

International prescribing patterns for mood illness: The international mood network (IMN)

Sivan Mauer

Rami Alahmari

Paul A. Vöhringer

Derick E. Vergne

S. Dalley

S. Nassir Ghaemi

Tufts Medical Center || Tufts University Medical School || Boston || MA

Hans Lövdahl

Sørlandet Hospital || Arendal || Norway

E. Correa

Hospital Clinico Universidad de Chile || Santiago de Chile

A. Patkar

Duke University || Durham || NC || USA

Chi- Un. Pae

Catholic University of Korea || Seoul || Republic of Korea

Sergio Strejilevich

Favoloro University || Buenos Aires || Argentina

Abstract: Objective: The study aimed to uncover the feasibility of designing an international network that builds a common database for mood disorders, and to provide preliminary data for different treatment prescribing patterns around the world.

Methodology: A research database was designed in partnership with physicians and researchers known to treat mood disorders, and the participating websites were asked to provide data for 10 to 50 people initially. This work was conducted under the auspices of a committee that includes representatives from North and South America, Europe and Asia, and data was collected from multiple sites using a central system on the Internet and then analyzed, and each of the participating sites obtained approval from the IRB (Institutional Review Board) For his participation in the International Mood Network, the Research Ethics Board of Tufts Medical Center approved and supervised the entire project.

Research limitations: The study sample included more than half of the population from one country (the United States) with the possibility of cultural bias.

Results: Of the 186 people who participated in the International Mood Disorder Network (IMN), most of them were given the following mood stabilizers: lithium (64%), lamotrigine (37%), valproate (31%), carbamazepine (3%), 79% diagnosed with a disorder Not Otherwise Specified (21), and 21% of them were diagnosed with major depressive disorder. 81% of people used antidepressants at some point. 25% were diagnosed with anti- depressive mania and 26% were diagnosed with

rapid- fluctuating disorders related to antidepressants. The results also revealed that mood stabilizers are described more often in Europe (86%), antipsychotics in South America (70%), and antidepressants in Asia (58%).

Conclusion: The results confirmed the diversity of the database of international mood disorders, and their enforceability (i.e. confirmed their feasibility), and some important regional differences were observed in describing psychological treatments for mood disorders, with increased use of mood stabilizers in Europe and South America, and increased use of antidepressants in Non- European population.

Keywords: Mood Disorder Network- Feasibility- Feasibility- Prescribing patterns.

شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN): قابلية التنفيذ وأنماط وصف الأدوية الدولية

سيفان ماور

رامي الأحمرري

بول فورينقر

ديريك فيرقني

إس. دالي

إس. ناصر قايمي

مركز تفت الطبي || كلية الطب بجامعة تفت || بوسطن || ولاية ماساشوسيتس

هانس لوفدال

مستشفى سورلانديت || ارنندال || النرويج

إي. كوريا

مستشفى كلينيكو الجامعي بشيلي || سانتياغو || شيلي

أي. باتكار

جامعة ديوك || دورهام || نورث كارولينا || الولايات المتحدة الأمريكية

شي اون. باي

الجامعة الكاثوليكية || كوريا || سيؤل || جمهورية كوريا

سيرجيو ستريجيليفيش

جامعة فافلورو، بيونيس ايريس، الأرجنتين

الملخص: هدفت الدراسة إلى الكشف عن جدوى تصميم شبكة دولية تبني قاعدة بيانات مشتركة لاضطرابات المزاج، وتقديم بيانات أولية لأنماط وصف العلاج المختلفة حول العالم.

المنهجية: تم تصميم قاعدة بيانات بحثية بالشراكة مع أطباء وباحثين معروفين بعلاج اضطرابات المزاج، طلب من المواقع الإلكترونية المشاركة بتقديم بيانات عن 10 إلى 50 شخصا بشكل مبدئي. أجري هذا العمل تحت رعاية لجنة تضم ممثلين من أمريكا الشمالية والجنوبية وأوروبا وآسيا، كما تم تجميع البيانات من مواقع متعددة باستخدام نظام مركزي على شبكة الإنترنت ثم تحليلها، وحصل كل موقع من المواقع المشاركة على موافقة من مجلس أخلاقيات البحوث (IRB) (Institutional review board) لمشاركته في شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) (International Mood Network)، وقدم مجلس أخلاقيات البحوث في مركز تافتس الطبي الموافقة والإشراف على المشروع بأكمله.

محددات البحث: شملت عينة الدراسة أكثر من نصف السكان من دولة واحدة (الولايات المتحدة) مع احتمالية التحيز الثقافي. النتائج: من بين 186 شخصا شاركوا في شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) معظمهم صرف لهم مثبتات المزاج التالية: الليثيوم (64%)، لاموتريجين (37%)، فالبروات (31%)، وكاربامازيبين (3%)، 79% شخصت باضطراب ثنائي القطب من النوع الأول والثاني أو غير

محدد (NOS) (Not Otherwise Specified) و21% منها شخصت باضطراب الاكتئاب الرئيسي. 81% من الأشخاص استخدموا مضادات الاكتئاب في مرحلة ما. 25% شخصت بالهوس الناجم عن مضادات الاكتئاب و26% منها قد شخصت باضطرابات سريعة القلب متعلقة بمضادات للاكتئاب. كما كشفت النتائج أنه يتم وصف المثبتات المزاجية بنسبة أكبر في أوروبا بنسبة (86%)، مضادات الذهان في أمريكا الجنوبية بنسبة (70%)، ومضادات الاكتئاب في آسيا بنسبة (58%).

الخلاصة: أكدت النتائج على تنوع قاعدة بيانات اضطرابات المزاج الدولية، وقابليتها للتنفيذ (أي أكدت على جدواها)، كما لوحظت بعض الاختلافات الإقليمية المهمة في وصف العلاجات النفسية لعلاج اضطرابات المزاج، مع زيادة استخدام مثبتات المزاج في أوروبا وأمريكا الجنوبية. وزيادة استخدام مضادات الاكتئاب لدى السكان غير الأوروبيين.

الكلمات المفتاحية: شبكة اضطرابات المزاج الدولية - قابلية التنفيذ - الجدوى - أنماط وصف الأدوية.

المقدمة:

إن وصف الأدوية النفسية لأمراض الاضطلال المزاجي هو أمر مختلف في داخل البلدان وبينها، لذا فقليلة هي الدراسات التي سعت إلى توثيق الاختلافات في علاج الاكتئاب وثنائية القطب. يدرس هذا البحث جدوى إنشاء شراكة بحثية دولية جديدة متعددة المراكز تحت مسمى شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN)، كما تتناول الدراسة قابلية تكوين جماعة كبيرة من المصابين باضطرابات المزاج، مرتبطة بقاعدة بيانات على الإنترنت، وباستخدام مواقع متعددة حول العالم، وذلك لتقديم أول شبكة دولية للمزاج (IMN) تهتم بأنماط علاج اضطرابات المزاج بشكل سريري، أو علاجي، أو ديموغرافي، في ثلاث قارات مختلفة.

المنهجية والإجراءات:

تم تصميم قاعدة بيانات البحثية الدولية من خلال التواصل والتعاون مع الأطباء (أطباء العيادات) والباحثين الذين يعالجون بشكل فعلي اضطرابات المزاج، والذين تم تحديدهم من خلال الحسابات الشخصية والجمعيات المهنية، مثل الجمعية الدولية لاضطرابات القطبين (ISBD) (International Society for Bipolar Disorders).

طُلب من المواقع الإلكترونية المشاركة بشكل مبدئي تقديم بيانات عن 10 إلى 50 شخصا، وتم الاستناد في إدخال بيانات المرضى المجهولة إلى مجموعة مشتركة من المتغيرات الجوهرية، سيتم استكمالها لاحقًا ببيانات إضافية لمشاريع مخصصة.

أجري هذا العمل تحت رعاية لجنة توجيهية تضم ممثلين من أمريكا الشمالية والجنوبية وأوروبا وآسيا (د. إدواردو كوريا- جامعة تشيلي؛ د. هانز لوفدال- النرويج؛ د. أشوين باتكار- جامعة ديوك؛ د. تشي أون باي- جامعة كوريا الكاثوليكية؛ د. سيرجيو ستاجيليفيتش- الأرجنتين؛ د. ناصر غايي- جامعة تافتس).

تم تجميع البيانات من مواقع متعددة باستخدام نظام مركزي على الإنترنت تم تطويره بواسطة معهد تافتس للعلوم السريرية والترجمة العلمية (CTSI) (Tufts Clinical and Translational Scientific Institute)، ثم تم تحليلها في برنامج اضطرابات المزاج في مركز تافتس الطبي (بوسطن، ماساتشوستس، الولايات المتحدة الأمريكية). حصل كل موقع على موافقة مجلس أخلاقيات البحوث (IRB) لمشاركته في مشروع شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN)، وقدم مجلس أخلاقيات البحوث في مركز تافتس الطبي الموافقة والإشراف على المشروع بأكمله.

وسيتم تقديم البيانات الديموغرافية والسريرية الأولية الناتجة مع إحصاءات وصفية، كما تتطلب معايير الاشتغال لجماعة مشروع شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) وجود تشخيص لاضطراب المزاج على اختلاف أنواعه (اضطراب الاكتئاب الرئيسي أو اضطراب القطبين). على أن يتم استبعاد الحالات إذا لم يكن لديها أي نوع

من اضطراب المزاج، وأيضًا إذا كانت لديهم تشخيصات نفسية أولية أخرى (مثل الاضطرابات الذهانية واضطرابات الشخصية).

النتائج:

كما هو موضح في الجدول (1)، 186 من الأشخاص الأوائل الذين تم تسجيلهم في شبكة اضطرابات المزاج الدولية؛ كان معظمهم إناث قوقازيات متوسطات العمر، وكان نصف العينة من الموظفين وخريجي الجامعات؛ كان معظمهم عازبين أو متزوجين. كان هناك تاريخ عائلي للمرض العقلي سائد بين أفراد العينة، ولكن من ناحية أخرى، كان عدد قليل لديه تاريخ مع الصدمة (Trauma). بالإضافة إلى ذلك، كان معدل الإصابة بالذهان لدى أفراد العينة منخفضاً بشكل عام، لكن الأفكار الانتحارية كانت منتشرة إلى حد كبير لديهم.

الكثير من أفراد العينة سجلوا معاناة مع المرض النفسي في الماضي، وليس في الحاضر، ولكن غالبيتهم ذكروا أنهم يعانون من الاكتئاب في الوقت الحالي، بيد أن نصف العينة قد أبدوا سوانية مزاج، و فقط أقلية من أظهرت الهوس الخفيف (hypomanic).

بعض حالات شبكة اضطرابات المزاج الدولية حظوا بتشخيص لاضطراب ثنائي القطب -أغلبهم كانوا يعانون من النوع الأول من اضطراب ثنائي القطب- كما حصلوا على تشخيص لاضطراب الاكتئاب الرئيسي، وتمت معالجتهم باستخدام الليثيوم متبوعاً باللاموتريجين، ثم الفالبروات، والكاربامازيبين (Lithium- lamotrigine- valproate- carbamazepine).

تنوعت استخدامات مثبتات المزاج ومضادات الاكتئاب ومضادات الذهان كعلاج لأمراض اضطرابات المزاج حول العالم، استخدمت أوروبا وأمريكا الجنوبية معظم مثبتات المزاج ومضادات الذهان، في حين استخدمت آسيا معظم مضادات الاكتئاب (سكان أوروبا وأمريكا الجنوبية يمثلون 33% من أفراد عينة الدراسة بينما أمريكا الشمالية وآسيا فمثلوا 66%)، وقد تلقى معظم المرضى مضادات الاكتئاب، نصفهم أبلغوا أنه كان لديهم هوساً في الماضي أو الاضطرابات سريعة القلب المتعلقة باستخدام مضادات الاكتئاب، وأيضاً كان الإفراط الدوائي شائعاً بين عينة الدراسة.

المناقشة:

أوضحت هذه الدراسة قابلية تكوين مجموعة على الإنترنت؛ من الحالات التي تعاني من اضطرابات المزاج، من أجل الدراسات المستقبلية. بعض النتائج المبدئية كانت مثيرة للاهتمام فيما يتعلق بأنماط الوصفات الطبية الدولية؛ مثل: أن غالبية العينة أو الحالات كانت من أمريكا الشمالية تليها أمريكا الجنوبية وآسيا وأوروبا وأفريقيا؛ وأنه من غير المرجح أن يتم علاج الحالات غير الأوروبية بمضادات الاكتئاب.

أشارت دراسة (Baldessarini et al., 2008, 2007; Chen et al., 2013; Ghaemi et al., 2006; Schaffer et al., 2006) إلى أن مضادات الاكتئاب هي فئة العقاقير الموصوفة بشكل متكرر في أمريكا الشمالية، مع 22% إلى 60.8% من المواد المضادة للاكتئاب الأخرى.

ومع ذلك، خلصت العديد من الدراسات إلى أن نسبة التكلفة/ الفائدة غير ملائمة لمضادات الاكتئاب المخصصة لعلاج ثنائية القطب (Ghaemi, 2008; Ghaemi et al., 2004, 2013)، حتى في علاج الاكتئاب الثنائي القطب الحاد، فإن فعالية مضادات الاكتئاب مدعاة للتساؤل أو مشكوك فيها (Amitand Weizman, 2012).

تمكننا من الحصول على القليل من البيانات المتعلقة بأنماط الوصفات الطبية في آسيا لمقارنتها مع نتائج هذه الدراسة. فقد أظهرت إحدى الدراسات الصينية أن 73.5% من الحالات (العينة) المصابة بثنائية القطب يستخدمون مضادات الاكتئاب بسبب التشخيص الخاطئ لاضطراب الاكتئاب الرئيسي (MDD) (Xiangetal., 2012). أظهرت دراسة بريطانية أن 50.8% من الحالات (العينة) يستخدمون علاجات مثبتة للمزاج (Frangouetal., 2002)، بينما كشفت دراسة أمريكية أنه بين عامي 1995 و 2009 ازداد استخدام حمض الفالپرويك (فالبروات الصوديوم) بنسبة 22.6%، كما ازداد استخدام الليثيوم بنسبة 6.8% (Hayesetal., 2011). سجل الليثيوم التي تعتمد أوروبا إلى استخدامه بشكل متكرر لعلاج ثنائية القطب نجاحاً أكبر من حمض الفالپرويك (فالبروات الصوديوم) الذي يتم استخدامه بشكل متكرر في الولايات المتحدة لعلاج نفس المرض (Postetal., 2011).

ذكرت إحدى الدراسات أن 40.2% من الأطباء في أمريكا الجنوبية يفضلون وصف مضادات الذهان للمصابين بالاكتئاب الثنائي القطب الحاد، و78.3% يفضلون وصفها للمصابين بنوبات الجنون، و8.7% يفضلون وصفها كعلاج صائناً، بمعنى أنه يحمي الحالة من أي الإصابة بالمرض، أو التدهور (Heerenetal., 2011). ووجدت دراسة في الأرجنتين أن 73.7% من حالات الدراسة تم وصف مضادات الذهان كعلاج لهم (Lorenzoetal., 2012). هذه النتائج تظهر تبايناً واضحاً بين دول العالم في علاج اضطرابات المزاج؛ كما أظهرت بيانات شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) أن الأدوية المتعددة والمتباينة كانت شائعة كوصفات طبية في جميع المواقع. الآن، ستشكل شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) قاعدةً وليس اعتراض، كما أنها ستعارض مع معظم توصيات العلاج حول العالم (Baldessarini etal., 2013). . (Levineetal., 2001; Pfennigetal., 2007).

يتراوح انتشار الأدوية المتعددة (التي تعالج نفس المرض) في الطب النفسي من 13% إلى 90% (Sanjay et al., 2013)، ويعزى ذلك إلى عدة عوامل، تتراوح بين العوامل العلمية إلى العوامل الاجتماعية (Freudenreich and Kontos, 2012; Ghaemi, 2002).

تم عرض وإثبات قابلية تنفيذ مشروع شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) كمنظمة لامركزية وغير هرمية، إن شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) تلتزم بأن تكون سهلة الاستخدام، ويمكن الدخول إلى بياناتها بسهولة من قبل جميع المواقع المشاركة، كما أنها لا تشجع المشاركين غير الأكاديميين فحسب، بل تشجع أيضاً التعاون بين الباحثين وأطباء العيادات، ولديها ميزة كبيرة تتمثل في عدم الاعتماد على مصدر محدد للتمويل لكي تستمر، وكشبكة عالمية قد تسمح الطبيعة المتنوعة للمرضى بإجراء مقارنات بين الثقافات، وهو أمر بالغ الأهمية فيما يتعلق بفهم اضطرابات المزاج وتشخيصها وعلاجها في جميع أنحاء العالم.

ولأنها شبكة عالمية، قد يتيح تنوع طبيعة الحالات (البيئات المتعددة للحالات) فرصة إجراء المقارنات بين الثقافات المختلفة، وهو أمر بالغ الأهمية فيما يتعلق بفهم اضطرابات المزاج وتشخيصها وعلاجها في جميع أنحاء العالم.

الحدود:

يتوجب تفسير بياناتنا في ضوء محددتين على الأقل:

1. أكثر من نصف مجتمع الدراسة كان من دولة واحدة (الولايات المتحدة).
2. كقاعدة بيانات دولية، من الممكن أن يكون التحيز الثقافي قد أثر على القرارات العلاجية.

الخاتمة:

تؤكد نتائج هذه الدراسة تنوع وجدوى شبكة اضطرابات المزاج الدولية (IMN) وقابلية تنفيذها، وتؤكد النتائج قدرة الشبكة على توفير بنية تحتية خصبة للدراسات المتوقعة (المستقبلية) تتضمن أعداد كبيرة من الحالات المصابة باضطرابات المزاج، كما أظهرت النتائج المبدئية للمشروع تباينات دولية ملحوظة في أنماط وصف علاجات اضطرابات المزاج، مع وجود أعلى نسبة ثبات للحالة المزاجية هذه النتائج تنوع وجدوى قاعدة بيانات دولية لاضطرابات المزاج، وتوفير بنية تحتية للبحوث للدراسات مع أعداد كبيرة من السكان في اضطرابات المزاج. تُظهر النتائج الأولية تباينات دولية ملحوظة في وصف أنماط أمراض المزاج، مع وجود أعلى نسبة وصف لمثبتات المزاج في أوروبا مقارنة بباقي القارات.

دور مصادر التمويل:

لا يوجد مصدر تمويل يذكر لهذه الدراسة.

تضارب المصالح:

في الأشهر الـ 12 الماضية، تلقى الدكتور غايي منحة بحثية من شركة تاكيدا الدوائية، وقد أجرى مشاورات بحثية لمرة واحدة لأوتسوكا الدوائية، وأثبت أنه لا هو ولا عائلته يشغلون مناصب في شركات الأدوية. كما تلقى Dr.Patkarhad منحة ودعم بحثي من NIH و Duke Endowment و ForestLabs و DeyPharma و Janssen و Envivo و Lundbeck و Pfizer و Titan و Shire و Sunovion، ولقد تم اختياره كمستشار لشركة Forest Pharmaceuticals و DeyPharmaceuticals و Gilead و TTK Pharma. وهو يعمل في مكتب المتحدثين باسم Alkermes و Bristol Mers Squibb و Dey Pharmaceuticals و Pfizer و Sunovion. وحصل الدكتور باياس على منحة من: Eisai Korea, Daewoong Pharmaceuticals, Otsuka Korea, Astra Zeneca, Korea, Otsuka International Asia and Arab(OIAA), Astellas, Glaxo Smith Kine Korea, Hanlim Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals Korea, Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea, and Korean Research Foundation; has received honoraria from Pfizer Korea Glaxo Smith Kline Korea, Lundbeck Korea, Astra Zeneca Korea, Janssen Pharmaceuticals Korea, Eisai Korea, Abott Korea, Novartis Korea, OIAA and Otsuka Korea. وقدم الدكتور Strejilevich الرسوم الشخصية والدعم غير المالي من Abbott, GSK, ASTRA Zeneca, Janssen خارج إطار العمل المقدم. (Drs Mauer, Alahmari, Vohringer, Lovdahl, Correa, and Ms. Dalley) ليس لديهم تضارب في المصالح للإبلاغ عنها.

الإهداء:

ليس هناك إهداء يذكر لهذه الدراسة.

الجدول 1. الخصائص السريرية والديمغرافية والعلاجية للعينة (S = 186)

الحالات (العينة)	186
الإناث	59%
العمر بالسنوات ± الانحراف المعياري	39.1±13.6
لون البشرة أبيض	93%
موظف/ موظفة	52%
خريج/ خريجة جامعة	55%

الحالات (العينة)	186
أعزب/ أعزباء	%41
متزوج/ متزوجة	%37
مطلق/ مطلقة	%15
أرمل/ أرملة	%2
علاقة طويلة الأمد	%5
تاريخ العائلة مع الأمراض النفسية	%82
تاريخ مع الصدمة	%21
تاريخ مع الذهان	%29
تاريخ مع الأفكار الانتحارية	%53
تاريخ مع تعاطي المخدرات	%67
تعاطي حالي للمخدرات	%18
استخدام حالي لمثبتات المزاج	
ليثيوم	%64
حمض الفالبرويك	%31
كاربامازيبين	%3
اللاموتريجين	%37
استخدام لمضادات الاكتئاب في الماضي	%81
تقلب المزاج السريع	%26
الهوس الذي تسببه مضادات الاكتئاب	%25
>20 نوبات اكتئاب	%40
>20 نوبات جنون العظمة	%36
GAF* (mean)	61.1±16.5
CGI- Overall** (mean)	4.3±1.2
الإفراط الدوائي أكثر من دوائين (≥2 medications)	%77

التصنيف الدوائي حسب الاستخدام حسب القارة

	أمريكا الشمالية %	أمريكا الجنوبية %	أوروبا %	آسيا %
مثبتات المزاج	%44	%79	%86	%53
مضادات الاكتئاب	%44	%43	%29	%58
مضادات الذهان	%27	%70	%50	%47

التشخيص	
ثنائي القطب من النوع الأول	%51
ثنائي القطب من النوع الثاني	%21
ثنائي القطب غير المحدد	%7
اضطراب الاكتئاب الرئيسي	%5
اضطراب الاكتئاب الرئيسي المتكرر	%16
الحالة المزاجية الحالية	%41
اكتئاب	%6
جنون/هوس	%27
مختلط	%27
حالة المزاج الطبيعية	%27

MS (Mood Stabilizers) = مثبتات المزاج

AD (Anti-Depressant) = مضادات الاكتئاب .

NL (Neuroleptics) = الذهان .

BD (Bipolar Disorder) = اضطراب ثنائي القطب

MDD (Major Depressive Disorder) = اضطراب الاكتئاب الرئيسي

GAF (Global Assessment of function) = التقييم العالمي لمقياس الأداء

CGI- O (Clinical Global Impression) = المقياس الكلي للانطباع العالمي للعلاج السريري

REFERENCES

- Amit, B. H., & Weizman, A. (2012). Antidepressant Treatment for Acute Bipolar Depression: An Update. *Depression Research and Treatment*. doi:10.1155/2012/684725
- Baldessarini, R., Henk, H., Sklar, A., Chang, J., & Leahy, L. (2008). Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 59(10), 1175–83. doi:10.1176/appi.ps.59.10.1175
- Baldessarini, R. J., Leahy, L., Arcona, S., Gause, D., Zhang, W., & Hennen, J. (2007). Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 58(1), 85–91. doi:10.1176/appi.ps.58.1.85- a
- Chen, W., Deveau- geiss, A. M., Palmer, L., Princic, N., & Chen, Y. (2013). Patterns of atypical antipsychotic therapy use in adults with bipolar I disorder in the USA, (April), 428–437. doi:10.1002/hup
- Frangou, S., Raymont, V., & Bettany, D. (2002). The Maudsley bipolar disorder project. A survey of psychotropic prescribing patterns in bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 4(6), 378–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519097>

- Freudenreich O, Kontos N, Q. J. (2012). psychiatric polypharmacy: a clinical approach based on etiology and differential diagnosis. *Harv Rev Psychiatry*, 20, 79–85.
- Ghaemi, S. N. (2002). *polypharmacy in psychiatry*. New York: Marcel Dekker.
- Ghaemi, S. N. (2008). Why antidepressants are not antidepressants: STEP- BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar disorders*, 10(8), 957–968. doi:10.1111/j.1399- 5618.2008.00639.x
- Ghaemi, S. N., Hsu, D. J., Thase, M. E., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Miyahara, S., & Sachs, G. (2006). Pharmacological Treatment Patterns at Study Entry for the First 500 STEP- BD Participants. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 57(5), 660–665. doi:10.1176/appi.ps.57.5.660
- Ghaemi, S. N., Rosenquist, K. J., Ko, J. Y., Baldassano, C. F., Kontos, N. J., & Baldessarini, R. J. (2004). Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *The American journal of psychiatry*, 161(1), 163–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702267>
- Ghaemi, S. N., Vohringer, P. a, & Whitham, E. a. (2013). Antidepressants from a public health perspective: re- examining effectiveness, suicide, and carcinogenicity. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 89–93. doi:10.1111/acps.12059
- Hayes, J., Prah, P., Nazareth, I., King, M., Walters, K., Petersen, I., & Osborn, D. (2011). Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995- 2009. *PloS one*, 6(12), e28725. doi:10.1371/journal.pone.0028725
- Heeren, O., Sánchez De Carmona, M., Vázquez, G., Córdoba, R., Forero, J., Madrid, L., ... Meza, L. (2011). [Psychopharmacological treatment of bipolar disorder in Latin American]. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 4(4), 205–11. doi:10.1016/j.rpsm.2011.08.001
- Levine, J., Chengappa, K. N., Brar, J. S., Gershon, S., & Kupfer, D. J. (2001). Illness characteristics and their association with prescription patterns for bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 3(1), 41–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11256463>
- Levine, J., Chengappa, K. N., Brar, J. S., Gershon, S., Yablonsky, E., Stapf, D., & Kupfer, D. J. (2000). Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, 2(2), 120–130.
- Lorenzo, L. S., Vázquez, G. H., Zaratiegui, R. M., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2012). Characteristics of bipolar disorder patients given antidepressants, (July), 486–491. doi:10.1002/hup
- Pfennig, A., Bschor, T., Falkai, P., & Bauer, M. (2013). The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current s3 guideline. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(6), 92–100. doi:10.3238/arztebl.2013.0092
- Post, R. M., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., Keck, P. E., ... Rowe, M. (2011). Differential clinical characteristics, medication usage, and treatment response of bipolar disorder in the US versus The Netherlands and Germany. *International clinical psychopharmacology*, 26(2), 96– 106. doi:10.1097/YIC.0b013e3283409419

- Sanjay kukreja, Gurvinder Karla, Nilesh Shah, A. S. (2013). Polypharmacy In Psychiatry: A Review. *Mens Sana Monographs*, 11(1), 82–99.
- Schaffer, A., Cairney, J., Cheung, A. H., Veldhuizen, S., & Levitt, A. J. (2006). Use of treatment services and pharmacotherapy for bipolar disorder in a general population- based mental health survey. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(3), 386–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16649824>
- Xiang, Y., Hu, C., Wang, G., Zheng, Q., Fang, Y., Ungvari, G. S., & Amy, M. (2012). Prescribing patterns of antidepressants , antipsychotics and mood stabilizers in bipolar patients misdiagnosed with major depressive disorder in China, (October), 626–631. doi:10.1002/hup