면이 보고되었고, 약간의 체중 증가가 관찰되었다. 최근 개발사인 Allergan<sup>®</sup>과 Gedeon Richter<sup>®</sup>는 3개의 양극성우울증 cariprazine 3상 임상시험 결과를 종합하여, FDA 승인을 위한 추가 자료로 제출할 예정임을 발표하였다.<sup>43)</sup> 아직 국내에서는 시판되고 있지 않다.

### Ziprasidone

Ziprasidone은 dopamine D<sub>2</sub>, serotonin 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> 수용체 길항작용과 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 효현작용, 그리고 5-HT 및 norepinephrine 재흡수억제작용을 가지고 있다.<sup>44)</sup> Ziprasidone은 조증삽화와 혼재성삽화 치료제로 FDA 승인을 받았다. 2개의 양극성우울증에 대한 무작위배정 위약 대조군 연구에서 ziprasidone(40~160 mg)은 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>45)</sup> 기분안정제(lithium, valproate, lamotrigine)와 추가요법 연구에서도 기분안정제 단독 군에 비해 나은 효과를 보이지 않았고,<sup>46)</sup> 다만 제2형 양극성우울증 환자에 대한 공개 표지 연구에서 유의한 효과가 보고되었을

뿐이다.<sup>47)</sup> 종합하면, 양극성우울증(적어도 제1형 양극성우울증)에서 ziprasidone의 효과에 대한 근거는 명확치 않다. 한편, 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 ziprasidone을 경도-중등도 우울삽화, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서 항정신병약물 단독요법, 기분조절제 또는 항우울제 병합요법의 2차 선택 약물로 권장하였다.<sup>22)</sup>

### 기타 항정신병약물

현재까지 양극성우울증에서 risperidone, palliperidone, aripiprazole을 이용한 무작위배정 위약 대조군 연구는 보고된 바 없다. 다만, 안정된 용량의 기분안정제를 복용 중인 30명의 양극성우울증 환자에서 risperidone, paroxetine, risperidone+paroxetine을 무작위배정하여 12주간 사용하였을 때, 세 군 모두에서 유의한 우울증상 호전이 관찰되었다.<sup>48)</sup> 그러나 효과크기는 작았고(modest effect size), 세 군간 차이는 없었다. 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 risperidone을 경도-중등도 우울삽화, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서 항정신병약물 단독요법, 기분조절제 또는 항우울제 병합요법의 2차 선택 약물로 권장하였다.<sup>22)</sup>

### 기분안정제

#### Lamotrigine

Lamotrigine은 양극성장애 유지치료제로 FDA 승인을 얻었고, 조증삽화와 우울삽화 모두에 대한 예방 효과가 있으나, 우울삽화 예방에 대한 기대가 더 크다. 실제 임상에서 lamotrigine이 양극성우울증 치료제로 널리 사용되는 것과는 달리, 급성기 양극성우울증에 대한 위약 대조군 연구에서는 치료 효과를 입증하지 못했다. 5개의 위약 대조군 임상시험(clinical trial)을 종합하여 메타분석하였을 때, lamotrigine은 위약에 비해 우월한 항우울 효과를 보이지 못했다.<sup>49)</sup> 그러나 비록 개별 분석에서는 위약에 비해 유의한 차이가 없었지만, 모든 자료를 합쳐(pooled data) 분석하였을 때에는 효과크기는 작았으나 유의한 항우울 효과가 관찰되었고, 특히 Hamilton 우울척도 24점 이상의 심한 우울증상을 가진 환자에서 효과가 더 뚜렷하였다.<sup>50)</sup> 앞서 언급한 대로 최근 보고에 의하면 12주간 quetiapine과 lamotrigine 병합요법과 quetiapine 단독요법을 비교하였을 때, quetiapine과 lamotrigine 병합요법이 더욱 효과적이었다.<sup>20)</sup> 한편 folic acid를 병용하였을 경우에는 lamotrigine 병합의 효과가 사라졌다.<sup>20)</sup> 다른 연구에서는 lithium을 복용 중인 제1형 및 제2형 양극성

우울증에서 8주간 lamotrigine을 추가하고 위약 추가 군과 비교하였는데, lamotrigine과 lithium 병합 군이 위약 병합 군에 비해 유의하게 MADRS 점수가 감소하였다.<sup>51)</sup> 그러나 양극성장애 전반적 임상 인상 척도(Clinical Global Impression for Bipolar Disorders, CGI-BP)에는 차이를 보이지 않았다.<sup>51)</sup> 국내에서는 Ahn 등<sup>52)</sup>이 lamotrigine 또는 quetiapine을 복용하고 있던 39명의 치료저항성 양극성우울증(제1형, 제2형, 달리 분류되지 않은 양극성장애) 환자에서 12주간 lamotrigine과 quetiapine을 병용하였을 때 우울증상의 호전이 유의하였다.

현재까지의 근거를 종합하면, 비록 일부 크지 않은 효과(modest effect)가 있을 가능성을 배제할 수는 없지만, 급성 양극성우울증에 대한 lamotrigine의 효과는 명확하지 않다. 이런 이유로 The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults(이하 CINP-BD) 2017에서는 lamotrigine 단독 또는 병용요법을 1단계 치료로 추천하지 않았다.<sup>30)</sup> 그러나 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders(이하 CANMAT-ISBD) 2018 가이드라인에서는 lamotrigine을 quetiapine, lithium, lurasidone과 함께 1차 치료제로 제안하였는데 그 이유는 다음과 같다: lamotrigine이 대부분의 이중맹검 위약 대조군 연구에서 우위를 증명하지 못했지만, 메타분석에서는 위약에 비해 유의한 효과가 있었다. 또한 대부분의 임상시험에서 lamotrigine 200 mg을 8주간 사용하였는데, 실제 임상 현실과 비교하였을 때 상대적으로 용량이 적었다. 게다가 오랫동안 천천히 증량해야 하는 것을 고려하면 실제 최종 용량(200 mg)을 복용한 기간은 2주 정도에 불과했다. 또한 최초의 이중맹검 위약 대조군 7주 연구에서 lamotrigine 200 mg이 위약에 비해 유의한 항우울 효과를 보였으며,<sup>50)</sup> 앞서 언급한 대로 lamotrigine과 lithium 병합요법 또는 lamotrigine과 quetiapine 병합요법이 위약과 lithium 또는 quetiapine 병합요법에 비해 유의한 항우울 효과가 있었다.<sup>20,51)</sup> 마지막으로 lamotrigine은 장단기 내약성이 우수하고, 양극성장애 유지치료에 대한 적응증도 가지고 있는 유리한 점이 있다.

Lamotrigine의 흔한 부작용은 메스꺼움, 속쓰림, 통증, 불편, 심각하지 않은 피부발진 등이 있으며, 가장 주의해야 할 부작용은 약 0.1%에서 발견되는 면역-복합체 매개 과민반응(immune-complex hypersensitivity reaction)인 심각한 피부발진 또는 Stevens-Johnson 증후군(toxic epidermal necrolysis)이다. 또한 최근 FDA에서는 드물지만 lamotrigine 부작용으로 혈구탐식성 림프조직구증식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, 이하 HLH)이 발생할 수 있음을 경고하였다. HLH는 면역계에 의한 조절되지 않는 반응(uncontrolled

response by the immune system)을 초래하며, 치명적일 수 있다. 지속적인 발열(38.3°C 이상) 및 간, 신장, 폐 등 신체 전반의 장기와 혈구에 심각한 문제를 일으킬 수 있으므로 임상적 주의가 필요하다.<sup>53,54)</sup>

## Lithium

Lithium은 오랫동안 양극성장애의 기본 치료제로 사용되어 왔으며, 일부 전문가 합의(expert consensus) 가이드라인에서 급성기 양극성우울증의 1차 치료제로 제안되고 있다.<sup>22)</sup> 그러나 대규모의 이중맹검 위약 대조군 연구(EMBOLDEN I)에서 lithium은 위약에 비해 우월한 효과를 보이지 못했다.<sup>16)</sup> 이 연구에서 lithium 농도의 중앙값은 0.61 mEq/L였고, 64% 환자만이 0.6 mEq/L 이상 농도를 유지하였다. 0.8 mEq/L 이상 농도를 유지한 경우에만 lithium 단독요법이 lithium과 paroxetine 병용요법 또는 imipramine과 동등한 효과를 보였던 이전 연구 결과를 고려해 볼 때,<sup>55)</sup> EMBOLDEN I 연구에서 lithium의 효과가 입증되지 않은 것은 낮은 lithium 농도 때문일 가능성이 있다. 그러나 양극성우울증에 대한 공개 표지 연구에서는 높은 lithium 농도( $\geq 0.5$  mEq/L) 군과 낮은 lithium 농도( $< 0.5$  mEq/L) 군 모두에서 유의하게 우울증상이 호전되었고 두 군 간에 효과크기의 차이는 없었던 반면, 높은 농도에서 메스꺼움, 안절부절못함, 두통, 인지저하 호소 등의 부작용 발생이 많았다는 보고도 있어<sup>56)</sup> 추가 연구가 필요하다. 한편 lithium은 양극성장애 환자에서 자살의 위험을 감소시키고<sup>57)</sup> 우울삽화와 조증삽화에 대한 예방 효과가 있다.<sup>58)</sup> 이런 점을 고려해 볼 때, 비록 항우울 효과는 충분히 입증되지 않았지만 급성기 제1형 양극성우울증, 특히 자살 충동을 동반한 경우 단독 또는 병용요법으로 lithium 사용을 고려해 볼 수 있다.<sup>10)</sup>

CANMAT-ISBD 2018 가이드라인에서는 lithium을 1차 치료제로 선정하였고, 0.8~1.2 mEq/L 농도를 유지할 것을 권고하였다.<sup>6)</sup> 반면, CINP-BD-2017 가이드라인에서는 lithium 단독요법을 4단계 치료로 추천하였다.<sup>30)</sup> 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018: 우울삽화 연구에서는 경도-중등도 우울삽화에서 lithium 단독 또는 병합요법을, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화에서 비정형항정신병약물 또는 lamotrigine과의 병합요법을, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서 비정형항정신병약물과의 병합요법을 1단계 치료로 권장하였다.

## Valproate/divalproex

두 개의 위약 대조군 연구에서 양극성우울증에 대한 치료 효과가 보고되었다.<sup>59,60)</sup> 4개의 이중맹검 위약 대조군 연구를

메타분석하였을 때(n=142), valproate 군의 반응률과 관해율이 위약 군에 비해 유의하게 높았다.<sup>61)</sup> 또한 제2형 양극성우울증에 대한 단독치료 공개 표지 연구에서도 divalproex는 우울증상을 유의하게 개선시켰다.<sup>62,63)</sup> 그러나 양극성우울증에 대한 valproate/divalproex 연구는 그 수가 부족할 뿐만 아니라, 연구에 포함된 대상자 수도 적어 아직 확실한 결론을 내리기 어렵다. 또한 우울삽화의 예방 효과도 낮음-중등도(low to moderate) 정도여서<sup>64)</sup> FDA로부터 양극성장애에 주요법 적응증을 얻지 못했다.

CINP-BD-2017 가이드라인에서는 lurasidone, modafinil, pramipexole 등과의 병합요법이 2단계 치료로, 단독요법은 3단계 치료로 제안되었다.<sup>30)</sup> CANMAT-ISBD 2018 가이드라인에서는 lurasidone과 divalproex 병합요법이 1차 치료로, 단독요법이 2차 치료로 추천되었다.<sup>6)</sup> 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 경도-중등도 우울삽화에서 valproate 단독 또는 병합요법을, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화에서 비정형항정신병약물 또는 lamitrigine과의 병합요법을, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서 비정형항정신병약물과의 병합요법을 1단계 치료로 권장하였다.

## 항우울제

양극성장애에서 항우울제 사용은 아직 논란이 많다. 양극성우울증에서 항우울제 단독요법 사용에 대한 잘 고안된 연구가 매우 부족하다. Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder(STEP-BD) 연구에서, 적절한 기분안정제나 항정신병약물을 사용 중인 306명의 급성기 양극성우울증 환자에게 paroxetine, bupropion을 추가하거나(n=179) 또는 위약을 추가하였을 때(n=187) 항우울제의 효과를 확인하지 못하였다.<sup>65)</sup> EMBOLDEN II 연구에서, 740명의 제1형, 제2형 양극성우울증 환자에게 quetiapine 300 mg, quetiapine 600 mg, paroxetine 20 mg을 8주간 단독으로 투여하였을 때 quetiapine 군과는 달리 paroxetine 군에서는 유의한 항우울 효과가 관찰되지 않았다.<sup>15)</sup> 다만, paroxetine 투여가 불안증상을 유의하게 감소시켰다.<sup>15)</sup> 6개의 항우울제 추가요법 이중맹검 연구들을 메타분석한 연구에서도 항우울제 추가가 위약 추가에 비해 유의한 효과를 보이지 못했다.<sup>66)</sup> 그러나 최근 양극성우울증에서 기분안정제 또는 항정신병약물에 더해 2세대 항우울제 추가요법의 효과를 살펴본 6개의 이중맹검, 위약 대조군 임상시험(n=1383)을 메타분석한 연구에 의하면, 항우울제 추가 군에서 비록 작지만 유의하게 우울척도 점수가 감소되었다.<sup>67)</sup> 그러나 반응률과 관해율은 위약 추가 군에 비해 유의한 차이가 없었다. 양극성우울증 급

성기에 항우울제를 추가하였을 때 조증/경조증의 위험이 높아지는 않았으나, 52주간 장기간 사용하였을 때에는 조증/경조증 전환의 위험이 증가하였다.<sup>67)</sup> 이처럼 양극성장애에서 항우울제 사용의 또 다른 이슈는 항우울제 치료에 의해 새로 발생한 조증(treatment-emergent mania)이다. 항우울제를 새로 복용한 3240명의 양극성장애 환자를 대상으로 한 연구에서, 항우울제 단독 사용은 조증 위험과 관련이 있었다.<sup>68)</sup> 그러나 기분안정제와 함께 복용하였을 때에는 위험이 증가되지 않았다. 또한 7915명의 양극성장애 환자가 포함된 메타분석 연구에서도 항우울제 복용 및 비복용 양극성장애 환자에서 조증/경조증 전환은 각각 15.3%와 13.8%로 커다란 차이를 보이지 않았다.<sup>69)</sup>

종합하면, 양극성우울증에서 항우울제 사용의 효과 및 위험은 아직 명확하지 않다. 대부분의 가이드라인에서는 항우울제 단독요법을 양극성우울증 장단기 치료로 추천하지 않는다. 그러나 과거 항우울제에 반응이 좋았던 급성기 양극성우울증 환자의 경우 항우울제를 항조증약물과 병합하여 사용해 볼 수 있다. 반대로 특히 항우울제 사용 중 기분이 전환된(mood switch) 과거력이 있거나, 급속순환형이거나, 현재 초조(agitation)나 경조증(hypomanic) 증상을 가지고 있는 양극성우울증의 경우 항우울제, 특히 tricyclic antidepressant(이하 TCA)나 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor(이하 SNRI)의 사용에 매우 신중하여야 한다.<sup>11)</sup> 또한 반감기가 짧은 항우울제를 천천히 증량하고 고용량 사용을 피해야 하며, 효과적인 기분안정제와 함께 사용하고 경조증 증상이 나타나지 않는지 철저히 모니터링해야 한다.<sup>70)</sup>

CINP-BD-2017 가이드라인에서는 quetiapine 또는 lurasidone 단독요법에 충분한 효과를 보이지 않은 양극성우울증 환자에서 escitalopram 또는 fluoxetine 병용요법을 2단계 치료의 하나로 추천하였다. 또한 lithium과 fluoxetine 병용요법, venlafaxine과 항조증약물 병용요법을 4단계 치료로 추천한 반면, 기분안정제와 paroxetine, bupropion, agomelatine 병용은 추천하지 않았다.<sup>30)</sup> 한편 CANMAT-ISBD 2018 가이드라인에서는 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI) 또는 bupropion 추가요법(lithium, valproate, 비정형 항정신병약물과 병용)을 2차 치료로 제안하였다.<sup>6)</sup> 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화 연구에서는 정신병적 증상을 동반한 심한 양극성우울증에서만 항정신병약물과 병용해서(1단계 치료) 또는 기분안정제 및 항정신병약물 모두와 병용해서(2단계 치료) 사용하는 것을 제안하였을 뿐, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 양극성우울증이나 경증-중등도 양극성우울증에서는 항우울제 단독은 물론 기분안정제나 항정신병약물과 병용요법도 추천하



지 않았다.<sup>22)</sup>

## 기타 약제들

### Modafinil/armodafinil

Modafinil과 modafinil의 활성 R-광학이성질체(enantiomer)인 armodafinil은 기면병, 수면무호흡, 교대근무(shift-work) 수면장애 치료제로 FDA 승인을 받았다. 기분안정제(항우울제 병용, 비병용)에 반응하지 않는 양극성장애에서 6주간의 modafinil(100~200 mg) 추가요법이 우울증상을 개선시켰다.<sup>71)</sup> 또한 2개의 이중맹검 위약 대조군 연구 결과를 메타분석하였을 때(n=342), modafinil 추가요법이 위약에 비해 양극성우울증상과 피로증상 개선에 유의한 효과가 있었고, 부작용 발생은 위약과 차이가 없었다.<sup>72)</sup> 양극성우울증에 대한 armodafinil 초기 연구를 살펴보면, 일반적인 유지치료제(기분안정제 또는 항정신병약물)에 더해 8주간 추가 투여하였을 때 위약에 비해 유의하게 우울증상을 개선시켰다.<sup>73,74)</sup> 그러나 다른 연구에서는 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>75,76)</sup> 한편, 이미 8주간의 이중맹검 위약 대조군 연구를 마친 환자들을 대상으로 6개월 동안 공개 표지 연장 연구를 하였을 때, armodafinil 추가요법은 연장 연구 등록 시점에 관해 되지 않았던 우울증상을 꾸준히 감소시켰다.<sup>77)</sup> 가장 흔한 부작용으로는 두통, 불면, 불안이었고, 드물게 정좌불능, 메스꺼림, 졸음, 체중 증가 등이 보고되었지만, 내약성은 전반적으로 우수하였다.<sup>77)</sup> 국내에서는 기면증 치료 목적으로 modafinil과 armodafinil이 시판되고 있다.

### Pramipexole

Dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> 효현제로 파킨슨씨병이나 하지불안증후군에 널리 사용된다. 또한 우울증, 특히 무쾌감(anhedonic) 증상에 효과가 있을 가능성이 있다. 양극성우울증에 대한 2개의 이중맹검 위약 대조군 연구에서 6주간의 pramipexole 추가 투여는 위약에 비해 유의하게 우울증상을 개선시켰다.<sup>78,79)</sup> 메스꺼림, 구토 등 소화기계 부작용을 제외한 체중증가, 대사증후군, 성기능저하 등 다른 신체적 부작용은 적었다. 그러나 기분변화(mood swing), 주기 가속(cycle acceleration), 정신증(psychosis) 등 정신과적 부작용의 위험이 있으므로, 이런 과거력이 동반된 환자에서는 주의가 필요하다.<sup>80)</sup> 최근에는 4개 이상의 항우울제에 반응하지 않은 난치성(refractory) 단극성우울증(n=24) 또는 양극성우울증 환자(n=18)에게 고용량의 pramipexole(0.25~5 mg/d)을 투여했을 때, 전체 42명 중 47.6%가 관해 되고, 28.6%에서 반응(response)을 보였다는 임상 보고가 있었다.<sup>81)</sup> 국내에서는 파킨슨씨병

및 하지불안증후군 치료제로 시판되어 사용되고 있다.

## 기타 실험적인 약물들

양극성우울증 환자에게 일상적인 치료에 덧붙여 6개월 동안 N-acetylcysteine(이하 NAC)을 투여하였을 때 위약에 비해 유의한 증상 개선이 보고되었다.<sup>82)</sup> 제1형 또는 제2형 양극성우울증에서 기존 치료에 더해 levothyroxine(T<sub>4</sub>)을 6주간 투여하였을 때, 여성 환자에서 위약 추가 투여 군에 비해 유의한 효과가 있었다(남성 환자에서는 차이가 없었음).<sup>83)</sup> 또한 퍼옥시좀 증식체 활성 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- $\gamma$ ) 효현제이고 강력한 항염증, 항고혈당 효과를 가지고 있는 pioglitazone도 제1형 양극성우울증에 대한 이중맹검 위약 대조군 연구에서 lithium(0.6~0.8 mEq/L)에 추가하여(adjunctive) 6주간 사용하였을 때 대조군에 비해 2, 4, 6주 시점에서 유의한 우울증상 개선효과가 관찰되었다.<sup>84)</sup> 또한 26명의 치료저항성 환자들이 포함된 44명의 양극성우울증(제1형, 제2형 및 달리 분류되지 않은) 환자에게 pioglitazone 15~30 mg을 8주간 투여하였을 때 우울증상이 유의하게 호전되었다.<sup>85)</sup> 이외에 omega-3 fatty acid,<sup>86)</sup> ethyl-eicosapentaenoic acid(이하 E-EPA)<sup>87)</sup> 등도 메타분석이나 이중맹검 위약 대조군 연구를 통해 양극성우울증에 대한 효과가 보고되었다. 그러나 아직 충분한 연구가 이루어지지 않았으므로 추가 검증이 필요하다.

## 양극성우울증 급성기 치료 가이드라인/알고리즘

### 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화<sup>22)</sup>

84명의 전문가 의견을 종합하여 개발한 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화에서는 표 1과 같이 제안하였다. 중등도 이하의 우울삽화에서는 1단계 치료 전략 중 lamotrigine과 비정형항정신병약물 병용치료의 선호가 제일 높았고, 정신병적 양상을 동반한 심한 우울삽화에서는 기분조절제와 비정형항정신병약물 병용치료가 1단계 치료 전략 중에서도 최우선 치료로 선택되었다. 1단계 치료 전략 중 기분안정제 단독치료제로는 lithium, valproate, lamotrigine이, 병합치료로는 lamotrigine이 최우선 선택되었다. 항정신병약물 단독치료에서 aripiprazole과 quetiapine은 1차 선택 약물로, risperidone과 ziprasidone은 2차 선택 약물로 조사되었다. Olanzapine은 경도~중등도 우울삽화, 정신병적 증상을 동반하지 않은 심한 우울삽화에서 항정신병약물 단독치료의 2차 선택 약물, 기분조절제 등과 병합요법의 1차 선택 약물로, 정신병적 증상을 동반한 심한 우울삽화에서는 단독 및 병합요법 1차 선택 약물로 조사되었다. 전반적

으로 비정형항정신병약물과 lamotrigine 단독 또는 병합요법이 선호되는 경향을 보였으나, 전문가 의견을 바탕으로 한 알고리즘인 관계로 실제 근거 중심 결과와는 일부 차이가 있었다.

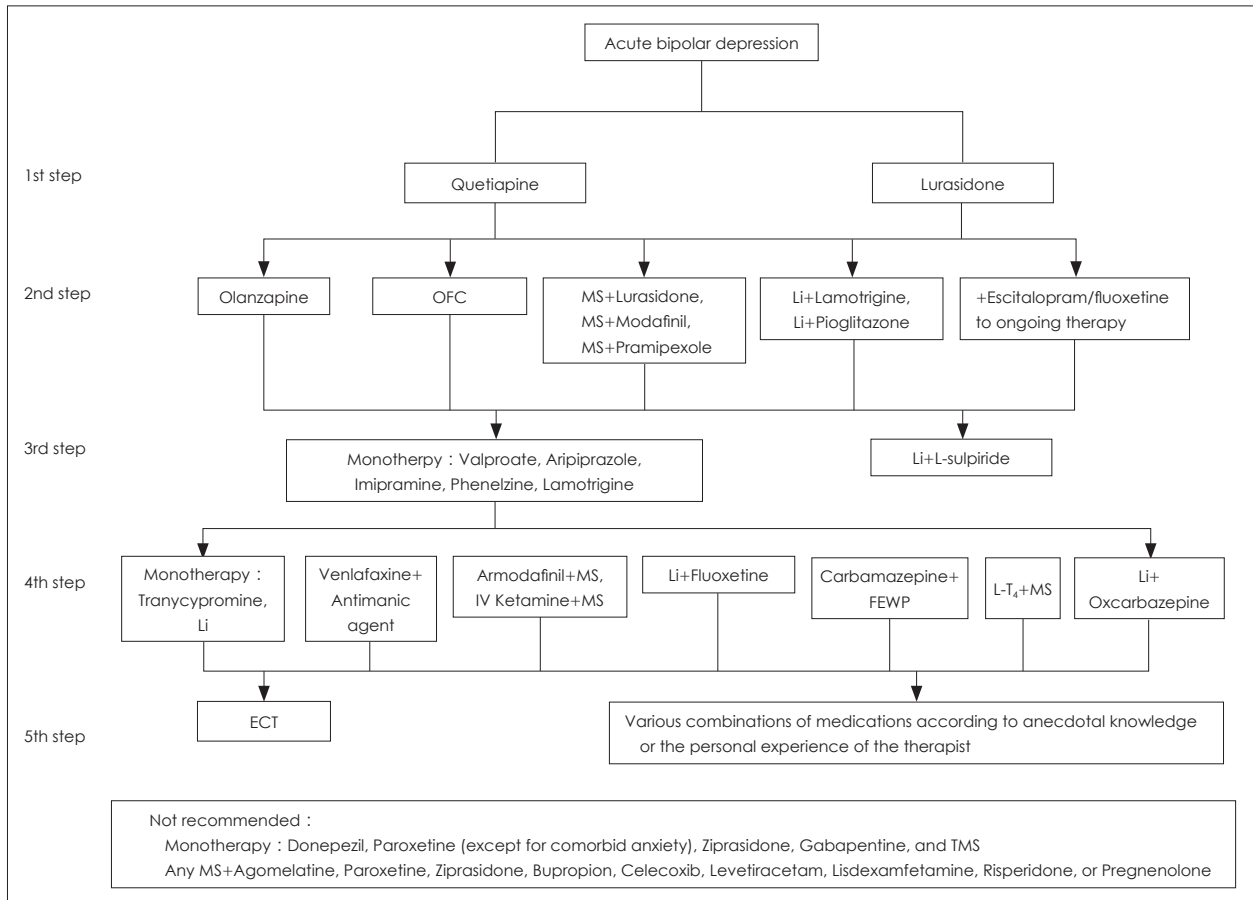
**Table 1.** British Association for Psychopharmacology guideline 2016 : bipolar depression

- Consider quetiapine, lurasidone or olanzapine monotherapy
- Consider initial treatment with lamotrigine, ... usually as an addition to agents preventing recurrence of mania
- Consider the use of an antidepressant with an anti-manic drug in bipolar I patients
- Consider electroconvulsive therapy in severe or refractory depression
- Consider family-focused, cognitive behavior therapy or interpersonal rhythm therapy as an additional treatment (not as a primary treatment option)
- Consider the strategy for long-term treatment as patient recovers

Adapted from Goodwin, et al. J Psychopharmacol 2016;30:495-553.<sup>88)</sup>

**CINP 양극성장애 치료 가이드라인(CINP-BD-2017) : 급성기 양극성우울증<sup>30)</sup>**

CINP 양극성장애 치료 가이드라인에서는 급성기 양극성우울증 치료 1단계로 quetiapine 또는 lurasidone 단독 치료를 권유하였다. 또한 환자가 선호하고 적용이 가능한 경우, 약물치료에 더하여 인지행동치료를 추가할 것을 추천하였다. 그러나 인지행동치료 단독은 추천하지 않았다. 2단계로는 olanzapine나 OFC 단독, 기분안정제와 lurasidone, modafinil, pramipexole 병용, lithium과 lamotrigine, pioglitazone 병용, 이전 치료를 계속하면서 escitalopram 또는 fluoxetine 추가를 권유하였다. 동반된 불안증상 치료를 위해서는, 이전에 paroxetine, quetiapine, valproate, lurasidone을 추가하거나 마음챙김치료를 함께 할 것을 추천하였다. 다음 치료들은 추천하지 않았다 : donepezil, paroxetine(동반된 불안증상 치료를 위해서는 사용 가능), ziprasidone, gabapentin, lithium, 반복경두개자극술 단독요법, 기분안정제와 agomelatine, paroxetine, ziprasidone, bupropion, celecoxib, levetiracetam,



**Fig. 1.** The International College of Neuro-Psychopharmacology treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017) : bipolar depression. Adapted from Fountoulakis, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2017;20:180-195.<sup>30)</sup> ECT : Electroconvulsive therapy, FEWP : Free and easy wanderer plus, L-T<sub>4</sub> : L-thyroxine, Li : Lithium, MS : Mood stabilizer, OFC : Olanzapine-fluoxetine combination, TMS : Transcranial magnetic stimulation.



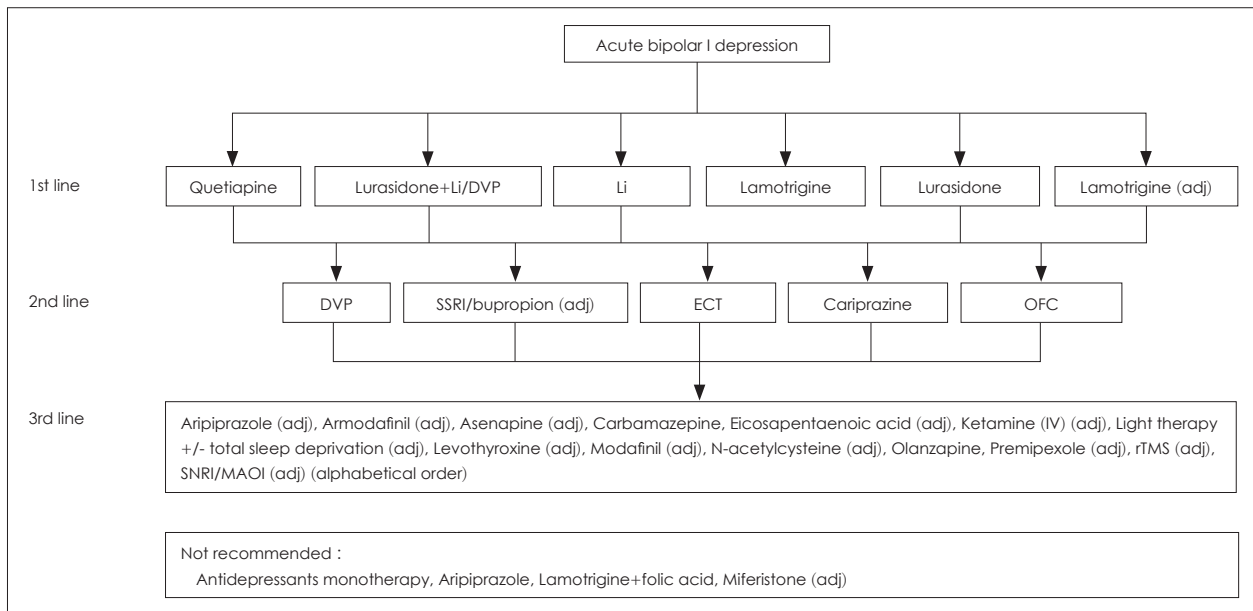
lisdexamfetamine, risperidone 또는 pregnenolone 병합요법, memantine과 lamotrigine 병합요법, lithium과 aripiprazole, donepezil, imipramine 병합요법, 동반된 불안증상 치료를 위한 risperidone이나 ziprasidone 사용(그림 1). 1단계 치료를 제외하고는 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화와 상당한 차이를 보였다. 예를 들어, 한국형 양극성장애 약물치료 알고리즘 2018 : 우울삽화에서는 기분안정제와 aripiprazole 병합요법과 기분안정제와 risperidone 병합요법이 각각 1단계 치료의 1차, 2차 선택 약물로 조사되었으나, CINP-BD-2017에서는 추천되지 않은 치료로 제시되었다.

CANMAT-ISBD 2018 가이드라인 급성기 양극성우울증<sup>6)</sup>

제1형 양극성우울증에 quetiapine 단독요법, lurasidone과 lithium/divalproex 병합요법, lithium, lamotrigine, lurasidone 단독요법, lamotrigine 추가요법을 1차 치료로 제안하였다(그림 2). Quetiapine과 lithium을 추가요법(adjunctive treatment)으로 사용하는 것에 대한 평가는 이루어지지 않았지만, 환자가 충분 기간 충분 용량의 quetiapine이나 lithium을 사용하고 있음에도 불구하고 우울증상을 경험하는 경우 quetiapine+lithium 조합을 허용하였다. 또한 특별한 이유가 없는 한, 각 위계(hierarchy)에 나열된 순서대로 적용할 것을 권유하였다. 즉, 현재 아무런 치료도 받고 있지 않고 이전에 우울삽화로 치료받은 적이 없는 급성기 양극성우울삽화 환자에

게 처방할 때, 이전에 비반응(non-response) 또는 내약성 문제가 없는 한, quetiapine을 가장 먼저 시도해 보아야 한다. 그러나 lithium을 사용하는 중에 우울삽화가 발생한 경우에는(breakthrough acute bipolar depressive episode), lurasidone, lamotrigine 또는 quetiapine을 추가로 사용하거나(add-on), quetiapine 또는 lurasidone 단독요법으로 교체하는 것이 더 적절한 순서일 수 있다.

제2형 양극성우울증에는 quetiapine만이 1차 치료로 제안되었다. 2차 치료로는 lithium(0.8~1.2 mEq/L)이 선정되었다. 또한 sertraline, venlafaxine이 주로 순수(비혼재성) 양극성우울증의 2차 치료로 제안되었다. 이외에도 lamotrigine, 전기경련치료(electroconvulsive therapy, ECT)(특히, 치료저항성이거나 빠른 호전이 필요한 경우)가 2차 치료에 포함되었다. 3차 치료에는 단독치료로 divalproex 단독치료, fluoxetine(순수 양극성우울증), tranylcypromine, 또는 ziprasidone(우울증+혼재 경조증 경우에만), 추가요법으로 agomelatine, bupropion, EPA, NAC, pramipexole 또는 thyroid hormone을 고려할 수 있다. 또한 빠른 호전이 요구되고, 1, 2차 치료에 불응인 경우 ketamine 정맥 내 주사를 고려해 볼 수 있다. CANMAT-ISBD 2018에서는 위험보다 이익이 더 크다고 판단되어 항우울제 단독요법을 제2형 양극성우울증에서 고려해 볼 수 있는 선택 중 하나로 제안하였는데, 메타연구 결과 제2형 양극성우울증에서는 항우울제 관련 조증/경조증 전환이 제1형 양극성장애에 비해 훨씬 적었고, 거의 대부분 경



**Fig. 2.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder (CANMAT-ISBD 2018) : acute bipolar I depression. Adapted from Yatham, et al. Bipolar Disord 2018;20:97-170.<sup>6)</sup> adj : Adjunctive, DVP : Divalproex, ECT: Electroconvulsive therapy, Li : Lithium, MAOI : Monoamine oxidase inhibitor, OFC : Olanzapine-fluoxetine combination, rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation, SNRI : Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI : Selective serotonin reuptake inhibitor.

조증의 형태로 나타났으며, 항우울제 단독요법이나 TCA 또는 venlafaxine 등 고위험 항우울제에서도 조증/경조증 전환 위험이 낮았다는 점이 고려되었다. 한편, 위약 대조군 연구의 결과를 근거로, paroxetine은 추천하지 않았다. 그러나 항우울제의 사용은, 특히 단독요법의 경우, 순수하게 우울증상만 있는 경우에 한해 사용하고 혼재증상이나 항우울제에 의한 경조증 과거력이 있는 경우에는 금할 것을 권유하였다.

BAP 가이드라인 2016<sup>88)</sup>

BAP 가이드라인에서는 1, 2, 3단계 치료를 구체적으로 세분화하는 대신 근거 수준에 기반한 제안을 하였으며, 상대적으로 타 가이드라인에 비해 간단하다. 이중맹검 위약대조군 연구에서 관찰연구에 이르기까지 근거 수준을 바탕으로, 높은 수준(\*\*\*\*), 중등도 수준(\*\*\*) , 낮은 수준(\*\*), 매우 낮은 수준(\*)으로 등급화하여 권고하였다.

장기 요법을 하지 않던 양극성장애 환자에서 우울삽화가 발생한 경우 quetiapine, lurasidone, olanzapine을 우선 고려

한다(\*\*\*) . 또한 lamotrigine을 초기 치료(initial treatment)로 고려할 수 있으며 대개 조증의 재발을 막는 약물에 추가해서 사용한다(\*\*\*\*) . 항우울제는 OFC를 제외하고는 충분한 연구가 이루어지지 않았으나[OFC의 경우에는 효과가 입증됨(\*\*\*)], 사용을 고려할 때는 항조증약물과 병용한다(표준치료, standards of care). 높은 자살 위험, 정신병적 증상, 임신 중 심한 우울증상, 생명을 위협하는 영양실조 등이 동반된 경우에는 전기경련치료를 고려한다(\*\*\*) . 근거가 제한되어 있지만, 우울증상이 심하지 않은 경우에는 장기 치료를 함께 고려해서 lithium을 시도해 볼 수 있다(\*\*) . 가능한 경우, 가족 중심(family-focused), 인지행동, 대인관계 리듬(interpersonal rhythm) 치료를 추가요법으로 사용하면 급성 삽화의 기간을 줄 일 수 있다(\*\*) . Quetiapine, olanzapine, lurasidone, lamotrigine 단독 또는 병합 치료에 반응하지 않는 치료저항성 우울삽화의 치료에 대해서는 근거가 매우 부족하며, 전기경련치료를 고려해 볼 수 있다(\*\*\*)(표 2).

장기 요법 중 양극성우울삽화가 발생한 경우에는 적당한

**Table 2.** Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018 : depressive episode

	Stage 1		Stage 2		Stage 3	Stage 4
Mild to moderate	MS, LMT, AAP monotherapy	NR	MS+AAP, AAP+LMT, MS+LMT		Clozapine augmentation : Buspirone, Psychostimulant, Thyroid hormone	ECT, rTMS
		PR	MS+AAP, AAP+LMT, MS+LMT			
	MS+AAP	NR	Add LMT or another AAP, Change to another AAP, Change to another MS, Change MS to LMT			
		PR	Add LMT or another AAP, Change to another AAP			
	AAP+LMT	NR	Add MS, Change to another AAP			
		PR	Add MS, Add another AAP			
	MS+LMT	NR	Add AAP, Change MS to AAP or another MS			
PR		Add AAP				
Non-psychotic severe	Same as mild to moderate except MS, LMT, AAP monotherapy option in stage 1 (not recommended as the first-line strategy) and subsequent options in stage 2					
Psychotic severe	MS+AAP	NR	Add LMT or another AAP or AD, Change to another AAP, Change to another MS, Change MS to LMT			
		PR	Add LMT or another AAP, Change to another AAP			
	AAP+AD	NR/ PR	Add MS, Add LMT, Add another AAP, Change to another AAP			
		AAP+LMT	NR	Add MS, Change to another AAP		
			PR	Add MS, Add another MS		

ECT can be applied based on a clinician's decision at anytime. Reproduced from Seo, et al. Mood Emot 2018;16:57-68.<sup>22)</sup> AAP : Atypical antipsychotics, AD : Antidepressant, ECT : Electroconvulsive therapy, LMT : Lamotrigine, MS : Mood stabilizer, NR : No response, PR : Partial response, rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation

용량을 사용하고 있는지, 혈중 농도가 적당한지 확인하여, 과연 현재 선택 중인 장기 요법이 예방효과가 있는지 살펴보아야 한다(표준치료). 또한 현재 어떤 스트레스가 있다면 그것을 먼저 다루어 주어야 한다(표준치료). 만약 이런 요인들을 적절히 교정했음에도 불구하고 반응하지 않고, 우울증상이 상당한 경우, 위에 제시된 치료를 시작한다.

## 결 론

양극성우울증의 치료는 여전히 어렵고 복잡하며, 아직까지 효과적인 치료법이 명확하게 확립되지 않았다. 현재까지 FDA 승인을 얻은 약물은 quetiapine(IR/XR), OFC, 그리고 lurasidone(단독요법, lithium 또는 vaproate와 병용요법)에 불과하다. European Medicines Agency(EMA)에서는 quetiapine만 승인하였다.<sup>89)</sup> 현재 사용 중인 약물 중 quetiapine이 양극성우울증 치료에 가장 많은 근거를 가지고 있다. 급성기 양극성우울증 치료에 효과적일 뿐 아니라 양극성우울증의 재발을 방지해 주는 효과도 입증되어, 대부분의 가이드라인에서 1차 약제로 추천되고 있으며 목표 용량 300 mg을 권고한다. 항우울제의 효과 및 조증/경조증 전환 위험에 대해서는 아직 논란 중이나 일부 환자들에서는, 특히 이전에 항우울제에 반응이 좋았던 경우에는, 제한된 범위에서 기분안정제 또는 항정신병약물과 함께 병용할 수 있다. TCA나 SNRI보다는 조증/경조증 전환 위험이 낮은 SSRI가 추천된다. 제2형 우울증에서 항우울제 단독치료를 하는 경우, 천천히 증량해야 하며 경조증, 흔해삽화, 또는 초조 등의 부작용이 있는지를 경계해야 한다.<sup>55)</sup> 양극성우울증에서 lithium 단독요법의 효과는 아직 분명하지 않으며, 있더라도 효과크기는 크지 않을 것으로 추정된다. 따라서, 양극성우울증의 1차 약제로 lithium 단독요법을 추천할 것인가 여부는 가이드라인마다 차이가 있다. 그러나 자살을 막아주는 중요한 효과가 있다. Lithium을 사용하는 경우에는 0.8~1.2 mEq/L 농도를 유지하는 것이 좋다. Lamotrigine의 경우 임상적으로 널리 사용되는 것에 비해 급성기 양극성우울증에서 항우울 효과에 대한 근거는 부족하다. 양극성우울증에 사용하는 경우 목표용량은 최소 200 mg 이상이 되어야 한다.<sup>6)</sup> 피부 발진, 특히 Stevens-Johnson 증후군을 주의해야 하며, 최근에 FDA에 의해 hemophagocytic lymphohistiocytosis의 위험이 경고되었다. 그 외에 modafinil/armodafinil과 pramipexole과 같은 도파민 약제, NAC, omega-3 fatty acid, E-EPA와 같은 보조 식품, levothyroxine(T<sub>4</sub>)과 같은 호르몬 약제 등을 사용하기도 하나, 추가 연구를 통한 검증이 필요하다.

**중심 단어** : 급성기 양극성우울증 · 치료 가이드라인 · 비정형항정신병약물 · 기분안정제 · 항우울제.

## Acknowledgments

본 논문의 일부는 미래창조과학부 한국연구재단(NRF)의 이공분야 기초연구사업의 연구비 지원에 의해 이루어진 것입니다(Grant number : 2018R1A2B2007714).

## Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, Gebre-Medhin P, Imaz H, González-Pinto A, et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2010;12:264-270.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261-269.
- Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003;5:396-406.
- Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord* 2014;169 Suppl 1:S3-S11.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97-170.
- Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008;10:144-152.
- Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;125:103-110.
- Hong N, Bahk WM, Yoon BH, Min KJ, Shin YC, Jon DI. Improving the screening instrument of bipolar spectrum disorders: weighted Korean version of the mood disorder questionnaire. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:333-338.
- Bobo WV. The diagnosis and management of bipolar I and II disorders: clinical practice update. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1532-1551.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry* In press 2018.
- Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38:22-32.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-1360.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-609.
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EM-BOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163-174.



- 16) Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71:150-162.
- 17) Murasaki M, Koyama T, Kanba S, Takeuchi M, Shimizu Y, Arita E, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:2859-2869.
- 18) Li H, Gu N, Zhang H, Wang G, Tan Q, Yang F, et al. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:1289-1297.
- 19) Bartoli F, Dell'Osso B, Crocarno C, Fiorillo A, Ketter TA, Suppes T, et al. Benefits and harms of low and high second-generation antipsychotics doses for bipolar depression: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2017;88:38-46.
- 20) Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Voysey M, Tunbridge E, Hinds C, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 x 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2016;3:31-39.
- 21) Maneeton B, Putthitsri S, Maneeton N, Woottikul P, Suttajit S, Charnsil C, et al. Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1023-1032.
- 22) Seo JS, Bahk WM, Yoon BH, Jon DI, Kim W, Lee JG, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: depressive episode. *Mood Emot* 2018;16:57-68.
- 23) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-1088.
- 24) Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 2012;201:376-382.
- 25) Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression--lack of manic induction. *J Affect Disord* 2005;87:121-130.
- 26) Wang G, Cheng Y, Wang JN, Wu SH, Xue HB. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Chinese subpopulation analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2077-2087.
- 27) Wang M, Tong JH, Huang DS, Zhu G, Liang GM, Du H. Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:2811-2818.
- 28) Katagiri H, Tohen M, McDonnell DP, Fujikoshi S, Case M, Kanba S, et al. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2013;13:138.
- 29) Corya SA, Perlis RH, Keck PE Jr, Lin DY, Case MG, Williamson DJ, et al. A 24-week open-label extension study of olanzapine-fluoxetine combination and olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:798-806.
- 30) Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:180-195.
- 31) Findlay LJ, El-Mallakh P, El-Mallakh RS. Management of bipolar I depression: clinical utility of lurasidone. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:75-81.
- 32) Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014;171:169-177.
- 33) Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntasi D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry In press* 2017.
- 34) Suppes T, Kroger H, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: a placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts. *J Psychiatr Res* 2016;78:86-93.
- 35) DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:1015-1025.
- 36) Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B, Calabrese JR, Frye MA, Citrome L. Balancing benefits and harms of treatments for acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2014;169 Suppl 1:S24-S33.
- 37) Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2635-2647.
- 38) Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:13-20.
- 39) Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2008;110:70-74.
- 40) Kelly T, Lieberman DZ. The utility of low-dose aripiprazole for the treatment of bipolar II and bipolar NOS depression. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:99-101.
- 41) Veselinović T, Paulzen M, Gründer G. Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1141-1159.
- 42) Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, Nemeth G, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:271-281.
- 43) Allergan.com [homepage on the Internet]. Madison: Allergan plc [updated 2018 Apr 4; cited 2018 Oct 3]. Available from: [https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-and-richter-announce-positive-topline-\(1\)](https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-and-richter-announce-positive-topline-(1)).
- 44) Keck PE Jr, McElroy SL, Arnold LM. Ziprasidone: a new atypical antipsychotic. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1033-1042.
- 45) Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:470-478.
- 46) Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vandenberg DG, et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1413-1422.
- 47) Liebowitz MR, Salmán E, Mech A, Dunner D, Johnson AE, Akhtar J, et al. Ziprasidone monotherapy in bipolar II depression: an open trial. *J Affect Disord* 2009;118:205-208.
- 48) Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1715-1719.
- 49) Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194:4-9.
- 50) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd

- GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 study group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
- 51) van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyzer HJ, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:223-231.
  - 52) Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:17-24.
  - 53) Fda.gov [homepage on the Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration [updated 2018 May 3; cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm605470.htm>.
  - 54) Ignaszewski M, Ignaszewski MJ, Kohlitz P. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Ther* 2017;24:e493.
  - 55) Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:906-912.
  - 56) Machado-Vieira R, Zanetti MV, DE Sousa RT, Soeiro-DE-Souza MG, Moreno RA, Busatto GF, et al. Lithium efficacy in bipolar depression with flexible dosing: a six-week, open-label, proof-of-concept study. *Exp Ther Med* 2014;8:1205-1208.
  - 57) Toffol E, Hätönen T, Tanskanen A, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Joffe G, et al. Lithium is associated with decrease in all-cause and suicide mortality in high-risk bipolar patients: a nationwide registry-based prospective cohort study. *J Affect Disord* 2015;183:159-165.
  - 58) Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. *Am J Psychiatry* 1976;133:925-929.
  - 59) Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:259-266.
  - 60) Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1840-1844.
  - 61) Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;124:228-234.
  - 62) Wang PW, Nowakowska C, Chandler RA, Hill SJ, Nam JY, Culver JL, et al. Divalproex extended-release in acute bipolar II depression. *J Affect Disord* 2010;124:170-173.
  - 63) Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001;67:207-212.
  - 64) Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1374-1382.
  - 65) Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-1722.
  - 66) Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:156-167.
  - 67) McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1138-1146.
  - 68) Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry* 2014;171:1067-1073.
  - 69) Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:404-414.
  - 70) Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170:1249-1262.
  - 71) 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;164:1242-1249.
  - 72) Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1101-1107.
  - 73) 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;71:1363-1370.
  - 74) Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA; Armodafinil Treatment Trial Study Network. 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;75:1054-1061.
  - 75) Ketter TA, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2015;181:87-91.
  - 76) Frye MA, Amchin J, Bauer M, Adler C, Yang R, Ketter TA. Randomized, placebo-controlled, adjunctive study of armodafinil for bipolar I depression: implications of novel drug design and heterogeneity of concurrent bipolar maintenance treatments. *Int J Bipolar Disord* 2015;3:34.
  - 77) Ketter TA, Amchin J, Frye MA, Gross N. Long-term safety and efficacy of armodafinil in bipolar depression: a 6-month open-label extension study. *J Affect Disord* 2016;197:51-57.
  - 78) Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:564-566.
  - 79) 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;56:54-60.
  - 80) Dell'Osso B, Ketter TA. Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:297-304.
  - 81) Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, Dunklee L, Romo P, et al. Clinical experience with high-dosage pramipexole in patients with treatment-resistant depressive episodes in unipolar and bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:107-111.
  - 82) 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;64:468-475.
  - 83) Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, Pilhatsch M, Smolka MN, Koeberle U, et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:162-168.
  - 84) Zeinodini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, Arbabi M, Farokhnia M, Salimi S, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2015;32:167-173.
  - 85) Kemp DE, Schinagle M, Gao K, Conroy C, Ganocy SJ, Ismail-Beigi

- F, et al. PPAR- $\gamma$  agonism as a modulator of mood: proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression. *CNS Drugs* 2014;28:571-581.
- 86) Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012;73:81-86.
- 87) Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:1020-1022.
- 88) Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30:495-553.
- 89) Morsel AM, Morrens M, Sabbe B. An overview of pharmacotherapy for bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:203-222.