

Antidepressívum-rezisztens depresszió és a bipoláris spektrum kapcsolata – diagnosztikai és terápiás szempontok

157

Rihmer Zoltán^{1,2}, Gonda Xénia^{1,2,3}, Rihmer Annamária¹, Döme Péter^{1,2}

¹ Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

² Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

³ MTA–SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

Összefoglalás: Epidemiológiai vizsgálatok szerint az unipoláris depressziós kórképek (major és minor depresszió, illetve disztímia) és a bipoláris (mániás-depressziós) betegség a leggyakoribb pszichiátriai zavarok közé tartoznak, melyek önmagukban, illetve az alapbetegség kezelése nélkül kialakuló, gyakori komplikációikkal együtt (szuicid magatartás, másodlagos alkohol-, illetve drogbetegség, dohányzás, fokozott kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás stb.) súlyos egyéni, családi és népegészségügyi problémát jelentenek. Bár az SSRI-k és egyéb újabb generációs antidepresszívumok bevezetése óta a depresszió terápiás lehetőségei lényegesen javultak, a depressziós betegek 25–35%-a nem reagál megfelelő mértékben a második, szakszerűen alkalmazott antidepresszív kúrára sem, de a megfelelően választott harmadik, illetve negyedik antidepresszív gyógyszeres terápiára rezisztens betegek aránya már csak 15–25, illetve 10% körül van. A farmakoterápia-rezisztens depresszió összetett jelenség, a számos, eddig feltárt ok mellett, az utóbbi évtized kutatási eredményei alapján kimondható, hogy az egyik leggyakoribb ok a fel nem ismert bipoláris betegség vagy a „rejtett („szubszindrómális”-nak vagy „küszöbalatti”-nak is nevezett) bipolaritás. Bipoláris depresszióban (jelentkezzen az akár a klasszikus, szindrómális bipoláris I vagy bipoláris II zavar, akár a szubszindrómális bipoláris kórkép részeként) kerülni kell az antidepresszív monoterápiát és inkább a hangulatstabilizáló (főleg lítium vagy lamotrigin) vagy az atípusos antipszichotikum (elsősorban kvetiapin) terápiát preferáljuk, illetve, ha az antidepresszívum mindenképpen szükséges, azt mindig hangulatstabilizálóval vagy atípusos antipszichotikummal kombináltan alkalmazzuk.

Kulcsszavak: antidepresszívumok; antidepresszívum-rezisztencia; bipoláris betegség; bipoláris spektrumbetegség; unipoláris depresszió

Summary: According to the results of epidemiological studies mood disorders with unipolar (major and minor depressive disorder; dysthymia) or bipolar features are among the most prevalent psychiatric disorders. These disorders with their frequent comorbidities (alcohol and/or drug use disorders, smoking, suicide, cardiovascular disorders) pose great public health challenge and cause substantial individual and familiar burdens as well. Since SSRIs and other new antidepressant agents entered the market the possibilities to treat depression improved substantially but 25–35 percent of major depressives do not respond even to the second antidepressant trial but the rate of patients who are resistant after the third and fourth adequate antidepressant trial are around only 15–25 and 10 percent, respectively. Pharmacotherapy-resistant depression is a multicausal phenomenon. Along with its well-known risk-factors investigations of the past decade have revealed that unrecognised or hidden (subsyndromal or subthreshold) bipolarity is one of the most frequent causes of treatment resistance. In the case of bipolar depression (either as a part of syndromal bipolar I or II disorder or a subsyndromal manifestation) antidepressant monotherapy should be avoided and, instead of it, the administration of a mood stabilizer (primarily lithium and lamotrigine) or some atypical antipsychotics (preferably quetiapine) are recommended. If antidepressant is inevitably necessary in bipolar depression, we should use it always in combination with mood stabilizers or atypical antipsychotics.

Keywords: antidepressants; treatment resistance; bipolar disorder; bipolar spectrum; unipolar major depressive disorder.

Bevezetés

158

Az unipoláris depresszió, illetve a bipoláris (mániás-depressziós) betegség a leggyakoribb pszichiátriai kórképek közé tartoznak (58). Jelentőségüket hangsúlyozza az is, hogy mindkettőt a világon a leggyakrabban keresőképtelenséget okozó első tíz betegség között tartják nyilván (48). A nemzetközi epidemiológiai vizsgálatok eredményeivel megegyezően az unipoláris major depresszió élettartam prevalanciája a hazai felnőtt lakosságban 15,1%, míg a bipoláris (I+II) betegségé 5,0% (58, 61, 77).

Kétségtelen, hogy az SSRI és egyéb, újabb generációs antidepresszívumok elterjedésével a depressziós betegségek terápiás lehetőségei jelentősen javultak, mégis a depressziós betegeknek csak kb. 50%-a mutat lényeges javulást (és kb. 30–35%-a válik tünetmentessé) az *első* antidepresszívum szakszerű adagolása mellett. A nonreszpondernek bizonyult 50% közül a betegek fele, vagyis az összes beteg kb. 25%-a nem mutat lényeges javulást a *második* antidepresszívummal végzett kúrára sem, de mivel ezen nonreszponderek ismét kb. fele jól reagál a *harmadik* – szakszerűen választott – antidepresszívum szerre, a harmadik antidepresszívum kúra után végül is a betegek 15–25%-a, míg a *negyedik* kúra után csak 10–12%-a bizonyul rezisztensnek (11, 27, 34, 41, 50, 76). A farmakoterápiára (pontosabban antidepresszívumra) rezisztens depresszióinak többféle definíciója van, de a mindennapi gyakorlat számára a leginkább használható meghatározás szerint akkor beszélünk erről, ha a beteg nem válik tünetmentessé, vagy állapota nem javul lényegesen (esetleg romlik) két, adekvát dózisban és ideig alkalmazott (különböző hatásmechanizmusú) antidepresszívum alkalmazása után (11, 27, 50, 83, 85). A terápiarezisztens depresszió az antidepresszívum-rezisztens depressziónál szélesebb fogalom, mert magában foglalja az összes gyógyszeres kezelésre (antidepresszívumok, atípusos antipszichotikumok, anxiolitikumok, lítium stb.), illetve célzott pszichoterápiákra és egyéb kezelési stratégiákra (pl. ECT, alvásmegvonás, fényterápia) adott elégtelen választ is. A kezelésre nem megfelelően ragáló depressziókat tehát

minőségileg három csoportra oszthatjuk: antidepresszívum-rezisztens depresszió, farmakoterápia-rezisztens depresszió és terápiarezisztens depresszió. A terápiarezisztens depresszió a tartósan fennálló panaszok okozta szenvedésen, valamint csökkent életminőségen túl fokozott egyéni és társadalmi költségekkel, valamint nagyobb öngyilkossági rizikóval is jár (27, 34, 49, 55). Az antidepresszívum terápiára rezisztens depresszióknak számos oka lehet, gyakran két vagy több ok egyszerre (5, 11, 15, 36, 67, 76, 80), melyek közül a leggyakoribbak a következők:

1. az együttműködés hiánya vagy részleges együttműködés;
2. elégtelen dózis vagy túl rövid ideig tartó kezelés;
3. kezeletlen szomatikus komorbiditás (szubklinikus vagy manifeszt hipotireózis, egyéb endokrin betegség [pl. Cushing-kór], ioneltérések [magnézium, kalcium], pancreas karcinóma, kezdődő demencia);
4. testi betegségek kezelésére használt gyógyszerek (szteroidok, alfa-interferon, antikonceptívumok, túl magas dózisos béta-blokkolók, illetve Ca-csatorna gátlók) mellékhatása;
5. farmakogenetikai/genetikai ok: genetikailag meghatározott gyors metabolizmus (a szokványos dózisok mellett a terápiás vérszint nem alakul ki, csak annak mintegy fele-harmada); a jelenlegi antidepresszívumok egyes támadáspontjait (elsősorban neurotranszmitter receptorokat és transzportereket) kódoló gének bizonyos polimorfizmusai is vezethetnek terápiarezisztens depresszióhoz;
6. nem kezelt komorbid pszichiátriai betegség (alkoholizmus, drogbetegség, szorongásos kórképek, személyiségzavar);
7. folsavhiány, B12-vitaminhiány, kórosan alacsony ösztrogén-/tesztoszteronszint (40 év feletti típusos);
8. enzimindukció (alkohol, karbamazepin, erős dohányzás, túlzott koffeinfogyasztás stb.), amely miatt – a fokozott gyógyszerlebontás következtében – szubterápiás vérszint alakulhat ki;
9. valódi farmakoterápia-rezisztencia, amikor a beteg az adott szerre nem reagál, tehát más (típusú) antidepresszívumra van szüksége;

10. idős kor (egyres eredmények szerint, ha nem is a rezisztenciának, de az antidepresszív kezelésre adott csökkent válasznak rizikófaktor);

11. a farmakoterápia-rezisztens depresszió egyik leggyakoribb oka, a fel nem ismert bipoláris depresszió, pontosabban a „bipoláris spektrumba” tartozó kórképek (lásd alább) depressziós epizódjának hangulatstabilizáló kezelés nélkül végzett antidepresszív monoterápiája (2, 6, 29, 25, 41, 52, 67, 66, 73, 85). Mivel a terápia-rezisztenciához (pontosabban antidepresszívum-rezisztenciához) vezető elsőként felsorolt 9 tényező régóta dokumentált, itt csupán az egyik leggyakoribb, de csak az utóbbi évtizedben feltárt okkal foglalkozunk, és bemutatjuk, hogy miért alapvető fontosságú az unipoláris és bipoláris depressziók pontos elkülönítése még a farmakoterápia megkezdése előtt. A farmakoterápia-rezisztens depresszió leggyakrabban bipoláris I vagy II depressziós epizód esetén észlelhető, sokszor úgy is, hogy a beteg kezdetben részlegesen reagál az adott szerre, majd több hetes, de inkább hónapos adagolás után a hatás elvész és az újabb antidepresszívum al-

kalmazása esetén ez a jelenség – amelyet a szakirodalomban tachyphylaxis (angolul „wear off”) néven írtak le – ismétlődik. A jelenség gyakran párosul azzal, hogy a másodikként, harmadikként stb. adott antidepresszívumok még annyira sem lesznek hatékonyak, mint az elsőként adott szer (és egyre gyorsabban vesztenek is a hatékonyságukból). Megjegyezzük még, hogy a „wear off” jelenség unipoláris major depressziósnak vélelmezett betegnél való megjelenése arra utal, hogy a beteg valódi diagnózisa valamely, a bipoláris spektrumba (lásd lejjebb) tartozó kórkép (1. táblázat) (6, 40, 64, 86).

A depressziók korszerű klinikai osztályozása

Az elmúlt három évtizedben végzett vizsgálatok számos, klinikailag fontos különbséget tártak fel az unipoláris depresszió, illetve a bipoláris betegség klasszikus (ma bipoláris I-nek nevezett) formája között (1, 34), amelyek közül a legfontosabbak ismertetése a 2. táblázatban látható. Ugyanakkor az utóbbi évek kutatásai szerint a

1. táblázat

Mikor gondoljunk bipoláris depresszióra (illetve bipoláris spektrum betegsége) major depressziós epizód fennállása esetén? (1, 29, 75, Woo és mtsai, 2015; 40, 61)

- Bipoláris betegség (vagy mánia, hipománia) az első vagy másodfokú rokonok között.
- Ciklotím, hipertím premorbid személyiség, kifejezett extroverzió, poliglottizmus.
- Korai (20 év alatti) betegségkezdés.
- Agitált depresszió, depressziós kevert állapot.
- A depressziós epizód pszichotikus szintű súlyosságot ér el.
- „Atípusos” depressziós epizód (fokozott étvágy, hiperszomnia, fordított napszaki ritmus, vagyis reggel jobb, este rosszabb stb.).
- Rövid depressziós epizódok.
- Major depresszió posztpartum kezdettel.
- Három vagy több depressziós epizód.
- Több epizód esetén kifejezett szezonális lefolyás.
- Több szuicid kísérlet az egyéni vagy a családi anamnézisben.
- Antidepresszívum, alvásmegvonás vagy ECT „indukálta” mánia vagy hipománia.
- Három vagy több hatástalan antidepresszív kúra.
- Kettő vagy több komorbid szorongásos betegség.
- Antidepresszívumra adott rapid válasz.
- Az elsőként adott antidepresszívum kezdetben hatékony, de viszonylag gyorsan hatását veszti (az ezt követően adott szerek pedig már kezdetben is egyre kevésbé hatékonyak, és az első szerhez hasonlóan hatásuk idővel tovább romlik) („wear-off”).
- A lítiumkezelés akut antidepresszív hatása.

2. táblázat

Klinikaiag feltárható lényeges különbségek az unipoláris major depresszió és a bipoláris betegség között (1, Godwin és Jamison, 2007; 61, 86)

	Unipoláris major depresszió (MDD)	Bipoláris betegség
Mánia/hipománia az anamnézisben	Nincsen	Van
Temperamentum	Depresszív; szorongó	Ciklotím; hipertím
Nők és férfiak aránya	2,5/1	1/1
Betegségkezdet	25–50 éves korban	15–30 éves korban
Epizódok kezdete és vége	Fokozatos	Hirtelen
Epizódok száma	1–3	Sok
Epizódok spontán hossza	3–12 hónap	3–6 hónap
Posztpartum kezdet	Gyakori	Még gyakoribb
Szezonalitás	Ritka	Gyakori
Pszichomotorium	Nem jellemző	Gátolt (bipoláris I) agitált (bipoláris II)
Pszichotikus tünetképzés	Ritka	Gyakori
Komorbid alkoholizmus, dohányzás, droghasználat	Gyakori	Még gyakoribb
Komorbid szorongás	Gyakori	Még gyakoribb
Alvászavar típusa	Főleg inszomnia	Gyakran hiperszomnia
Szuicid veszély	++	++++
Családi anamnézis	Unipoláris	Bipoláris és unipoláris

160

mániás és depressziós tünetek nagyon gyakran úgy jelennek meg, hogy a beteg állapota teljes mértékben kimeríti vagy a mánia, vagy a major depresszió diagnosztikai kritériumait, de emellett az adott epizód során az ellenkező pólusú tünetcsoportból csak néhány – az adott szindróma diagnózisának felállításához elégtelen számú – tünet észlelhető. Amennyiben a mániás epizódon belül 2–4 depressziós tünet jelenik meg, *kevert (diszfóriás) mániáról*, ha pedig a major depressziós epizódhoz 3 vagy több hipomániás tünet társul (de a mánia diagnózisához szükséges egyéb kritériumok nem teljesülnek), *depressziós kevert állapotról* (ami nagyjából megfelel az *agitált depresszió*nak) beszélünk (1, 4, 7, 13, 16). A depressziós és a (hipo)mániás szindrómák tehát nemcsak időben elkülönülten (vagyis egymás után) léphetnek fel, hanem nagyon gyakran a mániás és depressziós tünetek – bár különböző számban és intenzitással – egyazon betegnél egyidőben is megjelenhetnek. Így a „*kevert affektív epizódon*” (melynek során egy időben teljesülnek mind a mániás, mind a major depressziós epizód kritériumai) kívül még két másik átmeneti forma (a „*diszfóriás mánia*” és a „*depressziós kevert állapot/agitált depresszió*”) is létezik (1, 4, 13, 16, 19, 34, 78). A *diszfóriás mániához* hasonlóan a *depressziós kevert*

állapot/agitált depresszió is a bipoláris betegség speciális megnyilvánulási formájának tekinthető, még akkor is, ha unipoláris major depressziós betegben jelentkeznek. Ezen klinikai manifesztáció bipoláris jellegét a nem kevert depresszióhoz képest szignifikánsan gyakoribb bipoláris családi anamnézis, a szignifikánsan korábbi betegségkezdet és a spontán lefolyás során vagy az antidepresszív farmakoterápia mellett jelentősen gyakrabban jelentkező hipomániás/mániás pólusváltás is igazolja (4, 16, 18). *Depressziós kevert állapot/agitált depresszió* esetén a leggyakoribb „intradepresszív” hipomániás tünetek a következők: disztraktibilitás, gondolatrohanás/gondolattorlódás, irritábilis hangulat, pszichomotoros nyugtalanság és fokozott beszédkésztetés (4, 10, 16). A major depresszióhoz társuló ezen „subthreshold” („küszöbalatti” vagy szubszindrómális) hipománia esetén a betegség nem az unipoláris, hanem a bipoláris spektrumba tartozik, és ezt a szubszindrómális bipoláris betegséget újabban bipoláris spektrumbetegségnek hívjuk (8, 25, 29, 88). A *depressziós kevert állapot/agitált depresszió* gyakorisága a BNO-10 vagy DSM-IV/5 kritériumok alapján diagnosztizált unipoláris major depressziós betegek között 20–30%, míg bipoláris II és I depresszióban 35–70% között

van (4, 16, 34, 54, 38). Bár a *depressziós kevert állapot/agitált depresszió* tüneti képe nagyon régóta ismert, csak az utóbbi évek vizsgálatai derítették fényt arra, hogy ilyenkor a pszichomotoros nyugtalanság fő (de nem kizárólagos) oka a depressziós szindrómán belül a hipomániás tünetek megjelenése (4, 38, 44, 78). Továbbá meg kell emlékeznünk még arról is, hogy az unipoláris major depressziósnak diagnosztizált betegeknek nem csak a depressziós epizódon belül jelenhetnek meg küszöbalatti hipomániás tünetei, de ettől függetlenül, önállóan is. Összességében az MDD-s betegek egy igen jelentékeny része (kb. 40–50%) élete során átélt – depressziós epizód alatt, vagy attól függetlenül – küszöbalatti hipomániát (4, 19, 51). A szubszindrómális bipoláris kórképeknek a bipoláris spektrumba való elhelyezését (és egyben az unipoláris kórképektől való leválasztását) tovább igazolják azok az eredmények, amelyek arra vonatkoznak, hogy azoknak a depressziós betegeknek az életkora a betegség kezdetekor alacsonyabb, akiknek korábban küszöbalatti hipomániája volt („Dm”), magasabb arányban szenvednek különböző komorbid pszichiátriai megbetegedésekben (szorongásos kórképek, szerhasználat [dohányzás is!], impulzuskontroll-zavarok), családjukban nagyobb arányban fordul(t) elő bipoláris betegség, gyakoribb körükben a szuicid magatartás, továbbá antidepresszívum terápia mellett gyakrabban észlelhető náluk mániás/hipomániás fázisváltás, illetve kevert epizód kialakulása, összehasonlítva azokkal az unipoláris betegekkel, akiknek nem volt korábban küszöbalatti hipomániája („D”) (22). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a fenti változók tekintetében a „Dm” betegek a „D” betegek és a „klasszikus” bipoláris I (DM vagy Md) betegek között helyezkednek el.

Az utóbbi néhány évben végzett vizsgálatok szerint a ciklotím vagy hipertím affektív temperamentum talaján kialakuló major depresszió is bipoláris depressziót jelent, amit a családi anamnézis adatai, valamint a hosszú távú lefolyás során megjelenő szindrómális bipoláris transzformáció – vagyis mániás vagy hipomániás epizód jelentkezése – is igazol (4, 16, 29, 25, 63). Ha a *depressziós kevert állapot/agitált dep-*

resszió mellett ezeket az eseteket is figyelembe vesszük, a major depressziós epizóddal jelentkező betegek között a bipoláris depresszió gyakorisága legalább kétszeresére nő (8, 25, 34, 58). Az *Akiskal és mtsai* által részletesen kidolgozott affektív temperamentum-típusok közül a ciklotím, irritábilis és hipertím temperamentumok azok, amelyek különösen szorosan kapcsolódnak a bipoláris betegséghez, míg az unipoláris depressziós betegek premorbid személyiségére elsősorban a depresszív vagy szorongó temperamentum jellemző (1, 3, 63). Ezen affektív temperamentum-típusoknak a major affektív betegségekkel való szoros összefüggését a klinikai vizsgálatokon túl molekuláris genetikai vizsgálatok is igazolták (32, 63).

A jelenlegi felfogás szerint tehát, a depressziós és mániás tünetek folyamatos eloszlása miatt, a kategoriális (az unipoláris – bipoláris II – bipoláris I betegségek éles elkülönítése) helyett a dimenzionális megközelítés érvényes, és így célszerűbb unipoláris, illetve bipoláris spektrumról beszélni. A folyamatosság (kontinuitás) azonban nemcsak az unipoláris vagy bipoláris spektrumon belül mutatható ki; ha a depresszió felől közelítünk, látható, hogy az unipoláris depresszióból a bipoláris depresszióba való átmenet is folyamatos. Utóbbi átmenet legmarkánsabb állomásai a bipoláris családi anamnézishez társuló „unipoláris” depresszió, a ciklotím vagy hipertím temperamentum talaján kialakuló depressziós epizód, kevert állapot/agitált depresszió, végül a major depressziós epizódtól időben függetlenül jelentkező „subthreshold” hipomániás tünetek. Mind a négy felsorolt állapotban a depressziós fenotípus bipoláris genotípus talaján jelenik meg, ami a farmakoterápia szempontjából alapvető fontosságú (1, 2, 13, 16, 18, 34, 66, 78.).

Tekintetbe véve, hogy a bipoláris spektrumba tartozók között az antidepresszívum monoterápiára rezisztensek aránya magas (lásd a következő alfejezetet) megemlítendő még, hogy egyre többen szorgalmazzák a „küszöbalatti” bipolaritás, illetve a „bipoláris spektrum” betegségek figyelembe vételét – a klinikum mellett – azokban a gyógyszervizsgálatokban is, ahol a cél egy adott szer hatékonyságának/mellékhatásainak

becslése unipoláris major depressziós betegek depressziós epizódjának kezelésében. Ez garanciát jelenthetne arra nézvést, hogy csak a megfelelő betegek kerüljenek be a vizsgálatokba (vagyis nemcsak a bipoláris-I és II betegeket zárnák ki a vizsgálatokból, de azokat, a korábbi szemlélet szerint unipoláris major depressziós betegeket is, akiknek mai tudásunk szerint betegsége valójában a bipoláris spektrumba tartozik. Így validabb eredményekhez jutnánk az unipoláris major depresszió (MDD) részeként jelentkező depressziós epizódok antidepresszívumokkal történő kezelésének hatékonyságát és mellékhatásait (beleértve az öngyilkossági magatartást befolyásoló hatásukat is) illetően (66).

A terápiarezisztens depresszió esélyének csökkentése: a depressziós epizód háttérben álló alapbetegség pontos felismerése

Depressziós betegség gyanúja esetén nagyon fontos, hogy mind az autoanamnézis, mind a heteroanamnézis felvétele során célzottan kérdezzünk rá a családban esetleg előforduló pszichiátriai betegségekre, az esetleges korábbi (akár szubklinikus) hipomániás epizódokra, valamint a premorbid személyiségre. A bipoláris családi anamnézis mellett fellépő major depressziós epizód, továbbá a szubszindrómális hipomániához társuló vagy hipertím és ciklotím személyiség talaján kialakuló depresszió ugyanis – akár csak a *depressziós kevert állapot/agitált depresszió* – egyértelműen bipoláris zavarra utal (1, 4, 8, 29, 30, 34). Depressziós epizód észlelésekor a legfontosabb differenciáldiagnosztikai cél az alapbetegség unipoláris vagy bipoláris jellegének tisztázása. Az anamnézisben feltárható mániás vagy (akár csak szubszindrómális) hipomániás epizódok, valamint az antidepresszívum által indukált rövidebb-hosszabb (hipo)mániás periódusok, illetve a markáns ciklotím/hipertím temperamentum talaján jelentkező depressziós epizód bipoláris spektrumbetegség jelenlétére utal (1. és 2. táblázat). Ha major depressziós beteg elsőfokú rokonai között bipoláris betegség fordult elő, a dep-

resszió (legalábbis a specifikus terápia vonatkozásában) szintén bipolárisnak tekintendő (1. táblázat) (1, 25, 29, 34, 58, 85). Az 1. táblázatban tüntettük fel azokat a további klinikai jellemzőket, amelyek fennállása esetén az „unipoláris” major depresszió (vagy akár az első depressziós epizód) kapcsán a háttérben álló bipoláris spektrumbetegségre kell gondolni (1, 29, 61, 75, 86).

A bipoláris spektrumba tartozó állapotok meghatározása az adekvát farmakoterápia megválasztása szempontjából alapvető fontosságú: bipoláris betegség depressziós (mind a nem kevert, mind a kevert/agitált) fázisának hangulatstabilizáló nélküli kezelése antidepresszívum monoterápiával (hipo)mániás fázisváltást, rapid ciklusú lefolyást, illetve (amennyiben a kiindulási állapot nem kevert jellegű, akkor) *depressziós kevert állapot/agitált* depressziót eredményezhet, továbbá gyakran terápiarezisztens depresszióhoz vezet, rontva a rövid és a hosszú távú prognózist is. Így bipoláris depresszióban (ideértve a klasszikus bipoláris betegek depressziós epizódja mellett a szubszindrómális bipoláris betegekben jelentkező depressziós epizódot is) az antidepresszívumokat *a lehető legrövidebb ideig és mindig hangulatstabilizátorokkal, illetve egyes atípusos antipszichotikumokkal együtt lehet csak alkalmazni* (2, 4, 6, 16, 25, 29, 30, 52, 59, 66, 67, 73). Azontúl, hogy antidepresszívum bipoláris spektrumbetegségben szenvedő betegek depressziójának kezelésére *monoterápiaként nem* adható, van még néhány szabály, amit ezen betegek antidepresszívum terápiája kapcsán be kell tartani. Így antidepresszívum csak azoknak a betegeknek adható: (a) akik aktuálisan „tisztá” (vagyis nem kevert, nem agitált) depressziós epizódban szenvednek; (b) akik egy/több korábbi depressziós epizódjuk alatt jól reagáltak antidepresszívum kezelésre; (c) akiknek a betegséglefolyása nem volt rapid ciklusú, nem dominálták azt kevert epizódok, illetve akiknek nem volt korábban nagyszámú hangulati epizódja; (d) akiknek a kórelőzményében nem szerepel antidepresszívum kezelés indukálta (hipo)mániás vagy kevert állapot. Fontos szempont, hogy kettős hatású (SNRI), illetve tri-/tetraciklusos antidepresszi-

vumot (mivel ezek nagyobb eséllyel indukálnak (hipo)mániás átszapást; lásd még később is) csak akkor adjunk, ha az egyéb típusú szerek nem hatékonyak. Amennyiben a kiegészítő antidepresszívum kezelés mellett (hipo)mániás vagy kevert epizód, illetve pszichomotoros agitáció alakul ki, az antidepresszívumot azonnal le kell állítani (53).

Mára tehát már egyértelművé vált, hogy az antidepresszív monoterápiára rezisztens depressziók aránya kb. kétszer olyan gyakori bipoláris (41–65%), mint unipoláris depresszióban (18–32%) (2, 67, 69), és a legtöbb (bár nem mindegyik) eredmény alapján ez igaz a szubszindrómális bipoláris spektrumzavarokra is (23, 24, 43, 52, 54, 66, 73, 85.). Ennek hangsúlyozása azért fontos, mert a legújabb adatokból látszik, hogy a DSM-IV/5 szerinti unipoláris major depressziós betegek 35–40%-ában klinikailag jelentős szubszindrómális hipomániás tünetek észlelhetők, így ezek a betegek valójában a bipoláris spektrumba tartoznak (4, 8, 9, 19, 88), és – mint már említettük – depressziós epizódjuk gyakrabban nem reagál megfelelő mértékben az antidepresszív monoterápiára, mint a valódi unipoláris major depressziósok (MDD-sek) depressziós epizódja (66).

Gyakori hiba, hogy az anamnesztikus adatok figyelmen kívül hagyása miatt bipoláris betegeknél csak az aktuális depressziós epizódot (mint unipoláris depressziót) kórismézik és kezelik, ezért a hangulatstabilizáló terápia bevezetése elmarad, vagy akár 8–10 évet is késik, lényegesen növelve ezáltal a terápiaerezisztencia és egyéb komplikációk (pl. szuicid magatartás) kialakulásának esélyét (25, 29, 30, 33, 60, 73). Mint előbb kifejtettük, a szakirodalom ma már egységes a tekintetben, hogy a fel nem ismert bipolaritás a terápiaerezisztens depressziók egyik leggyakoribb oka (6, 23–25, 29, 43, 49, 52, 54, 59, 66, 73, 85).

Hipomániás/mániás fázisváltás hangulatstabilizáló együttes alkalmazása nélkül az esetek kb. 25–35%-ában fordul elő (az SSRI készítmények és a bupropion ritkábban okoznak (hipo)mániás fázisváltást, mint a triciklusos és a kettős hatású (SNRI) szerek), míg a hangulatstabilizátorokkal (lítium, valproát, karbamaze-

pin, lamotrigin) való kombináció ennek esélyét kb. harmadára csökkenti (17, 28, 31, 53).

A fenti alfejezet legfontosabb üzenete a következő: *bipoláris I és II, illetve a bipoláris spektrumba tartozó egyéb kórképek depressziós epizódjában az antidepresszív monoterápia alkalmazása nem javasolt (sőt tilos)*. Ezen állapotok terápiájában a hangulatstabilizáló hatású szereké (vagyis a klasszikus fázisprofilaktikumoké és egyes atípusos antipszichotikumoké) a főszerep, ami mellé, de csak bizonyos feltételek fennállása esetén, rövid ideig, adjuvánsként adható hangulatjavító (16, 17, 25, 29, 30, 34, 52, 66, 67).

Depresszió, öngyilkosság és antidepresszívumok

A kezelésben nem részesülő, vagy a terápiára nem reagáló unipoláris major depressziós, illetve bipoláris betegek 10–19%-a öngyilkosságban hal meg, és az öngyilkosok 65–75%-a (többnyire nem kezelt) bipoláris vagy unipoláris major depressziós epizódban szenved halála idején. E tekintetben – mind unipoláris, mind bipoláris depresszióban – különösen nagy öngyilkossági rizikót jelentenek a depressziós kevert állapotok (4, 10, 34, 60, 65). Major affektív betegeknél az öngyilkos magatartás szempontjából a legveszélyesebb időszak a széles értelemben vett „kevert” állapot, és kevésbé, de még mindig igen kifejezett módon kockázatos a súlyos major depressziós epizód (pl. a tiszta mániához képest a kevert állapotok 27–74-szeres, a tiszta depressziós állapotok 18–62-szeres rizikóemelkedést okoznak a szuicid kísérletek szempontjából). Ugyanakkor csak minimális többletkockázatot hordoznak a tiszta (eufóriás) hipomániás/mániás epizódok, illetve az euthymia. A fenti eredmények arra utalnak, hogy a korai felismerés és hatékony kezelés alapvető jelentőségű az öngyilkosság megelőzésében (34, 60, 65, 70, 71, 82, 89). Mind unipoláris major depresszióban, mind bipoláris betegségben az eredményes akut és hosszú távú kezelés (unipoláris betegeknél antidepresszívumok és/vagy lítium, bipoláris betegségben főleg a lítium, illetve egyéb hangu-

latstabilizáló monoterápia) lényegesen (kb. 80–85%-kal) csökkenti a további öngyilkossági kísérletek, illetve a gyógyszeres kezelésben nem részesülőkhöz képest a befejezett szuicidumok arányát (12, 57, 34, 35, 59, 65). A depressziós epizód megszűnésével párhuzamosan elmúlik a szuicid késztetés, míg a kezelésre nem javuló betegeknel ez továbbra is fennáll, illetve néha még fokozódik is (59, 65, 67, 82, 89). A depresszió minél korábbi javulásának, illetve remissziójának jelentőségét aláhúzza az a tény is, hogy az antidepresszív kezelés alatt álló betegeknel mégis (ritkán) bekövetkező szuicidumok nagyon gyakran az első két hétben történnek, amikor az antidepresszívum még nem hat (37, 74). Bipoláris depresszióban a hangulatstabilizáló nélkül végzett antidepresszív monoterápia nemritkán ronthatja a depressziót (az agitáció, illetve a depressziós kevert állapot provokálása vagy fokozása révén) és így hajlamosíthat auto- és heteroagresszív magatartásra (2, 16, 52, 59, 65, 67).

Az FDA állásfoglalása szerint az antidepresszívum kezelés mellett jelentkező következő 10 tünet – szorongás, agitáció, pánikroham, inszomnia, irritabilitás, hosztilitás, agresszivitás, impulzivitás, akatázia és (hipo)mánia – bármelyike a szuicid magatartás prediktora lehet (ezek együttesét néha „aktivációs szindróma”-ként nevezik), ezért ezek antidepresszív kezelés melletti jelentkezésekor a terápia megváltoztatását, akár az antidepresszívum adás felfüggesztését javasolja. Nemrégiben mutatták ki, hogy bipoláris II, illetve nem specifikált („egyéb” vagy „k.m.n.”) bipoláris betegség diagnózisú betegekben, továbbá azokban, akiknek kevert depressziós epizódjuk van, jóval nagyobb eséllyel fordulnak elő az ún. aktivációs szindróma tünetei (52%) a depressziós epizód „naturalisztikus” kezelése kapcsán (a betegek nagy része antidepresszívumot kapott, mely mellé kisebb részüik fázisprofilaktikumot vagy atípusos antipszichotikumot is szedett), mint a valódi unipoláris MDD diagnózisú betegekben (13%), akiknél még szubszindrómális bipolaritásra utaló klinikai jelek sem voltak (79). Egy 269, osztályon kezelt major depressziós beteggel végzett vizsgálatban az antidepresszív gyógyszeres kezelés

mellett újonnan megjelenő szuicid késztetés sokkal gyakoribb volt bipoláris (27%), mint unipoláris (7%) depresszióban (49). További vizsgálatok szerzői is szignifikáns pozitív kapcsolatot találtak az antidepresszívum-rezisztencia és az antidepresszívum indukálta agitáció, illetve szuicid magatartás között (49, 52, 67), ami szintén a bipolaritás és az antidepresszívum-rezisztencia kapcsolatát erősíti meg.

A szubszindrómális vagy rejtett bipolaritás felismerése révén ez a veszélyeztetett alcsoport behatárolható és a megfelelő farmakoterápiával (hangulatstabilizálók vagy atípusos antipszichotikumok adása, esetleg rövid ideig antidepresszívummal kiegészítve) az ilyen betegek szuicid rizikója is lényegesen csökkenthető, főleg akkor, ha pszichoterápiás intervenciókkal együttesen alkalmazzuk azt. A depressziós betegek orvoshoz fordulásának egyik legfőbb oka az öngyilkossági késztetés megjelenése, de mivel az antidepresszívumok közismerten csak a kezelés második hete után hatnak, a depressziós betegek gyógyszeres kezelésének ezen rendkívül kritikus, kezdeti időszakában a szoros megfigyelés, felügyelet és szükség esetén megfelelő adjuváns gyógyszerelés (anxiolitikumok, altatók stb.) mellett a szupportív pszichoterápia sohasem mellőzhető (67).

Farmakoterápiás stratégiák unipoláris és bipoláris depresszióban

A depresszió farmakoterápiájának eredménye nagymértékben függ attól, hogy az elsőnek választott antidepresszívum milyen gyakran lesz hatásos: minél nagyobb a reszponderek, illetve a remitterek aránya, annál kisebb a valószínűsége a farmakoterápia-rezisztens depresszió kialakulásának. Bár a forgalomban lévő antidepresszívumok közül mindegyik szignifikánsan hatékonyabb, mint a placebo, az egyes antidepresszív készítmények közötti különbségek már lényegesen kisebbek. Ezért a reszponderek tekintetében megnyilvánuló pár százaléknyi különbségek alapján történő sorbaállítás (14; 20; 26; 31; 46; 47) értelmetlen, klinikailag értelmezhetetlen és félrevezető. Ami klinikailag lé-

nyeges, az csupán annyi, hogy az új generációs kettős hatású szerek (venlafaxin, duloxetin, mirtazapin, bupropion) és az eszscitaloprám, illetve a multimodális hatásmechanizmusú vortioxetin esetében az SSRI készítményekhez képest kb. 15–25%-kal nagyobb a reszponder és kb. 5–15%-kal a remissziós arány (39, 45, 67, 84). E készítmények nagy előnye, hogy a többi antidepressívumhoz képest a hatás kezdete kb. 5–7 nappal hamarabb jelentkezik, aminek az öngyilkosság megelőzés szempontjából is komoly jelentősége van, hiszen depresszióban, az antidepresszív gyógyszeres kezelés mellett elkövetett szuicídiumok döntő többsége az első 10 napban történik (37, 74). Újabb adatok szerint unipoláris major depresszióban is napi 150 mg kvetiapin monoterápia szignifikánsan jobb, mint a placebo, és az antidepressívumra nem kellően reagáló unipoláris major depressziós betegek több mint a fele reszponderré válik és közel 50%-a remisszióba kerül 150–300 mg kvetiapin monoterápiára vagy az antidepressívumnak ugyanekkora adaggal történő augmentációjára. Hasonló eredményt közöltek unipoláris major depresszióban olanzapin, illetve *olanzapin-fluoxetin* kombináció alkalmazásakor is. Atípusos antipszichotikumokra jól reagálóknál az antidepresszív hatás már igen korán (az első hét végén) jelentkezik, és a reszponderek, illetve remitterek aránya a 6–8. héten hasonló, mint a leghatékonyabb antidepresszívumok esetén (21, 42, 67). Mint már többször hangsúlyoztuk, a *bipoláris depresszió* (akár szindrómális bipoláris I vagy II betegség, akár a szubszindrómális bipoláris spektrumzavar valamely típusának részeként megjelenő) kezelésében ma már elsősorban a hangulatstabilizátorok (elsősorban lítium vagy lamotrigin), vagy az atípusos antipszichotikumok (elsősorban *kvetiapin* illetve *olanzapin+fluoxetin* és *aripiprazol* monoterápia játssza a legfontosabb szerepet, *míg* az antidepressívum monoterápia

kerülendő; ha az antidepressívum mégis szükséges, azt mindig hangulatstabilizáló hatású szerrel kombináltan kell alkalmazni) (61, 87). A 2000-es évek elejétől egyre több adat szól amellett, hogy egyes atípusos antipszichotikumok monoterápia formájában akut antidepresszív hatást mutatnak mind bipoláris I és II betegség mind unipoláris major depresszió kapcsán jelentkező depressziós epizódban. A legújabb adatok szerint a kvetiapin 300–600 mg napi adagban rendkívül hatékony bipoláris I és II depresszióban (81) és unipoláris depresszióban is monoterápiaként (300 mg/nap) vagy 150 mg/nap adagban, adjuváns gyógyszerelés formájában (21, 42, 87). Hasonlóan az új generációs antidepresszívumokhoz, a kvetiapin antidepresszív hatásának kezdete is több nappal korábban jelentkezik, mint a triciklusos vagy SSRI készítményeké, és a szuicid prevencióban itt még külön előnyt jelent az esti alkalmazás során észlelhető, az alvást javító hatás (Pompi43). Antidepresszívumokra rezisztens betegeknel, ha a bevezetőben részletezett okokat is kizártuk vagy korrigáltuk, főleg ha az ajánlott augmentációs és/vagy kombinációs kezelésen is túl vagyunk (67, 42) atípusos antipszichotikummal való további kezelés ajánlott.

Az antidepressívum-rezisztens depresszió esetén ajánlott terápiás lehetőségeket illetően utalunk előző összefoglalókra (42, 67, 87). Új adatként viszont itt szeretnénk megemlíteni, hogy az utóbbi évek vizsgálatai alapján a glutamát rendszernek is jelentős szerepe van a depressziók patofiziológiájában, és az NMDA receptor antagonistá ketamin intravénás formában adagolva gyorsan kialakuló, markáns javulást eredményez mind unipoláris, mind bipoláris depresszióban. Sajnos a pár óra alatt kialakuló, látványos hatás gyakran átmeneti és a hosszú távú ketamin kezelés technikai és etikai vonatkozásai még kidolgozásra várnak (72).

Köszönetnyilvánítás

Dr. Gonda Xénia a tanulmány írása során az MTA Bolyai János Ösztöndíjában részesült.

Irodalom

1. AKISKAL HS:
Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: A review. In: Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (eds): *Bipolar Disorder*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry. Chichester: John Wiley and Sons, 2002: 1–52.
2. AKISKAL HS, MALLYA G:
Criteria for the „soft” bipolar spectrum: Treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68–73.
3. AKISKAL HS, AKISKAL KK (eds):
TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J Affect Disord* 2005; 85: 1–242.
4. AKISKAL HS, BENAZZI F, PERUGI G, RIHMÉR Z:
The nosologic status of agitated „unipolar” depression re-conceptualized as a bipolar mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85: 245–258.
5. AL-HARBI KS:
Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369–388.
6. AMSTERDAM JD, SHULTS J:
Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with bipolar II depressive episode? *J Affect Disord* 2009; 115: 234–240.
7. ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F, GAMMA A, HANTOUCHE E, MEYER TD ÉS MTSAI:
The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 2005; 88, 217–233.
8. ANGST J, CUI L, SWENDSEN J, ROTHEN S, CRAVCHIK A, KESSLER RC ÉS MTSAI:
Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Surevery Replication. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1194–1201.
9. AZORIN JM, KALADJIAN A, ADIDA M, FAKRA E, BELZEAUX R, HANTOUCHE E ÉS MTSAI:
Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study. *J Affect Disord* 2012; 143: 109–117.
10. BALÁZS J, BENAZZI F, RIHMÉR Z, RIHMÉR A, AKISKAL KK, AKISKAL HS:
The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: Implications for suicide prevention. *J Affect Disord* 2006; 91: 133–138.
11. BALESTRI M, CALATI R, SOUREY D, KAUTZKY A, KASPER S, MONTGOMERY S ÉS MTSAI:
Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicentred study. *J Affect Disord*, 2016; 189: 224–232.
12. BALDESSARINI RJ, TONDO L, DAVIS P, POMPILI M, GOODWIN FK, HENNEN J:
Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. *Bipol Disord* 2006; 8: 625–639.
13. BAUER MS, SIMON GE, LUDMAN E, UNÜTZER J:
‘Bipolarity’ in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 2005;187:87–88.
14. BAUER M, PFENNIG A, SEVERUS E, WHYBROW PC, ANGST J, MÖLLER HJ ÉS MTSAI:
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334–385.
15. BENNABI D, AOUIZERATE B, EL-HAGE W, DOUMY O, MOLIERE F, COURTET P ÉS MTSAI:
Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015;171:137–141.
16. BENAZZI F:
Mood patterns and classification in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiat* 2006. 19: 1–8.
17. BOTTLENDER R, RUDOLF D, STRAUSS A, MÖLLER HJ:
Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63: 79–83.
18. BOTTLENDER R, SATO T, KLEINDIENST N, STRAUSS A, MÖLLER HJ:
Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004; 78, 149–152.
19. CASSANO GB, RUCCI P, FRANK E, FAGIOLINI A, DELL’OSSO L, SHEAR MK ÉS MTSAI:
The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1264–1269.
20. CIPRIANI A, FURAKAWA TA, SALANTI G ÉS MTSAI:
Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009; 373, 746–758.
21. CUTLER AJ, MONTGOMERY SA, FEIFEL D, LAZARUS A, ASTRÖM M, BRECHER M:
Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 526–539.
22. DÖME P, GONDA X, RIHMÉR Z:
Effects of smoking on health outcomes in bipolar disorder with a special focus on suicidal behavior. *Neuropsychiatry* 2012; 2: 429–441.
23. DUDEK D, RYBAKOWSKI JK, SIWEK M, PAWŁOWSKI T, LOJKO D, ROCZEN R, KIEJNA A:
Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 2010; 126: 268–271.
24. DUDEK D, SIWEK M, ZLIELIŃSKA D, JAESCHKE R, RYBAKOWSKI J:
Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *J Affect Disord* 2013; 144:112–115.
25. DUNNER DL:
Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipol Disord* 2003; 5, 456–463.
26. DUPUY JM, OSTACHER MJ, HUFFMAN J, PERLIS RH, NIENENBERG AA:
Evidence-based pharmacotherapy of major depressive disorder. In: Stein DJ, Lerer B, Stahl SM, editors. *Essential Evidence-Based Psychopharmacology* (2nd edition). Cambridge: Cambridge University Press, 2012: 53–72.
27. FAVA M, DAVIDSON KG:
Definition and epidemiology of treatment-resistant-depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 179–200.
28. FOUNTOULAKIS KN, GRUNZE H, PANAGIOTIDIS P, KAPRINIS G:
Treatment of bipolar depression: an update. *J Affect Disord* 2008;109:21–34.
29. GHAEMI SN, BOIMAN EE, GOODWIN FK:
Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804–808.
30. GHAEMI SN, KO JK, GOODWIN FK:
“Cade’s Disease” and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 125–134.
31. GIJSMAN HJ, GEDDES JR, RENDELL JM, NOLEN WA, GOODWIN GM:
Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1537–1547.
32. GONDA X, RIHMÉR Z, ZSOMBOK T, BAGDY G, AKISKAL KK, AKISKAL HS:
The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2006; 91: 125–131.
33. GOLDBERG JF, ERNST CL:
Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 985–991.
34. GOODWIN FK, JAMISON KR:
Manic Depressive Illness. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York: Oxford University Press, 2007.
35. GUZZETTA F, TONDO L, CENTORRINO F, BALDESSARINI RJ:
Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 380–383.
36. JAKUBOVSKI E, BLOCH MH:
Prognostic subgroups for citalopram response in the STAR*D trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:738–747.
37. JICK H, KAYE JA, JICK SS:
Antidepressants and the risk of suicidal behavior. *JAMA* 2004; 292: 338–348.
38. JUDD LL, SCHETTTLER PJ, AKISKAL H, CORYELL W, FAWCETT J, FIEDOROWICZ JG ÉS MTSAI:
Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. *J Affect Disord* 2012; 138: 440–448.

39. KASPER S, SPADONE C, VERPILLAT P, ANGST J:
Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: Results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacology* 2006; 21: 105–110.
40. KATZOW JJ, HSU DJ, GHAEMI SN:
The bipolar spectrum: a clinical perspective. *Bipolar Disord* 2003;5:436–442.
41. KORNSTEIN SG, SCHNEIDER RK:
Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.16): 18–25.
42. LAM RW, KENNEDY SH, GRIGORIADIS S ÉS MTSAI:
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117: S26–S43.
43. LI CT, BAI YM, HUANG YL, CHEN YS, CHEN TJ, CHENG JY ÉS MTSAI:
Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry* 2012;200:45–51.
44. MAJ M, PIROZZI R, MAGLIANO L, FIORILLO A, BARTOLI L:
Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 712–719.
45. MONTGOMERY SA, ANDERSEN HF:
Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacology* 2006; 21: 297–309.
46. MONTGOMERY SA, KASPER S:
Severe depression and antidepressants: Focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283–291.
47. MONTGOMERY SA, BALDWIN DS, BLIER P, FINEBERG NA, KASPER S, LADER M ÉS MTSAI:
Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22: 323–329.
48. MURRAY CJ, LOPEZ AD:
The Global Burden of Disease. Geneva: World Health Organization. 1996.
49. MUSIL R, ZILL P, SEEMÜLLER F, BONDY B, MEYER S, SPELLMANN I ÉS MTSAI:
Genetics of emergent suicidality during antidepressive treatment – Data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depressive episode. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 663–674.
50. NEMEROFF CB:
Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 8:17–25.
51. NUSSLOCK R, FRANK E:
Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disord* 2011; 13: 587–603.
52. O'DONOVAN C, GARNHAM JC, HAJEK T, ALDA M:
Antidepressant monotherapy in pre-bipolar depression: Predictive value and inherent risk. *J Affect Disord* 2008; 107: 2993–2998.
53. PACCHIAROTTI I, BOND DJ, BALDESSARINI RJ, NOLEN WA, GRUNZE H, LICHT RW ÉS MTSAI:
The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170:1249–1262.
54. PERLIS RH, UHER R, OSTACHER M, GOLDBERG JF, TRIVEDI MH, RUSH AJ ÉS MTSAI:
Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 351–360.
55. PFEIFFER PN, KIM HM, GANOCZY D, ZVIN K, VALENSTEIN M:
Treatment-resistant depression and risk of suicide. *Suicide Life Threat Behav* 2013; 43: 356–365.
56. POMPILI M, RIHMÉR Z, GONDA X, SERAFINI G, SHER L, GIRARDI P:
Early onset of action and sleep-improving effect are crucial in decreasing suicide risk: the role of quetiapine XR in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Riv Psichiatr* 2012; 47: 489–497.
57. RIHMÉR Z, KISS K:
Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipol. Disord* 2002; 4, (Suppl. 1): 21–25.
58. RIHMÉR Z, ANGST J:
Epidemiology of bipolar disorder. In: Kasper S, Hirschfeld RMA, editors. *Handbook of Bipolar Disorder*. New York: Marcel Dekker, 2005: 21–35.
59. RIHMÉR Z, AKISKAL H:
Do antidepressants (h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006; 94: 3–13.
60. RIHMÉR Z:
Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiat* 2007; 20: 17–22.
61. RIHMÉR Z, ANGST J:
Mood disorders – Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds): *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.: 1645–1653.
62. RIHMÉR Z:
A depressziók korszerű szemlélete. Diagnosztikai és terápiás vonatkozások. *Orvostovábbképző Szemle*, 2009, március (Pszichiátriai különszám) 3–11.
63. RIHMÉR Z, AKISKAL KK, RIHMÉR A, AKISKAL HS:
Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiat*, 2010, 23: 12–18.
64. RIHMÉR Z, GONDA X:
Antidepressant-resistant depression and antidepressant-associated suicidal behaviour: the role of underlying bipolarity. *Depress Res Treat* 2011; 906462.
65. RIHMÉR Z:
Antidepresszívumok, depresszió és öngyilkosság. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2013; 15: 1–8.
66. RIHMÉR Z, DÖME P, GONDA X:
Antidepressant response and subthreshold bipolarity in „unipolar” major depressive disorder – Implications for practice and drug research. *J Clin Psychopharmacology* 2013; 33: 449–452.
67. RIHMÉR Z, GONDA X, DÖME P:
A depressziós betegségek kezelése. In: Rihmer Z (szerk): *Depresszió, bipoláris betegség és szuicid prevenció*, Budapest: Oriold és Társai Kiadó, 2014; 43–87.
68. RÓZSA S, RIHMÉR Z, GONDA X, SZILI I, RIHMÉR A, KO N ÉS MTSAI:
A study of affective temperaments in Hungary: Internal consistency and construct validity of the TEMPS-A against TCI and NEO-PI-R. *J Affect Disord* 2008; 106: 45–53.
69. RYBAKOWSKI J, SUWALSKA A, LOJKO D, RYMASZEWSKA J, KIEJNA A ÉS MTSAI:
Types of depression more frequent in bipolar than unipolar affective illness: Results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007; 40: 153–158.
70. SCHAFFER A, ISOMETSÄ ET, AZORIN JM, CASSIDY F, GOLDSTEIN T, RIHMÉR Z ÉS MTSAI:
A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015a;49:1006–1020.
71. SCHAFFER A, ISOMETSÄ ET, TONDO L, H MORENO D, TURECKI G, REIS C ÉS MTSAI:
International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015b; 17:1–16.
72. SERAFINI G, GONDA X, RIHMÉR Z, POMPILI M, GIRARDI P, NASRALLAH HA, AMORE M:
NMDA receptor antagonists for depression: Clinical considerations. *Ann Gen Psychiatry*, 2015; 27: 213–220.
73. SHARMA V, KHAN M SMITH A:
A closer look at treatment resistant depression: Is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84, 251–257.
74. SIMON GE, SAVARINO J, OPERSKALSKI B, WANG PS:
Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 41–47.
75. STAHL SM:
Mood disorders. In: *Stahl's Essential Psychopharmacology* (3rd edition). New York: Cambridge University Press, 2008: 453–511.
76. STAHL SM:
Antidepressants. In: *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application* (4th edition). Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2013: 284–370.
77. SZÁDÓCZKY E, PAPP Z, VITRAI J, FÜREDI J:
A hangulat- és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil* 2000; 141, 17–22.
78. SWANN AC, MOELLER FG, STEINBERG JL, SCHNEIDER L, BARRATT ES, DOUGHERTY DM:
Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord* 2007; 9:206–212.

79. TAKESHIMA M, OKA T:
Association between the so-called „activation syndrome” and bipolar II disorder, a related disorder, and bipolar suggestive features in outpatients with depression. *J Affect Disord* 2013; 151: 196–202.
80. THASE M, CONNOLLY KR:
Unipolar treatment resistant depression in adults: Epidemiology, risk factors, assessment, and prognosis. <http://www.uptodate.com/contents/unipolar-treatment-resistant-depression-in-adults-epidemiology-risk-factors-assessment-and-prognosis>. (Hozzáférés: 2016.01.14)
81. THASE ME, MACFADDEN W, WEISLER RH, CHANG W, PAULSSON B, KHAN A ÉS MTSAI: 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.
82. TONDO L, LEPRI B, BALDESSARINI RJ: Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 106–115.
83. TREVINO K, MCCLINTOCK SM, MCDONALD FISCHER N, VORA A, HUSAIN MM:
Defining treatment-resistant depression: A comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*, 2014; 26: 222–232.
84. WADE A, GEMBERT K, FLOREA I:
A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1605–1614.
85. WOO YS, CHAE JH, JUN TY, KIM KS, BAHK WM:
The bipolar diathesis of treatment-resistant depressive disorder. *Int J Psychiat Clin Pract* 2008; 12: 142–146.
86. WOO YS, SHIM IH, WANG HR, SONG HR, JUN TY, BAHK WM:
A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: a 5-year retrospective study. *J Affect Disord* 2015;174: 83–88.
87. YATHAM LN, KENNEDY SH, PARIKH SV, SCHAFFER A, BEAULIEU S, ALDA M ÉS MTSAI:
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 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1–44.
88. ZIMMERMANN P, BRÜCKL T, NOCON A, PFISTER H, LIEB R, WITTCHEN HU, HOLSBOER F, ANGST J:
Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66: 1341–1352.
89. ZISOOK S, TRIVEDI MH, WARDEN D, LEBOWITZ B, THASE ME, STEWART JW ÉS MTSAI:
Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: an examination of citalopram in the STAR*D study. *J Affect Disord* 2009; 117: 63–73.