

ARTICOL DE CERCETARE

Comorbiditățile psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară. Tratamentul contemporan

Iulia Musiuc^{1*}, Valentin Oprea^{1†}

¹*Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 18.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.09.2021

Autor corespondent:

Iulia Musiuc, medic-rezident

Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală

Spitalul Clinic de Psihiatrie

str. Costiujeni, nr. 3, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001

e-mail: yulea.mail.ru@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

Psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder. Contemporary treatment

Iulia Musiuc^{1*}, Valentin Oprea^{1†}

¹*Chair of psychiatry, narcology and medical psychology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 18.08.2021

Accepted for publication: 08.09.2021

Corresponding author:

Iulia Musiuc, resident doctor

Chair of psychiatry, narcology and medical psychology

Clinical Hospital of Psychiatry

3, Costiujeni str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001

e-mail: yulea.mail.ru@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

La subiectul dat, pînă în prezent, nu este cunoscut și elaborat tratamentul medicamentos destul de eficient și clinic aplicabil în practica psihiatrică pentru comorbidități psihiatrice în tulburarea bipolară, care poate ameliora simptomatologia și impactul negativ asupra calității pacienților bipolari.

Ipoteza de cercetare

Obiectivul acestui studiu a fost de a analiza diferențele în prevalența și asocierea comorbidităților psihiatrice la pacienții cu tulburare afectivă bipolară și tratamentul eficace contemporan.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că comorbiditatea psihiatrică și reducerea funcționalității psihosociale este frecventă în tulburarea afectivă bipolară, ce necesită abordări psihofarmacologice contemporane și eficiente. Comorbiditatea psihiatrică ca anxietatea generalizată și tulburarea obsesiv-compulsivă este mai frecventă în tulburarea afectivă bipolară. Quetiapina este medicament de elecție ca monoterapie de primă linie în tratamentul tulburării afective bipolare complicată cu comorbidități.

Rezumat

Introducere. Tulburarea afectivă bipolară reprezintă o boală mentală progredientă, invalidizantă cu risc sporit de sinucidere, comorbidități medicale și reducerea funcționalității psihosociale, ce necesită abordări psihofarmacologice contemporane și eficiente. Scopul articolului este analiza comor-

What is not known yet, about the topic

Currently, in the context of discussed condition, there is no broadly accepted, developed and tested Medical treatment which would be considered effective and clinically applicable in psychiatric practice for psychiatric comorbidities associated with bipolar disorder, which can facilitate Symptoms and negative impact on the quality of bipolar persons.

Research hypothesis

The aim of this study was to analyze the differences in the prevalence and association of psychiatric comorbidities in patients with bipolar disorder and effective contemporary treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been shown that psychiatric comorbidity and reduced psychosocial functionality are common in bipolar disorder, which requires contemporary and effective pharmacological approaches. Psychiatric comorbidity such as generalized anxiety and obsessive-compulsive disorder is more common in bipolar affective disorder. Quetiapine is the drug of choice as a first-line monotherapy in the treatment of bipolar affective disorder complicated by comorbidities.

Abstract

Introduction. Bipolar affective disorder is a progressive, disabling mental illness with an increased risk of suicide, medical comorbidities and reduced psychosocial functionality, which requires contemporary and effective psychopharmacological approaches. Objective of the study is the analysis

bidităților medicale la bolnavi cu tulburarea afectivă bipolară și aprecierea în plan comparativ a eficienței medicației psihotrope administrate.

Material și metode. Studiarea și analiza datelor literaturii de specialitate din surse științifice publicate în baza de date PubMed, MedScape, Web of Science pe parcursul ultimilor 5 ani în depistarea comorbidităților medicale în tulburarea afectivă bipolară și metodelor noi de tratament.

Rezultate. Tulburările de anxietate sunt cele mai des constatate stări comorbide la pacienții cu tulburare afectivă bipolară, avînd o prevalență de 13-35%, urmate de tulburarea obsesiv-compulsivă cu 10-15%. Studiile comparative între monoterapia cu quetiapina și cea cu aripiprazol au demonstrat prioritatea quetiapinei (55%) în dozaj 300-500 mg/zi prin o ameliorare mai rapidă și eficientă a simptomelor de anxietate și a manifestărilor obsesiv-compulsive la pacienții bipolari comparativ cu aripiprazol (28%) în dozaj 10-20 mg în tratamentul fazei depresive a tulburării afective bipolare.

Concluzii. Comorbiditatea psihiatrică ca anxietatea generalizată și tulburarea obsesiv-compulsivă este mai frecventă în tulburarea afectivă bipolară. Quetiapina este medicament de elecție ca monoterapie de primă linie în tratamentul tulburării afective bipolare complicată cu comorbidități.

Cuvinte cheie: tulburare afectivă bipolară, comorbiditate, tratament, quetiapină.

Introducere

Tulburările afective bipolare, inclusiv tulburarea afectivă bipolară I, tulburarea afectivă bipolară II și tulburarea afectivă bipolară nespecificată, sunt boli psihiatrice cronice grave, caracterizate prin episoade alternative de manie sau hipomanie și depresie majoră sau interacțiuni de trăsături maniacale și depresive. Reprezintă un spectru a bolilor caracterizate prin recidive frecvente, recurențe ale simptomelor și simptomatologie reziduală persistentă. Tulburările bipolare au efecte clinice, sociale și economice adverse majore care interferează adesea cu capacitatea pacientului de a lucra și de a funcționa în mod normal în viață și în relațiile sociale [1].

Tulburările bipolare sunt larg recunoscute ca fiind asociate cu o comorbiditate clinică considerabilă și care afectează munca, viața de familie și funcționarea interpersonală a pacienților. Două treimi dintre pacienții cu tulburare bipolară au o afecțiune comorbidă (psihiatrică); astfel de afecțiuni comorbide agravează rezultatul tulburării bipolare și pot compromite gestionarea acesteia (de exemplu, tratarea tulburării de panică asociate cu un antidepresiv inhibitor selectiv al recaptării serotoninei poate declanșa un episod maniacal sau mixt). Pacienții cu tulburare afectivă bipolară prezintă un risc mai mare pentru multe alte subtipuri de anxietate, inclusiv tulburarea de anxietate generalizată, simplă fobie, fobie socială, tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres posttraumatic și tulburare de panică [2].

În general, anxietatea tinde să prezică o vârstă mai timpurie la debutul tulburare afectivă bipolară și are ca rezultat un curs de boală mai complicat și sever [3].

of medical comorbidities in patients with bipolar disorder and comparative assessment of the effectiveness of psychotropic medication administered.

Material and methods. Study and analysis of literature data from scientific sources published in the database PubMed, MedScape, Web of Science during the last 5 years associated with the detection of medical comorbidities in bipolar affective disorder and new treatment methods.

Results. Anxiety disorders are the most common comorbid conditions in patients with bipolar disorder, with a prevalence of 13-35%, followed by obsessive-compulsive disorder with 10-15%. Comparative studies between quetiapine and aripiprazole monotherapy demonstrated the priority of quetiapine (55%) at a dose of 300-500 mg / day through a faster and more effective relief of anxiety symptoms and obsessive-compulsive disorder in bipolar patients compared to aripiprazole (28%) at a dose of 10-20 mg in the treatment of the depressive phase of bipolar affective disorder.

Conclusions. Psychiatric comorbidity such as generalized anxiety and obsessive-compulsive disorder is more common in bipolar affective disorder. Quetiapine is the drug of choice as a first-line monotherapy in the treatment of bipolar affective disorder complicated by comorbidities.

Key words: bipolar affective disorder, comorbidity, treatment, quetiapine.

Introduction

Bipolar affective disorders, including bipolar affective disorder I, bipolar affective disorder II, and unspecified bipolar affective disorder, are serious chronic psychiatric disorders, characterized by alternating episodes of mania or hypomania and major depression or manic and depressive interactions of traits. Represents a large spectrum of diseases characterized by frequent recurrences, recurrences of symptoms and persistent residual symptoms. Bipolar disorders have major clinical, social, and economic adverse effects that often interfere with the patient's ability to work and function normally in life and in social relationships [1].

Bipolar disorders are widely recognized as being associated with considerable clinical comorbidity and affecting the work, family life and interpersonal functioning of patients. Two-thirds of patients with bipolar disorder have a comorbid (psychiatric) condition; such comorbid conditions aggravate the outcome of bipolar disorder and may compromise its management (e.g., treatment of panic disorder associated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant may trigger a manic or mixed episode). Patients with bipolar disorder are at increased risk for many other anxiety subtypes, including generalized anxiety disorder, simple phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, and panic disorder [2].

In general, anxiety tends to predict an earlier age at the onset of bipolar disorder and results in a more complicated and severe course of the disease [3].

In addition to early onset, parallels with mixed bipolar

În afară de debutul timpuriu, paralelele cu stările mixte bipolare includ o incidență crescută de sinucidere, trăsături psihotice, abuz de substanțe, comorbiditate de panică. Anxietatea și abuzul de substanțe sunt cele mai frecvente tulburări comorbide pe parcursul vieții în tulburare afectivă bipolară și prezența anxietății comorbide crește și mai mult probabilitatea abuzului de substanțe. Riscul de sinucidere este crescut la pacienții cu depresie bipolară și anxietate comorbidă. În general, prezența anxietății la pacienții cu tulburare afectivă bipolară tinde să amplifice sau să intensifice simptomele bipolare de bază sau să agraveze alte condiții comorbide. De asemenea, evoluția bolii și răspunsul la tratament sunt afectate negativ [3].

Scopul general al tratamentului este de a atinge sau menține o stare de dispoziție eutimică și de a maximiza funcționarea zilnică în toate domeniile importante ale vieții. Cu toate acestea, cursul longitudinal tulburărilor bipolare este marcat de recidive frecvente, în special atunci când se întrerupe farmacoterapia pozitivă. Ca atare, este de obicei necesar un tratament pe termen lung cu medicamente eficiente [3].

Material și metode

Scopul lucrării constă în evidențierea comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară și aplicarea metodelor de tratament contemporane.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării constă în câteva aspecte:

- sistematizarea materialelor publicate referitor la acest subiect important din medicină și societate;
- evidențierea comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară;
- aprecierea în plan comparativ a eficienței medicației psihotrope administrate.

Pentru a realiza scopul lucrării și obiectivele propuse, materialele utilizate au fost sub formă de monografii, cărți, publicații științifice, broșuri, ghiduri naționale și internaționale referitor la comorbiditățile în tulburarea afectivă bipolară și tratamentul acestora.

În lucrarea este reprezentată studierea și analiza datelor literaturii de specialitate din surse științifice publicate în baza de date PubMed, MedScape, Web of Science pe parcursul ultimilor 5 ani în depistarea comorbidităților medicale în tulburarea afectivă bipolară și metodelor noi de tratament.

La structurarea informației pe marginea subiectului respectiv și formularea concluziilor reieșind din tematica abordată am utilizat diverse metode teoretice cum ar fi generalizarea și sistematizarea părerilor și propunerilor relatate de către autori, remodelarea și abstractizarea ideilor, inovațiilor din literatura de specialitate.

Rezultate

Persoanele cu tulburare afectivă bipolară prezintă un risc crescut de tulburări de anxietate comparativ cu cele fără tulburare afectivă bipolară; aproape unul din doi are o tulburare de anxietate în timpul vieții.

A fost constatat că atât diagnosticul tulburării de anxietate pe parcursul vieții, cât și cel curent sunt foarte răspândite la

states include an increased incidence of suicide, psychotic traits, substance abuse, panic comorbidity. Anxiety and substance abuse are the most common lifelong comorbid disorders in bipolar disorder, and the presence of comorbid anxiety further increases the likelihood of substance abuse. The risk of suicide is increased in patients with bipolar depression and comorbid anxiety. In general, the presence of anxiety in patients with bipolar disorder tends to amplify or intensify the underlying bipolar symptoms or aggravate other comorbid conditions. The course of the disease and the response to treatment are also adversely affected [3].

The overall goal of treatment is to achieve or maintain an euthymic mood and to maximize daily functioning in all important areas of life. However, the longitudinal course of bipolar disorder is marked by frequent recurrences, especially when positive pharmacotherapy is discontinued. As such, long-term treatment with effective drugs is usually required [3].

Material and methods

The aim of the paper is to highlight psychiatric comorbidities in bipolar disorder and the application of contemporary treatment methods.

The theoretical importance and the applicative value of current study consist in several aspects:

- analysis and systematization of relevant data by studying available published studies in this important topic in medicine and society;
- singling out and highlighting psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder;
- comparative characteristic of the effectiveness of the psychotropic medication administered.

To achieve the purpose of the paper and the proposed objectives, the materials in the form of monographs, books, scientific publications, brochures, national and international guides on comorbidities in bipolar disorder and their treatment were used.

The paper represents the study and analysis of literature data from scientific sources published in the database PubMed, MedScape, Web of Science during the last 5 years in the detection of medical comorbidities in bipolar disorder and new treatment methods.

When structuring the information on the subject and formulating the conclusions based on the topic, we used various theoretical methods such as generalization and systematization of opinions and proposals related by the authors, remodeling and abstracting ideas, innovations in the literature.

Results

People with bipolar disorder have an increased risk of anxiety disorders compared to those without bipolar disorder; almost one of two has a lifelong anxiety disorder.

It has been found that both the diagnosis of lifelong and current anxiety disorder are widespread in patients with bipolar disorder. Generalized anxiety disorder and panic disorder are the most common diagnoses, followed by social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder [4].

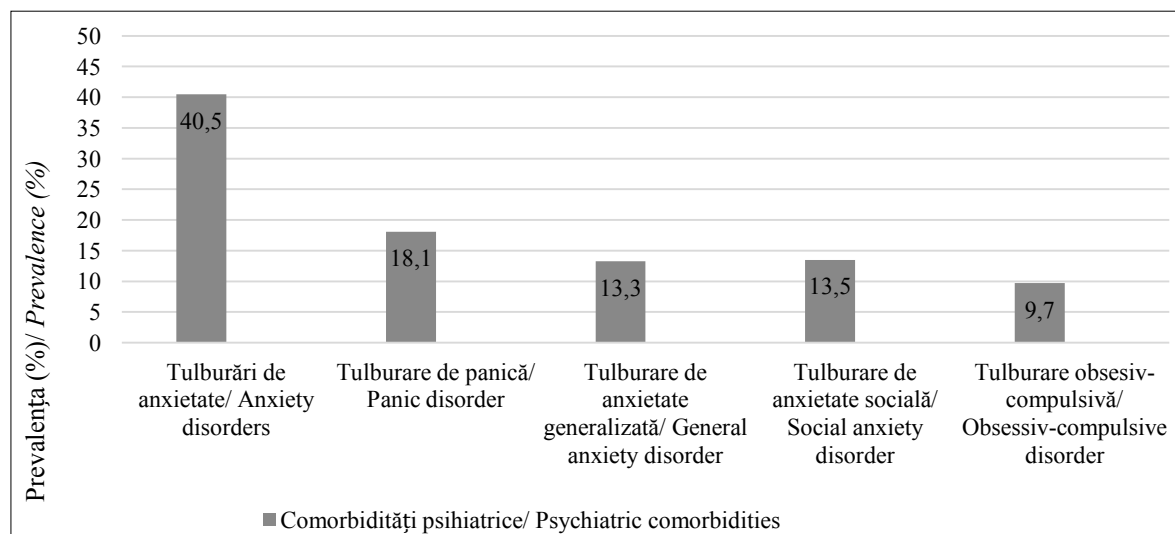


Fig. 1 Prevalența comorbidităților psihice în tulburarea bipolară.
Fig. 1 Prevalence of psychiatric comorbidities in bipolar disorder.

pacienții cu tulburarea afectivă bipolară. Tulburarea de anxietate generalizată și tulburarea de panică sunt cele mai frecvente diagnostice, urmate de tulburarea de anxietate socială și tulburarea obsesiv-compulsivă [4].

A fost stabilit că orice comorbiditate a tulburării de anxietate în tulburare afectivă bipolară este cu prevalența de 40,5%; comorbiditatea tulburării de panică este de 18,1%, tulburarea de anxietate generalizată 13,3%, tulburarea de anxietate socială 13,5% și tulburarea obsesiv-compulsivă 9,7% [4].

Prevalența comorbidităților psihice în tulburarea afectivă bipolară este prezentată în Figura 1.

Obiectivele tratamentului pentru pacienții cu tulburarea afectivă bipolară și tulburări comorbide sunt remiterea simptomelor și revenirea la funcționarea inițială.

Există dovezi limitate privind eficacitatea medicamentelor în tratamentul tulburării de anxietate generalizată și obsesiv-compulsive comorbide în tulburarea afectivă bipolară. Rapoartele de cazuri și seriile de cazuri au sugerat litiu, stabilizatori de dispoziție, anticonvulsivante, olanzapină, risperidonă, quetiapină sau aripiprazol pentru această comorbiditate. Medicația antidepressivă serotoninergică trebuie utilizată numai în combinație cu un tratament adecvat eficient pentru stabilizarea dispoziției, pentru a evita decompensarea simptomelor bipolare. Monoterapia stabilizatorului de dispoziție este puțin probabil să fie eficientă pentru ambele tulburări; se recomandă tratamentul combinat cu un stabilizator de dispoziție și un antipsihotic de a doua generație sau 2 stabilizatori de dispoziție. Un studiu comparativ al aripiprazolului ($n = 6$) și al quetiapinei ($n = 12$) ca tratament de augmentare în tulburare obsesiv-compulsivă refractar a arătat la mai mulți participanți un răspuns moderat la quetiapină (~55%) decât aripiprazolul (~28%) [5].

Tulburarea de anxietate generalizată comorbidă duce la un curs mai sever de boală și la suiciditate crescută. Calitatea vieții la pacienții cu tulburare bipolară și tulburări de anxietate co-

It has been established that any comorbidity of anxiety disorder in bipolar disorder is observed with prevalence of 40.5%, which includes: panic disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder with the prevalence of 18.1%, 13.3%, 13.5% and 9.7% respectively [4].

The prevalence of psychiatric comorbidities in bipolar affective disorder is shown in Figure 1.

The goals of treatment for patients with bipolar disorder and comorbid disorders are to relieve symptoms and return to baseline.

There is limited evidence on the effectiveness of drugs in the treatment of generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive comorbidities in bipolar affective disorder. Case reports and case series have suggested lithium, mood stabilizers, anticonvulsants, olanzapine, risperidone, quetiapine or aripiprazole for this comorbidity. Serotonergic antidepressant medication should only be used in combination with an appropriate effective treatment to stabilize the mood, to avoid decompensation of bipolar symptoms. Mood stabilizer monotherapy is unlikely to be effective for both disorders; combined treatment with a mood stabilizer and a second-generation antipsychotic or 2 mood stabilizers is recommended. A comparative study of aripiprazole ($n = 6$) and quetiapine ($n = 12$) as an augmentation treatment in refractory obsessive-compulsive disorder showed a more moderate response to quetiapine (~55%) than aripiprazole (~28%) [5].

Generalized comorbid anxiety disorder leads to a more severe course of the disease and increased suicide. Quality of life in patients with bipolar disorder and comorbid anxiety disorders is generally poorer in both bipolar disorders I and II, but the greatest negative effect is found in bipolar I affective disorder. Olanzapine (25%), lamotrigine, sodium divalproex and olanzapine / Norfluoxetine mixture has been shown to be effective in treating nonspecific anxiety symptoms that are co-

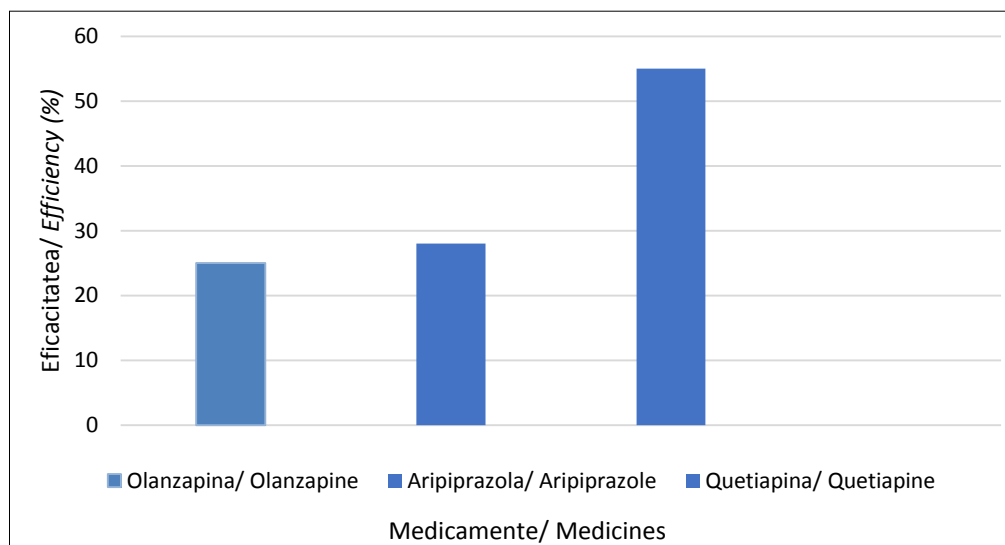


Fig. 2 Eficacitatea medicamentelor în tratamentul simptomelor comorbide.

Fig. 2 Efficiency of medicines in treatment of comorbid symptoms.

morbide este mai săracă în general în ambele tulburări bipolare I și II, dar efectul negativ mai mare se găsește în tulburarea afectivă bipolară I. Olanzapina (25%), lamotrigină, divalproex de sodiu și olanzapină / amestec norfluoxetina s-a dovedit a fi eficiente în tratamentul simptomelor de anxietate nespecifice care sunt comorbide în tulburarea afectivă bipolară. Litiu nu este probabil să fie eficient ca monoterapie; mărirea litiului cu lamotrigină sau olanzapină poate îmbunătăți eficacitatea. Risperidona nu este destul de eficientă pentru simptomele de anxietate nespecifice. Monoterapia cu ziprasidonă nu a fost asociată cu o îmbunătățire tulburare de panică îmbunătățită sau simptome de anxietate generalizată la pacienții cu tulburare bipolară. Benzodiazepinele pot fi luate în considerare dacă pacientul nu se confruntă cu un episod depresiv acut [5].

Quetiapina cu eliberare prelungită a fost studiată ca monoterapie versus placebo și divalproex sodiu cu eliberare prelungită, cu rezultate contradictorii în raport cu eficacitatea. Într-un studiu de evaluare a pacienților (n = 100) cu depresie acută bipolară I sau bipolară II cu tulburare de anxietate generalizată comorbidă, quetiapina cu eliberare prelungită, la o doză medie de studiu de 276 mg / zi, nu a fost superioară placebo în tratarea simptomelor anxietății. Un studiu care a evaluat monoterapia cu eliberare prelungită a quetiapinei (n = 49), monoterapia cu eliberare prelungită a divalproex sodic (n = 49) și placebo (n = 51) a observat eliberarea prelungită a quetiapinei, la o doză medie de studiu de 186 mg / zi, a oferit o îmbunătățire rapidă susținută a simptomelor de anxietate la pacienții bipolari și a fost superior atât cu divalproex sodiu cu eliberare prelungită, cât și cu placebo [5]. Eficacitatea medicamentelor studiate este prezentată în Figura 2.

Concluzii

Pentru a asigura o intervenție promptă și adecvată, evitând în același timp complicațiile iatrogene, clinicianul trebuie să

morbid in bipolar affective disorder. Lithium is unlikely to be effective as monotherapy; increasing lithium with lamotrigine or olanzapine may improve efficacy. Risperidone is not effective enough for nonspecific anxiety symptoms. Ziprasidone monotherapy has not been associated with improved panic disorder or generalized anxiety symptoms in patients with bipolar disorder. Benzodiazepines may be considered if the patient is not experiencing an acute depressive episode [5].

Prolonged-release quetiapine has been studied as monotherapy versus placebo and divalproex sodium prolonged-release, with conflicting efficacy results. In an evaluation study of patients (n = 100) with acute bipolar I or bipolar II depression with generalized comorbid anxiety disorder, prolonged-release quetiapine, at a mean study dose of 276 mg / day, was not superior to placebo in treating anxiety symptoms. A study evaluating quetiapine prolonged-release monotherapy (n = 49), divalproex sodium prolonged-release monotherapy (n = 49) and placebo (n = 51) observed prolonged-release quetiapine at a mean study dose of 186 mg / day, provided a sustained rapid improvement in anxiety symptoms in bipolar patients and was superior to both divalproex sodium prolonged-release and placebo [5]. Efficiency of studied medicines is presented in Figure 2.

Conclusions

To ensure prompt and appropriate intervention, while avoiding iatrogenic complications, the clinician should evaluate and monitor patients with bipolar disorder for the presence and development of comorbid psychiatric conditions. Psychiatric comorbidity such as generalized anxiety and obsessive-compulsive disorder is more common in bipolar affective disorder.

The burden of the disease with these comorbidities leads to prolonged episodes of mood swings, residual anxiety and

evalueze și să monitorizeze pacienții cu tulburare bipolară pentru prezența și dezvoltarea afecțiunilor psihiatrice comorbide. Comorbiditatea psihiatrică ca anxietatea generalizată și tulburarea obsesiv-compulsivă este mai frecventă în tulburarea afectivă bipolară.

Povara bolii cu aceste comorbidități duce la episoade de dispoziție prelungite, anxietate reziduală și simptome depressive, scăderea calității vieții și rezultate negative ale tratamentului. Există dovezi clinice limitate pentru utilizarea adecvată a medicamentelor care sunt eficiente în mod specific pentru aceste comorbidități.

Luând în considerație ultimele date din studiile recente care reflectă tratamentul comorbidităților psihiatrice în tulburarea afectivă bipolară, quetiapina este medicament de elecție ca monoterapie de primă linie, manifestând rezultate mai eficiente comparativ cu aripiprazola, risperidona, olanzapina, divalproex de sodiu. Olanzapina / aripiprazola este o recomandare de tratament de a doua linie și poate fi luată în considerare cu prudență dacă quetiapina nu este eficientă.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de natură financiară sau nonfinanciară, în legătură cu cercetarea sau publicația în cauză.

Contribuția autorilor

VO a elaborat ipoteza și designul studiului și a realizat analiza statistică a datelor și a avut o contribuție intelectuală semnificativă în interpretarea datelor și discutarea rezultatelor. IM a acumulat materialul primar, a numerizat datele, a scris draftul lucrării. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Referințe / references

1. Epstein A, Moore M, Bobo V. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Department of Psychiatry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, 2 Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*, 2014.
2. Parker B. Comorbidities in bipolar disorder: models and management. *Med. J. Aust.*, 2010; 193 (4): 18.
3. Sagman D., Tohen M. Comorbidity in Bipolar Disorder. *Psychiatric Times*, 2009; Vol. 26 (4): 26.
4. Eser H., Kacar A. *et al.* Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression study. *Front Psychiatry*, 2018; 9: 229.
5. Ott A. Tratamentul tulburărilor de anxietate la pacienții cu tulburare bipolară comorbidă. *Clinician de sănătate mintală*, 2018; 8 (6): 256-263.

depressive symptoms, decreased quality of life and negative treatment outcomes. There is limited clinical evidence for the proper use of drugs that are specifically effective for these comorbidities.

Taking into account the latest data from recent studies reflecting the treatment of psychiatric comorbidities in bipolar disorder, quetiapine is the drug of choice as a first-line monotherapy, showing more effective results compared to aripiprazole, risperidone, olanzapine, divalproex sodium. Olanzapine / aripiprazole is a second-line treatment recommendation and may be considered with caution if quetiapine is not effective.

Declaration of conflict of interest

Authors declare lack of any financial or non-financial conflict.

Authors' contribution

VO elaborated the hypothesis and design of the study, performed the statistical analysis and had a significant intellectual contribution in data interpretation and discussion of the results. IM gathered primary material, numbered data, wrote the draft of the study. All authors have read and approved the final version of the manuscript.