

ORIGINAL ARTICLE

J Korean

Neuropsychiatr Assoc

2022;61(3):204-213

Print ISSN 1015-4817

Online ISSN 2289-0963

www.jknpa.org

## 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2022: 급속 순환형

정종현<sup>1,2</sup> · 박원명<sup>2</sup> · 우영섭<sup>2</sup> · 윤보현<sup>3</sup> · 서정석<sup>4</sup> · 추일한<sup>5</sup> · 양찬모<sup>6</sup> · 김 원<sup>7</sup>

이정구<sup>8</sup> · 심세훈<sup>9</sup> · 박성용<sup>10</sup> · 손인기<sup>10</sup> · 김문두<sup>11</sup> · 정명훈<sup>12</sup> · 전덕인<sup>12</sup>

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 정신건강의학과교실, <sup>2</sup>가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학과교실,

<sup>3</sup>국립나주병원 정신건강의학과, <sup>4</sup>중앙대학교 의과대학 정신건강의학과교실,

<sup>5</sup>조선대학교 의과대학 조선대학교병원 정신건강의학과교실,

<sup>6</sup>원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학과교실,

<sup>7</sup>인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과교실,

<sup>8</sup>인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학과교실,

<sup>9</sup>순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학과교실, <sup>10</sup>계요병원 정신건강의학과,

<sup>11</sup>제주대학교 의과대학 제주대학교병원 정신건강의학과교실,

<sup>12</sup>한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학과교실

## Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Rapid Cycling

Jong-Hyun Jeong, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Won-Myong Bahk, MD, PhD<sup>2</sup>,  
Young Sup Woo, MD, PhD<sup>2</sup>, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD<sup>3</sup>, Jeong Seok Seo, MD, PhD<sup>4</sup>,  
IL Han Choo, MD, PhD<sup>5</sup>, Chan-Mo Yang, MD<sup>6</sup>, Won Kim, MD, PhD<sup>7</sup>,  
Jung Goo Lee, MD, PhD<sup>8</sup>, Se-Hoon Shim, MD, PhD<sup>9</sup>, Sung-Yong Park, MD<sup>10</sup>,  
InKi Sohn, MD, PhD<sup>10</sup>, Moon-Doo Kim, MD, PhD<sup>11</sup>, Myung Hun Jung, MD, PhD<sup>12</sup>,  
and Duk-In Jon, MD, PhD<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Chosun University Hospital, College of Medicine, Chosun University,  
Gwangju, Korea

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, Wonkwang University  
School of Medicine, Iksan, Korea

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Seoul,  
Korea

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan,  
Korea

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital,  
Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

<sup>10</sup>Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

<sup>11</sup>Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju National University  
College of Medicine, Jeju, Korea

<sup>12</sup>Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, College of Medicine,  
Hallym University, Anyang, Korea

Received May 11, 2022

Revised May 25, 2022

Accepted May 26, 2022

### Address for correspondence

Won-Myong Bahk, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Yeouido St. Mary's Hospital,  
College of Medicine,  
The Catholic University of Korea,  
10 63-ro, Yeongdeungpo-gu,  
Seoul 07345, Korea

Tel +82-2-3779-1051

Fax +82-2-761-8497

E-mail wmbahk@catholic.ac.kr

Duk-In Jon, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Hallym University Sacred Heart Hospital,  
College of Medicine, Hallym University,  
22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil,  
Anyang 14068, Korea

Tel +82-31-380-3750

Fax +82-31-381-3753

E-mail cogni@naver.com

**Objectives** This study revised the Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2018 for rapid cycling.

**Methods** Questionnaires to survey the expert opinion of medication for rapid cycling were completed by a review committee consisting of 87 Korean expert psychiatrists. The experts' opinions

were classified into three categories based on the lowest category in which the confidence interval fell ( $6.5 \leq$  for first-line,  $3.5 \leq$  for second-line, and  $3.5 >$  for third-line treatment).

**Results** The first-line treatments were a combination of mood stabilizers and atypical antipsychotics, atypical antipsychotics monotherapy, or mood stabilizer monotherapy. Furthermore, a mood stabilizer with lamotrigine therapy and an atypical antipsychotic with lamotrigine combinations was the first-line treatment for a depressive episode. The first-line medications in all episodes were valproate, lithium, quetiapine, olanzapine, and aripiprazole. Risperidone was the first-line medication in manic episodes and mixed states, and lamotrigine was the first-line medication for treating depressive episodes.

**Conclusion** Compared to the surveys in 2018, the preference for atypical antipsychotics and lamotrigine has increased, and the modalities as a second-line treatment are more diversified.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2022;61(3):204-213

**Keywords** Bipolar disorder; Rapid cycling; KMAP-BP 2022.

## 서 론

Lithium 치료에 반응하지 않는 양극성 장애의 한 형태로서 급속 순환형(rapid cycling) 개념이 언급되기 시작하였고,<sup>1)</sup> 이는 개정된 정신장애 진단 및 통계편람, 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, 이하 DSM-5)에서도 유지되고 있다.<sup>2)</sup> 급속 순환형의 진단은 최근 12개월 이내에 조증 삽화, 우울 삽화, 경조증 삽화가 4번 이상 나타나는 경우에 가능하며, 각 삽화 간에는 최소 2개월 이상의 부분 관해 혹은 완전 관해 상태가 존재하거나, 조증 삽화에서 우울 삽화로 혹은 우울 삽화에서 조증 삽화로 변화되는 것과 같이 각 삽화는 구분될 수 있어야 한다.<sup>2)</sup>

삼환계 항우울제가 급속 순환형의 원인이 될 수 있다는 보고가 있었으나,<sup>3-5)</sup> 최근에는 이에 의문을 제기하는 주장이 많아지고 있다.<sup>6)</sup> 급속 순환형의 명확한 원인을 찾을 수는 없지만, 대규모 역학연구에서는 갑상선기능저하, 항우울제, 정신 자극제와 같은 항정신성의약품, 신체적 혹은 성적 학대의 과거력, 많은 삽화의 횟수, 빠른 발병연령, 긴 유병기간, 발병 후 치료시작의 지연, 불쾌성 조증/경조증 삽화, 약물남용 및 불안장애의 과거력, 약물남용의 가족력, 항우울제 노출력 등이 급속 순환형을 보이는 환자들의 특성이라고 보고하였다.<sup>7)</sup> 이들 모든 요인들이 결정적으로 급속 순환형을 일으키는 것은 아니지만, 삽화의 빈도를 증가시키는데 관여할 것으로 생각된다. 또한 급속 순환형을 보이는 환자의 경과는 만성적이고, 더 나쁜 예후, 비전형적 우울증상, 높은 자살경향을 보인다.<sup>8-10)</sup> 또한 양극성 장애 환자의 14%~56%가 급속 순환형을 보인다고 보고 하여<sup>9,11)</sup> 상당한 수의 양극성 장애 환자가 급속 순환형을 경험하는 것을 알 수 있다. 그리고 최근까지도 최적의 치료방법은 없는 것으로 보이는데 이는 급속 순환형

의 치료가 쉽지 않다는 것을 의미한다.<sup>10)</sup>

2002년에 국내 전문가들의 의견을 수렴하여 만들어졌던 최초의 한국형 양극성 장애 약물치료 알고리즘 2002 (Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder, 이하 KMAP-BP 2002)<sup>12)</sup>는 2006년(KMAP-BP 2006),<sup>13,14)</sup> 2010년(KMAP-BP 2010),<sup>15)</sup> 2014년(KMAP-BP 2014)<sup>16,17)</sup> 및 2018년(KMAP-BP 2018)<sup>18,19)</sup> 등 정확히 4년 주기로 4차례 개정되었고, 임상에서 유용하게 적용될 수 있는 의미 있는 연구였음이 확인된 바 있다. 그럼에도 불구하고 양극성 장애에 대한 개념의 변화와 새롭게 발표되는 약물치료의 연구 결과들은 지속적인 추가 개정의 필요성을 야기하고 있다. 이러한 치료환경의 변화를 반영하기 위하여 이전의 KMAP-BP의 주요구조를 유지하면서 현 상황에 적합한 설문을 추가하거나 삭제하는 방향으로 새로운 개정작업을 하게 되었다. 본 논문에서는 2022년도에 5번째 개정된 KMAP-BP 2022의 결과 중 급속 순환형 약물치료 지침에 대하여 다루어보고자 하였다.

## 방 법

이전 KMAP-BP와의 비교를 위하여 KMAP-BP 2022도 기본적으로 미국에서 개발된 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 (이하 ECG-BP)<sup>20)</sup>에 이용된 설문 방식을 사용하였다. 이번 연구에서는 KMAP-BP 2018과 마찬가지로 기본조절제에는 lithium, valproate, carbamazepine을 포함하였고, lamotrigine은 별도로 구분하였다. 또한 비정형 항정신병약물은 양극성 장애에 적응증을 가진 비정형 항정신병약물(aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone)과 승인을 얻지 못한 기타 비정형 항정신병약물(amisulpride,

blonanserin, paliperidone, zotepine)로 구분하였다. 또한 약물의 선택에서 이전과 같이 항우울제를 세분하였으나, 2018년 당시에 발매가 중단되어 선택 항목에서 빠진 agomelatine과 새로 발매된 esketamine (nasal spray)을 기존 항우울제 선택 항목에 추가하였으며, 국내 사용 빈도가 적은 moclobemide는 제외되었다. 대체치료전략에서는 기존 조증 증상 추가 치료항목이었던 갑상선호르몬, clozapine, 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT), 반복적 경두개자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS) 및 기존 우울증상 추가 치료항목이었던 정신자극제, 갑상선호르몬, clozapine, ECT, rTMS에 각각 경두개 직류자극술(transcranial direct current stimulation, 이하 tDCS)과 buspirone (우울증상에만)이 추가되었다. 각 문항에서 치료전략 또는 약물선택의 적합성을 평가하도록 하였으며, 이를 위해서 ECG-BP에서 이용된 RAND Corporation의 9점 척도 수정판을 사용하였다.<sup>20)</sup> 한편 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 잘 알고 있지 못하는 경우에는 평가하지 않도록 하였다. 급속 순환형 부분은 총 6개 문항으로 되어있다. 이 중 3개 문항은 급속 순환형에 대한 전반적 전략, 단독치료 시의 약물 선택, 효과적인 항우울제의 유지 기간 등과 같이 치료에 대한 전반적 전략을 평가하기 위해 만들어졌으며 이외의 3개 문항은 약물치료 중의 조증 발현, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI) 치료 중의 우울증 발현, 모든 치료에 반응이 없는 급속 순환형 상태와 같은 임상 상황에서의 대체치료 선택을 평가하기 위한 것이었다. 93명의 전문가에게 설문지를 발송하였고 이 중 87명(93.5%)이 회신하였고, 이 중 대학병원 소속이 61명(70.1%), 종합병원/정신건강의학과 전문병원 소속이 19명(21.8%), 개원의가 7명(8.0%)이었다.

각 선택항목에 대하여 3개의 범주(1-3, 4-6, 7-9) 사이에 분포의 차이가 있는지를  $\chi^2$  검증을 시행하여 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우(non-random distribution)에 합의가 있는 것으로 하였다. 또한 선택항목의 95% 신뢰도 구간(confidence interval, 이하 CI)에 근거 하여 각 선택 항목에서 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우를 1차 선택치료(first-line treatment), 3.5 이상 6.5 미만인 경우를 2차 선택치료(second-line treatment), 3.5 미만인 경우를 3차 선택치료(third-line treatment)의 3가지 범주로 구분하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 최우선 치료(treatment of choice)로 정하였고, 2차 범주 안에 있으면서 95% CI에 6.5를 포함하는 경우는 상위 2차 치료선택(high second-line treatment)으로 정하였다. 이에 따라 주요 임상 상황에서 선호하는 치료전략을 보여주는 지침

표(guideline table)를 만들었다. 이것을 토대로 하여 논란의 여지가 있는 부분에 대해 검토위원회에서 토의를 하였으며, 최종 결정은 양극성 장애 알고리즘 실무위원회에서 하였다.

## 결 과

### 급속 순환형의 치료전략

#### 치료방법의 선택

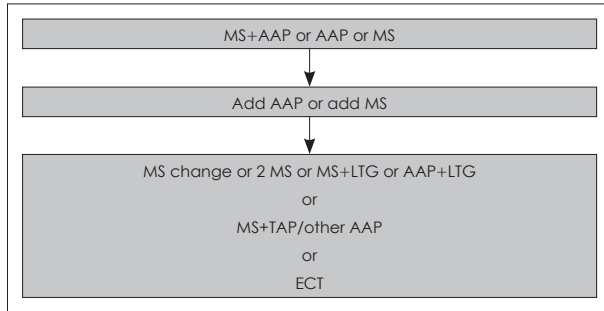
이전에 치료받은 적이 없는 급속 순환형 조증 환자에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1단계 치료전략이었다. 이와 함께 우울증 상태에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료 외에 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합치료, 기분조절제와 lamotrigine의 병합치료도 1단계 치료전략으로 선택되었다(표 1, 그림 1, 2).

치료력이 없는 급속 순환형 조증 상태에서의 2단계 치료전

**Table 1.** Initial treatment strategies for rapid cycling

| Episode                                                         | First-line                               | Second-line                                                                                        | Third-line |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Currently manic, no treatment state                             | MS+AAP<br>AAP<br>MS                      | MS+another MS<br>MS+LTG<br>AAP+LTG<br>MS+TAP<br>ECT†                                               | MS+AD      |
| Currently depressive, no treatment state                        | MS+AAP<br>AAP<br>MS<br>AAP+LTG<br>MS+LTG | LTG (high)<br>MS+another MS<br>MS+AAP+AD<br>MS+AD<br>MS+TAP<br>ECT†                                | AD         |
| Currently manic, partial response to MS                         | Add AAP*<br>Add another MS               | MS change<br>Add LTG<br>Add TAP<br>ECT                                                             |            |
| Currently depressive, partial response to MS and AD combination | Add AAP<br>Add LTG                       | Add another MS (high)<br>MS change (high)<br>AAP<br>AD change<br>Add another AD<br>Add TAP<br>ECT† |            |

\*treatment of choice; †non-consensus. MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; AD, antidepressants; TAP, typical antipsychotics; LTG, lamotrigine; ECT, electroconvulsive therapy; high, high second-line



**Fig. 1.** Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: rapid cycling, currently manic episode. MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; other AAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone, and zotepine; TAP, typical antipsychotics; LTG, lamotrigine; ECT, electroconvulsive therapy.

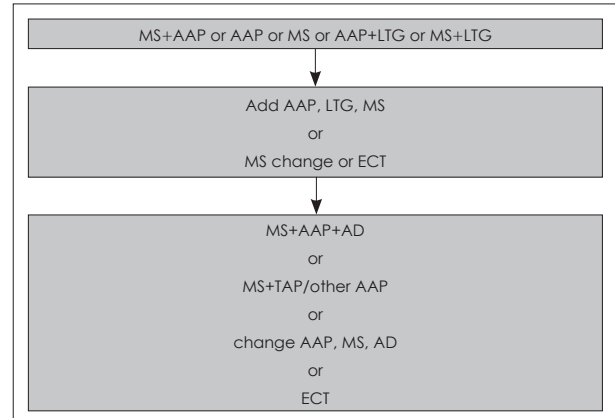
략으로는 2가지 기분조절제의 병합, 기분조절제와 lamotrigine의 병합, 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 병합, 기분조절제와 정형 항정신병약물의 병합이 2차 치료전략으로 선택되었고, ECT는 2차 치료전략이었으나 컨센서스가 없었다. 우울증 상태에서는 lamotrigine 단독이 상위 2차 치료전략이었고, 2가지 기분조절제 병합, 기분조절제와 비정형 항정신병약물과 항우울제의 병합, 기분조절제와 항우울제의 병합, 기분조절제와 정형 항정신병약물 병합은 2차 전략이었다. ECT는 2차 전략이었으나 컨센서스가 없었다.

기분조절제 단독치료 중인 급속 순환형 조증 환자에서 치료 반응이 불충분한 경우에 검토위원들은 비정형 항정신병약물 추가를 최우선 치료전략으로 선택하였고, 기분조절제의 추가로 1차 치료전략이었다. 다른 기분조절제로의 교체, lamotrigine 추가, 정형 항정신병약물 추가, ECT는 2차 치료전략으로 선택되었다(표 1, 그림 1).

기분조절제와 항우울제 병합치료 중인 급속 순환형 우울증 환자에서 치료 반응이 불충분한 경우에 검토위원들은 비정형 항정신병약물 추가 혹은 lamotrigine 추가를 1차 치료전략으로 선택하였고, 다른 기분조절제 추가 혹은 기분조절제 교체는 상위 2차로, 비정형 항정신병약물 단독 사용, 항우울제 교체, 항우울제 추가, 정형 항정신병약물 추가 전략은 2차로 선택하였고, ECT는 2차 전략이었으나 컨센서스가 없었다(표 1).

#### 약물의 선택

조증/경조증 삽화, 혼재성 양상, 우울 삽화 등 급속 순환형 모든 삽화의 단독치료에서 valproate, lithium, quetiapine, aripiprazole, olanzapine이 1차 치료 약물로 선택되었다. Risperidone은 조증 삽화와 혼재성 양상에서는 1차 치료 약물



**Fig. 2.** Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: rapid cycling, currently depressive episode. MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; LTG, lamotrigine; ECT, electroconvulsive therapy; TAP, typical antipsychotics; other AAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone, and zotepine; AD, antidepressants.

이었으나 경조증 삽화와 우울 삽화에서는 상위 2차 전략이었고, lamotrigine은 우울 삽화에서 1차 치료 약물이었으나, 혼재성 양상에서는 상위 2차, 경조증 삽화에서는 2차 약물이었다(표 2).

이외의 약물들을 살펴보면, 급속 순환형 조증 삽화에서 carbamazepine은 상위 2차 약물이었었고, ziprasidone, clozapine, 기타 비정형 항정신병약물, 정형 항정신병약물은 2차 약물로 선택되었다. 우울 삽화에서는 carbamazepine, ziprasidone, bupropion, clozapine, 기타 비정형 항정신병약물, SSRI, agomelatine, mirtazapine, vortioxetine, tianeptine, 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor), 정형 항정신병약물이 2차 선택 약물이었다. Esketamine은 2차 약물이었지만 컨센서스가 없었다. 혼재성 양상에서는 carbamazepine, ziprasidone, clozapine, 기타 비정형 항정신병약물, bupropion, 정형 항정신병약물, agomelatine, tianeptine, mirtazapine이 2차 선택 약물이었다. 경조증 삽화에서는 carbamazepine이 상위 2차 선택 약물이었었고, ziprasidone, 기타 비정형 항정신병약물, clozapine은 2차 선택 약물이었다(표 2).

#### 급속 순환형 환자에서 항우울제의 유지기간

기분조절제와 항우울제 병합치료로 완전 관해가 되었을 경우, 항우울제의 유지기간에 대해, 1형 양극성 장애의 경우 검토위원의 94.3%는 6.9-15.2주 유지 후 중단한다고 하였고, 5.7%는 계속 유지한다고 하였다. 2형 양극성 장애의 경우에는 83.9%가 9.6-21.4주 유지 후 중단한다고 하였고,

**Table 2.** Preferred medication for the initial treatment of rapid cycling

| Episode                        | First-line   | Second-line             | Third-line   |
|--------------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| Bipolar I disorder, manic      | Valproate    | Carbamazepine           |              |
|                                | Lithium      | (high)                  |              |
|                                | Quetiapine   | Ziprasidone             |              |
|                                | Aripiprazole | Clozapine               |              |
|                                | Olanzapine   | Other AAP               |              |
| Bipolar I disorder, depressive | Risperidone  | TAP                     |              |
|                                | Quetiapine   | Risperidone (high)      | TCA          |
|                                | Aripiprazole | Carbamazepine           |              |
|                                | Lithium      | Ziprasidone             |              |
|                                | Lamotrigine  | Bupropion               |              |
|                                | Valproate    | Clozapine               |              |
|                                | Olanzapine   | Other AAP               |              |
|                                |              | Esketamine <sup>†</sup> |              |
|                                |              | SSRI                    |              |
|                                |              | Agomelatine             |              |
| Bipolar I disorder, mixed      |              | Mirtazapine             |              |
|                                |              | Vortioxetine            |              |
|                                |              | Tianeptine              |              |
|                                |              | SNRI                    |              |
|                                |              | TAP                     |              |
|                                | Valproate    | Lamotrigine (high)      | Vortioxetine |
|                                | Quetiapine   | Carbamazepine           | Esketamine   |
|                                | Aripiprazole | Ziprasidone             | SSRI         |
|                                | Olanzapine   | Clozapine               | SNRI         |
|                                | Lithium      | Other AAP               | TCA          |
| Bipolar II disorder, hypomanic | Risperidone  | Bupropion               |              |
|                                |              | TAP                     |              |
|                                |              | Agomelatine             |              |
|                                |              | Tianeptine              |              |
|                                |              | Mirtazapine             |              |
|                                | Valproate    | Risperidone (high)      | TAP          |
|                                | Lithium      | Carbamazepine           |              |
|                                | Aripiprazole | (high)                  |              |
|                                | Quetiapine   | Lamotrigine             |              |
|                                | Olanzapine   | Ziprasidone             |              |
|                                |              | Other AAP               |              |
|                                |              | Clozapine               |              |

<sup>†</sup>non-consensus. Other AAP, other atypical antipsychotics including amisulpride, blonanserin, paliperidone, and zotepine; TAP, typical antipsychotics; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressants; high, high second-line

16.1%는 계속 유지한다고 하였다.

#### 급속 순환형 환자에서 조증이 발현한 경우의 치료전략

기분조절제인 lithium, valproate, carbamazepine 단독치료 및 lithium과 valproate의 병합치료 중에 조증 삽화가 발생한 경우 검토위원들은 비정형 항정신병약물을 추가할 최우

**Table 3.** Preferred add-on medication for rapid cycling patients with breakthrough states

| Current medication | First-line  | Second-line      | Third-line       |
|--------------------|-------------|------------------|------------------|
| Lithium            | AAP*        | Carbamazepine    |                  |
|                    | Valproate   | (high)           | Lamotrigine      |
| Valproate          | AAP*        | Carbamazepine    | TAP <sup>†</sup> |
|                    | Lithium     | (high)           | Lamotrigine      |
| Carbamazepine      | AAP*        | Lamotrigine      | TAP <sup>†</sup> |
|                    | Lithium     | TAP <sup>†</sup> |                  |
| Lithium+valproate  | Valproate   |                  |                  |
|                    | AAP*        | Carbamazepine    | Lamotrigine      |
| AAP                | AAP*        | Carbamazepine    | TAP <sup>†</sup> |
|                    | Lithium     | (high)           |                  |
|                    | Another AAP | TAP <sup>†</sup> |                  |

\*treatment of choice; <sup>†</sup>non-consensus. AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; TAP, typical antipsychotics; high, high second-line

선 약물로 선택하였다. 비정형 항정신병약물 치료 중에 추가할 약물로는 valproate가 최우선 치료로 선택되었으며, lithium과 다른 비정형 항정신병약물은 1차 약물이었고 carbamazepine은 상위 2차 선택약물이었다(표 3).

#### 급속 순환형 우울 삽화에서 selective serotonin reuptake inhibitor 사용으로 순환이 잦아지는 경우의 치료전략

기분조절제나 비정형 항정신병약물 또는 lamotrigine으로 유지치료를 받는 1형 양극성 장애 환자가 SSRI를 투여 받으면 순환이 잦아지거나 조증이나 경조증 상태가 되고, SSRI를 중단하면 우울 상태로 되는 경향이 있는 경우, 지난 2개월 동안 우울증 상태라고 가정할 경우의 치료전략을 물어보았다. 검토위원들은 기분조절제 치료시에는 비정형 항정신병약물 추가, 다른 기분조절제 추가, lamotrigine 추가를, 비정형 항정신병약물 치료시에는 기분조절제 혹은 lamotrigine 추가를, lamotrigine 치료시에는 비정형 항정신병약물 혹은 기분조절제 추가를 1차 치료전략으로 선택하였다(표 4).

#### 급속 순환형 환자의 대체 치료전략

기분조절제, 비정형 항정신병약물, lamotrigine 등의 다양한 복합 처방에도 불구하고 증상이 지속되고 있는 환자의 대체 치료 방법에 대하여, 검토위원들은 ECT를 1차 치료전략으로 선택하였다. Clozapine, rTMS, tDCS, 갑상선 호르몬 요

**Table 4.** Preferred treatment strategy for cycle accelerated patients during antidepressants use

| Current medication | First-line     | Second-line                    | Third-line |
|--------------------|----------------|--------------------------------|------------|
| Lithium            | Add AAP        | MS change (high)               |            |
|                    | Add LTG        | Switch to AAP (high)           |            |
|                    | Add another MS | Add another MS+AD <sup>†</sup> |            |
|                    |                | Add AD                         |            |
| Valproate          | Add AAP        | MS change (high)               |            |
|                    | Add LTG        | Switch to AAP (high)           |            |
|                    | Add another MS | Add another MS+AD              |            |
|                    |                | Add AD                         |            |
| LTG                | Add AAP        | Switch to MS (high)            |            |
|                    | Add MS         | Switch to AAP (high)           |            |
|                    |                | Add MS+AD <sup>†</sup>         |            |
| AAP                |                | Add AD                         |            |
|                    | Add MS         | Add another AAP (high)         |            |
|                    | Add LTG        | Switch to MS (high)            |            |
|                    |                | AAP change                     |            |
|                    |                | Add MS+AD                      |            |
|                    |                | Add AD                         |            |

<sup>†</sup>non-consensus. MS, mood stabilizers including carbamazepine, lithium, and valproate; AAP, atypical antipsychotics including aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone; AD, antidepressants; LTG, lamotrigine; high, high second-line

법은 2차 치료전략이었고, 우울 증상에서는 buspirone도 2차 전략이었다(표 5).

## 고 찰

급속 순환형의 치료에 있어 조증 및 우울 삽화 모두에서 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 및 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료가 1차 선택이었다. 그러나 KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup>에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물 병합치료와 비정형 항정신병약물 단독 치료가 급속 순환형 조증 및 우울 삽화에서 1차 선택이었고, KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup>에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료만 1차 선택이었고, 비정형 항정신병약물 단독 및 기분조절제 단독치료는 2차 전략이었다. 이러한 치료전략의 변화는 급속 순환형의 치료에서 비정형 항정신병약물 및 기분조절제 단독치료의 선호도가 증가한 것을 보여주는 것이다. 조증 삽화의 경우 이전 조사에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료전략이었던 것에 비해 이번에는 선호도가 다소 떨어지는 1차 치료전략으로 선택되었고, 이외에도 기분조절제 단독치료, 비정형 항정신병약물 단독치료가 1차 전략으로 선호되었다. 이러한 변화를 통하여 임상들이 급속 순환형 조증에 다양한 치료

**Table 5.** Alternative treatment strategies for rapid cycling patients with inadequate response

| Episode    | First-line | Second-line      | Third-line |
|------------|------------|------------------|------------|
| Manic      | ECT        | Clozapine (high) |            |
|            |            | rTMS             |            |
|            |            | tDCS             |            |
|            |            | Thyroid hormone  |            |
| Depressive | ECT        | rTMS (high)      |            |
|            |            | Clozapine        |            |
|            |            | Buspirone        |            |
|            |            | tDCS             |            |
|            |            | Thyroid hormone  |            |

ECT, electroconvulsive therapy; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; tDCS, transcranial direct current stimulation; high, high second-line

전략을 사용한다는 것을 알 수가 있다. 또한 우울 삽화에서는 위 3가지 전략과 함께 기분조절제와 lamotrigine 병합치료 및 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료가 1차 치료 전략이었고, 이는 우울 삽화 치료에 비정형 항정신병약물뿐 아니라 lamotrigine에 대한 선호가 지속되고 있다는 것을 시사한다. 이러한 결과는 National Collaborating Centre for Mental Health 2014 (NICE 2014),<sup>21)</sup> British Association for Psychopharmacology 2016 (BAP 2016),<sup>22)</sup> The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder (CINP-BD 2017)<sup>23-26)</sup> 등의 외국 양극성 장애 치료지침의 내용과도 부합하는 것이다. 또한 KMAP-BP 2010<sup>15)</sup> 및 2014<sup>16,17)</sup>에서 3차 전략이었던 치료전략들 중 조증 삽화에서 기분조절제와 항우울제 병합치료를 제외한 치료전략들이, 우울 삽화에서는 항우울제 단독치료를 제외한 치료전략들이 KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup>에서는 모두 2차 치료전략으로 선택되었는데, 이러한 선호도는 이번 조사에서도 지속되어 급속 순환형의 치료에 다양한 치료전략이 사용되고 있음을 알 수 있었다.

기분조절제 단독치료에 불충분한 치료 반응을 보이는 조증 삽화 및 기분조절제와 항우울제 병합치료에 불충분한 치료 반응을 보이는 우울 삽화 모두에서, KMAP-BP 2010<sup>15)</sup> 및 KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup>에서는 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였다. 반면 KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup>에서는 조증 삽화에서만 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료가 최우선 치료였고, 우울 삽화에서는 1차 치료였으며, 이번 조사에서도 그 결과는 같았다. 이외에도 조증 삽화에서는 기분조절제 추가는 KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup>과 마찬가지로 1차 치료전략이었으나, 기분조절제 교체는 2차 전략으로 그 선호도가 감소하였다. 우울 삽화에는 비정형 항정신병약물 추가 외에 lamotrigine 추가요법이 1차 선택으로 높은 선호도를 유지하였다. 이는 양극성 장애 치료에서 기분조

절제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 대한 이해와 적용이 광범위해지고 있음을 반영하는 것으로 생각된다.<sup>27)</sup> 또한 불충분한 치료 반응시 기분조절제 교체, lamotrigine 추가, 정형 항정신병약물 추가, ECT, 비정형 항정신병약물 단독, 항우울제 교체 및 추가 등이 2차 전략으로 선택되었다. 이는 급속 순환형의 치료가 단순하지 않다는 것과 함께 최근 다양한 치료전략이 급속 순환형의 치료에 적극적으로 사용되고 있음을 시사한다.

KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup>에서 lithium은 조증 삽화, 우울 삽화, 혼재성 양상, 경조증 삽화 모두에서 1차 선택 약물이었으나, KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup>에서는 lithium의 선호도가 떨어져 우울 삽화 및 경조증 삽화에서만 1차 선택 약물이었다. 이에 반해 이번 개정판에서는 lithium의 선호도가 다시 증가하여 조증 삽화, 우울 삽화, 혼재성 양상, 경조증 삽화 모두에서 1차 치료 약물로 선택되었다. Valproate, quetiapine, olanzapine, aripiprazole은 이전 조사와 마찬가지로 모든 삽화에서 1차 선택이었고, 우울 삽화에서는 lamotrigine도 이전과 같이 1차 선택이었다. KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup>에서 risperidone은 모든 삽화에서 2차 치료전략이었으나, 이번에는 조증 삽화 및 혼재성 양상에서 1차 전략으로 다시 선택되었다. 삼환계 항우울제를 제외한 모든 항우울제는 우울 삽화에서 2차 선택약물이었는데 반해, 이번 조사에 새롭게 추가된 esketamine은 검토위원 의견의 컨센서스가 형성되지 못한 결과로 보여진다. 우울 삽화에서 3차 약물이었던 정형 항정신병약물은 이번 조사에서 2차로 선택되어 선호도가 증가하였는데, 이는 급속 순환형 양극성 우울 삽화 치료의 어려움을 시사한다.

비교적 최근 발표된 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT),<sup>28)</sup> The World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines (WFSBP Guidelines),<sup>29)</sup> The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders (RANZCP 2020 Guideline)<sup>30)</sup>에서는 항우울제의 사용이 급속 순환형의 발생과 관련이 있을 수 있으므로 급속 순환형에서는 항우울제의 사용을 피하는 것이 좋겠다고 하였으나, 급속 순환형에 대한 직접적인 조사 결과를 바탕으로 한 발표는 아니었다. 한편 다양한 항우울제 중 급속 순환형과의 연관성은 삼환계 항우울제에 국한되는 것으로 보인다는 보고<sup>6)</sup>와 함께 급속 순환형의 여부와 상관없이 항우울제 사용이 lithium보다 우울증상의 개선에 효과적이었고, 조증 유발에서는 lithium과 차이가 없었다는 연구결과<sup>31)</sup>를 감안하면 일부의 항우울제는 임상상황에 따라 급속 순환형에서도 사용 가능할 것으로 생각한다.

한편 유지치료에서 KMAP-BP 2006,<sup>32)</sup> KMAP-BP 2010<sup>33)</sup>에서는 효과적인 항우울제의 1차 선호 전략이 없었기 때문에, 이후 KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup>부터는 기분조절제와 병합 상황에서 효과적이었던 항우울제의 유지 여부와 구체적인 기간에 대한 문항으로 대체하였다. 이번 KMAP-2022에서는 KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup> 및 2018<sup>18,19)</sup>에서와 마찬가지로 1형과 2형 양극성 장애 모두에서 1-4개월 사용 후 중단이 선호되었으나, 관해 후 항우울제를 계속 유지한다는 비율에는 변화가 있었다. 1형에서는 항우울제 계속 유지 비율이 현저하게 감소하였고 (14.1% → 11.5% → 5.7%), 2형에서도 KMAP-2018<sup>18,19)</sup>에서는 유지 비율이 늘었으나, 이번 개정판에서는 다시 감소하였다 (17.2% → 31.1% → 16.1%). 비록 항우울제 사용이 lithium에 비해 조증 발현의 차이가 없다는 이전의 연구결과<sup>31)</sup> 및 특히 기분조절제와 병합치료로 사용하는 항우울제의 경우에는 조증 발현의 위험도가 거의 없다는 연구결과<sup>34)</sup>가 있으나, 아직은 급속 순환형과 항우울제의 연관성에 대한 우려<sup>28-30)</sup>가 있다는 것을 반영하는 것으로 생각된다.

약물을 유지하는 동안에도 반복적으로 조증이 발현하는 경우, 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료 및 2개의 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 3중 병합치료가 최우선 치료전략이었다. Lithium, valproate, 비정형 항정신병약물이 1차 약물로 선택되어 이전 조사<sup>18,19)</sup>와 차이가 없었다. 다만, KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup> 및 2018<sup>18,19)</sup>에서 비정형 항정신병약물 치료 중 추가할 약물로 2차 선택이었던 다른 비정형 항정신병약물이 KMAP-BP 2022에서는 새롭게 1차 전략으로 선택되었다. 기분조절제 단독 혹은 기분조절제 병합치료 중에서는 비정형 항정신병약물 추가가 최우선 치료제로 선택되어 그 선호도가 지속적으로 증가하였고, 비정형 항정신병약물을 사용하는 경우에는 기분조절제 중 valproate 추가가 최우선 치료전략이었고, lithium은 1차 약물이었다. 정형 항정신병약물은 KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup> 및 2018<sup>18,19)</sup>와 마찬가지로 2차 전략으로 선택은 되었으나, 이번 개정판에서 기분조절제 단독치료 및 lithium과 valproate의 병합치료를 검토위원의 컨센서스가 없었다.

SSRI 사용으로 순환이 잦아진 급속 순환형 우울증의 경우, KMAP-BP 2010<sup>15)</sup>에서는 기분조절제 추가 및 비정형 항정신병약물 추가가 1차 선택이었으며, KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup> 및 2018<sup>18,19)</sup>에서는 비정형 항정신병약물 추가 전략에 대한 선호도가 기분조절제 추가 전략보다 더 증가하였고, lamotrigine 추가 전략이 1차 치료전략으로 새롭게 선정되었다. 이러한 변화는 이번 개정판에서도 그대로 유지되어 비정형 항정신병약물 및 lamotrigine에 대한 선호도가 지속되었다. 한편 valproate 치료 중에 기분조절제 추가는 KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup>

에서는 1차 전략으로, 2018<sup>18,19)</sup>에서는 2차 전략으로 선택되었으나 이번 개정판에서는 다시 1차 전략으로 선호도가 증가하였다.

또한 기분조절제 사용시 개정판에서는 이전에 2차 전략으로 선택되었던 다른 기분조절제와 항우울제의 병합요법이 계속 2차 전략으로 선호되고 있음이 확인되었으나, valproate를 제외하고 lithium 혹은 lamotrigine 사용 중인 경우에 검토위원들의 컨센서스는 없었다.

모든 약물에 반응하지 않는 급속 순환형 환자에게 대체 치료를 시행할 경우, KMAP-BP 2014<sup>16,17)</sup>에서 1차 치료전략은 없었으나, KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup> 이후 이번 개정판에서도 ECT가 조증 증상 및 우울 증상 모두에서 1차 전략으로 선택되어 선호도가 유지되었다. Clozapine, rTMS, 갑상선 호르몬 요법은 모두 2차 전략으로 분류되어 KMAP-BP 2018<sup>18,19)</sup> 결과와 동일하였고, 이번 개정판에서 처음으로 추가된 tDCS는 모두 2차 전략이었고, 우울증상에만 설문이 추가된 buspirone도 우울증상에서 2차 전략으로 선택되었다. 이는 ECT가 양극성 장애의 치료에 비교적 안전하고 효과적이었다는 보고<sup>35)</sup>와 함께 clozapine은 급속 순환형을 포함하는 치료저항성 양극성 장애의 치료에 오래 전부터 사용되고 있다<sup>36,37)</sup>는 점, rTMS<sup>38)</sup>와 tDCS<sup>39,40)</sup>도 양극성 장애의 치료에 적용될 수 있는 가능성을 보인 점 등을 감안할 때 충분히 적용할 수 있는 치료전략이라고 생각하나, 다만 급속 순환형에서 이들의 효과를 체계적으로 입증할만한 연구는 아직 없는 실정이다.

알고리즘 제작 과정에서는 국내 연구를 기반으로 한 근거 부족과 외국 연구결과를 국내실정에 직접적으로 적용하기 어려운 상황에서 전문가의 의견을 수렴하고, 이견이 있거나 의견의 일치를 보이지 않는 경우에 실무위원회에서 외국의 근거와 비교하고 토론을 통하여 1차 결과를 정리하였다. 이후 공청회와 몇 차례의 결과 발표와 토의 과정을 거쳐 지침서의 최종 내용을 정리하였다. 이번 개정작업에서 국내 전문가들의 견해는 많은 영역에서 의견 일치를 보였다. 이런 선택은 근거를 바탕으로 제작된 외국의 지침서와 다르지 않는 것으로 보아 전문가의 의견이 임상 경험뿐 아니라 일부 연구 자료에 바탕을 두고 있다는 것을 알 수 있었다. 견해가 일치되지 않는 항목들이 있었으나 이런 경우 대부분 외국 지침서에서도 근거 수준이 낮거나 근거 자료가 없는 것들이었다.

본 연구에는 여러 제한점이 있다. 알고리즘 제작에 있어 객관적으로 검증된 국내외 연구 자료를 근거한 것이 아니고, 검토위원들의 의견에 학문적 근거를 추가한 것이다. 질문에 따라 일부 내용은 검토위원 간에 다른 견해를 보일 수 있다. 또한 어떤 시점이나 경우에는 전문가들의 일치된 의견이라 하더라도 그것이 임상적 상황에 적합하지 않은 내용일 수

있다. 또한 정신치료 및 사회환경적 접근에 대한 내용을 생략하였다. 이런 제한점에도 불구하고 본 약물치료 알고리즘은 다수의 검토위원으로부터 얻은 자료에 학문적 근거를 조화시킨 것으로 여러 임상 상황에서 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것이다. 다만 이번에 5번째 개정된 KMAP-BP 2022가 임상 현장에서 학문적 지식과 임상 경험을 바탕으로 환자의 고유한 특성을 반영하여 시행되는 임상 의사의 다양한 약물치료를 제한할 수는 없으며, 그 근거로 사용되어서도 안 될 것이다. 알고리즘은 환자의 임상 상황과 임상 의사의 판단에 의해 적절하게 적용되어야 하며, 이것으로 치료자의 모든 임상적인 판단을 대신할 수는 없을 것이다.

## 결론

저자들은 빠르게 발전하고 있는 정신약물학의 새로운 정보들을 반영하기 위하여 KMAP-BP 2022를 4년 만에 개정하였다. 급속 순환형 양극성 장애의 조증 혹은 우울 삽화기 치료에 있어 기분조절제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물 단독치료, 기분조절제 단독치료가 1차 치료전략이었고, 우울 삽화를 보이는 경우에는 비정형 항정신병약물과 lamotrigine 병합치료 및 기분조절제와 lamotrigine 병합치료도 1차 치료전략이었다. Valproate, lithium, quetiapine, olanzapine, aripiprazole은 급속 순환형 모든 삽화에서 1차 선택약물이었고, risperidone은 조증 삽화 및 혼재성 양상에서만 1차 선택약물이었다. Lamotrigine은 우울 삽화에서만 1차 선택 약제였다. KMAP-BP 2018과 비교하였을 때, 전체적으로 비정형 항정신병약물과 lamotrigine의 선호도가 증가하였고, 2차 치료전략의 종류가 다양해졌다.

**중심 단어:** 양극성 장애; 급속 순환형; KMAP-BP 2022.

## Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

## Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## Author Contributions

Conceptualization: Jong-Hyun Jeong, Bo-Hyun Yoon, Duk-In Jon, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Jong-Hyun Jeong, Young Sup Woo, Jeong Seok Seo, Jung Goo Lee, Se-Hoon Shim, Moon-Doo Kim, Myung Hun Jung, Duk-In Jon, Won-Myong Bahk. Funding acquisition: Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Methodology: all authors. Project administration: Jong-Hyun Jeong, Young Sup Woo, Bo-Hyun Yoon, Won-Myong Bahk. Writing—original draft: Jong-Hyun Jeong. Writing—review & editing: Duk-In Jon, Won-Myong Bahk.

## ORCID iDs

|                 |                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jong-Hyun Jeong | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3570-7607">https://orcid.org/0000-0003-3570-7607</a> |
| Won-Myong Bahk  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0156-2510">https://orcid.org/0000-0002-0156-2510</a> |
| Young Sup Woo   | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0961-838X">https://orcid.org/0000-0002-0961-838X</a> |
| Bo-Hyun Yoon    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3882-7930">https://orcid.org/0000-0002-3882-7930</a> |
| Jeong Seok Seo  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4880-3684">https://orcid.org/0000-0002-4880-3684</a> |
| IL Han Choo     | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6547-9735">https://orcid.org/0000-0001-6547-9735</a> |
| Chan-Mo Yang    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4959-7595">https://orcid.org/0000-0002-4959-7595</a> |
| Won Kim         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5478-7350">https://orcid.org/0000-0002-5478-7350</a> |
| Jung Goo Lee    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3393-2667">https://orcid.org/0000-0003-3393-2667</a> |
| Se-Hoon Shim    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3137-6591">https://orcid.org/0000-0002-3137-6591</a> |
| Sung-Yong Park  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8685-620X">https://orcid.org/0000-0002-8685-620X</a> |
| InKi Sohn       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5724-5901">https://orcid.org/0000-0002-5724-5901</a> |
| Moon-Doo Kim    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6441-630X">https://orcid.org/0000-0002-6441-630X</a> |
| Myung Hun Jung  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2393-3930">https://orcid.org/0000-0003-2393-3930</a> |
| Duk-In Jon      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1565-7940">https://orcid.org/0000-0002-1565-7940</a> |

## REFERENCES

- 1) Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-233.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association;2013.
- 3) Tondo L, Laddomada P, Serra G, Minnai G, Kukopulos A. Rapid cyclers and antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry* 1981;16:119-123.
- 4) Kukopulos A, Caliairi B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Compr Psychiatry* 1983;24:249-258.
- 5) Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152:1130-1138.
- 6) Mattes JA. Antidepressant-induced rapid cycling: another perspective. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:195-199.
- 7) Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Suppes T, Altshuler LL, Keck PE Jr, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 2005;162:1273-1280.
- 8) Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e578-e586.
- 9) Valentí M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnín CM, Popovic D, Goikolea JM, et al. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:549-559.
- 10) Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013;15:115-137.
- 11) Schneck CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 11:22-27.
- 12) Bahk WM, Shin YC, Jon DI, Yoon BH, Kim DJ, Ahn YM, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder (I). *Korean J Psychopharmacol* 2002;13:205-221.
- 13) Jon DI, Bahk WM, Min KJ, Shin YC, Yoon BH, Cho HS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (I). *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:349-361.
- 14) Jon DI, Bahk WM, Yoon BH, Shin YC, Cho HS, Lee E, et al. Revised Korean medication algorithm for bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):846-855.
- 15) Shin YC, Min KJ, Yoon BH, Kim W, Jon DI, Seo JS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder: second revision. *Asia Pac Psychiatry* 2013;5:301-308.
- 16) Woo YS, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, Shim SH, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder: third revision. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:493-506.
- 17) Jeong JH, Lee JG, Kim MD, Sohn I, Shim SH, Wang HR, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2014: comparisons with other treatment guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1561-1571.
- 18) Woo YS, Bahk WM, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn I, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2018 (KMAP-BP 2018): fourth revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:434-448.
- 19) Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, Lee JG, Kim MD, Sohn I, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: comparisons with other treatment guidelines. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:155-169.
- 20) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;Spec No:1-104.
- 21) National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar disorder: the NICE guideline on the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists;2014.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, Yatham L, Grunze H, Blier P, et al. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 4: unmet needs in the treatment of bipolar disorder and recommendations for future research. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:196-205.
- 25) Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Young A, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 2: review, grading of the evidence, and a precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:121-179.
- 26) Fountoulakis KN, Young A, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Blier P, et al. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 1: background and methods of the development of guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:98-120.
- 27) Strakowski SM. CANMAT and ISBD 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:393-394.
- 28) 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.
- 29) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:154-219.
- 30) Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:7-117.

- 31) Amsterdam JD, Wang CH, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a randomized, parallel group, open-label trial. *J Affect Disord* 2009;112:219-230.
- 32) Jon DI, Bahk WM, Lee E, Yoon BH, Chung SK, Kim W, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2006 (IV): rapid cycling. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:449-455.
- 33) Lee E, Bahk WM, Yoon BH, Min KJ, Kim W, Shin YC, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2010: rapid cycling. *J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders* 2010;9:103-108.
- 34) 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.
- 35) Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23:53-56.
- 36) Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994;36:338-340.
- 37) Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ. Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:396-397.
- 38) Konstantinou G, Hui J, Ortiz A, Kaster TS, Downar J, Blumberger DM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2022;24:10-26.
- 39) Veenakumari M, Goyal N, Kumar M, Kshitiz KK, Kumar P. Serum glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) as a predictor of response to HD-tDCS in bipolar affective disorder. *Asian J Psychiatry* 2022;68:102965.
- 40) Dondé C, Amad A, Nieto I, Brunoni AR, Neufeld NH, Bellivier F, et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:123-131.