

- inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104:1832–47.
12. Gaede P.H., Helmsøe-Zinck L., Brynskov J. Diaphragm-like strictures of the small intestine after treatment with non-steroidal anti-inflammatory agents. *Ugeskr Laeger* 1993;155:2409–11.
 13. Matsushashi N., Yamada A., Hiraishi M. et al. Multiple strictures of the small intestine after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterol* 1993;87:1183–6.
 14. Saverymuttu S.H., Thomas A., Grundy A., Maxwell J.D. Ileal stricturing after long-term indomethacin treatment. *Postgrad Med J* 1986;62:967–8.
 15. Sturges H.F., Krone C.L. Ulceration and stricture of the jejunum in a patient on long-term indomethacin therapy. *Am J Gastroenterol* 1973;59:162–9.
 16. Mc Adam B.F., Catella-Lawson E., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. *PNAS* 1999;96:272–7.
 17. Collins A.J., Du Toit J.A. Upper gastrointestinal findings and faecal occult blood in patients with rheumatic diseases taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1987;26:295–8.
 18. Holt S., Rigoglioso V., Sidhu M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1993;38:1619–23.
 19. Bjarnason I., Prouse P., Smith T. et al. Blood and protein loss via small intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987;2:711–4.
 20. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93:480–9.
 21. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. The pathogenesis and consequence of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation. *Scand J Rheum Suppl* 1987;64:55–62.
 22. Fries J.F. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J Rheum* 2000;58(Suppl 28):6–10.
 23. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1681–90.
 24. Aabakken L., Larsen S., Osnes M. Sucralfate for prevention of naproxen-induced mucosal lesions in the proximal and distal gastrointestinal tract. *Scand J Rheum* 1989;18:361–8.
 25. Aabakken L., Larsen S., Osnes M. Cimetidine tablets or suspension for the prevention of gastrointestinal mucosal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheum* 1989;18:369–75.
 26. Bjarnason I., Smethurst P., Fenn C.G. et al. Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1989;34:407–11.
 27. Bjarnason I. Experimental evidence of the benefit of misoprostol beyond the stomach in humans. *J Rheum* 1990 (Suppl 20);17:38–41.
 28. Davies G.R., Wilkie M.E., Rampton D.S. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993;38:417–25.
 29. Jenkins R.T., Rooney P.J., Hunt R.H. Increased bowel permeability to [51Cr]EDTA in controls caused by Naproxen is not prevented by cytoprotection. *Arth Rheum* 1988;31 (Suppl 1):R11.
 30. Hayllar J., Smith T., Macpherson A. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal inflammation and blood loss. Effects of sulfasalazine and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthr Rheum* 1994;37:1146–50.
 31. Chan F.K.L., Cryer B., Goldstein J.L. et al. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheum* 2010;37:167–74.

Н.А. Тювина, В.Н. Смирнова

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия

Представлен обзор литературы, посвященной биполярному аффективному расстройству (БАР). Рассматриваются вопросы диагностики, течения и лечения БАР с акцентом на поддерживающую фармакотерапию, направленную на предотвращение очередной фазы болезни и улучшение качества жизни пациента. Рассмотрены основные классы препаратов, как применяемые для профилактики рецидива БАР, так и перспективные средства, влияние которых на течение аффективной патологии только изучается.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, психофармакотерапия, классификация, поддерживающая терапия, нормотимики, антипсихотики, антидепрессанты.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина natuvina@yandex.ru

Bipolar affective disorders: the specific features of the course and maintenance pharmacotherapy

N.A. Tuvina, V.N. Smirnova

Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper reviews the literature on bipolar affective disorder (BAD). It considers the diagnosis, course, and treatment of BAD with emphasis on maintenance pharmacotherapy to prevent disease recurrence and to improve quality of life in patients. Major drug classes both used to prevent recurrent BAD and promising agents whose effect on the course of affective diseases is being just tested are viewed.

Key words: bipolar affective disorder, psychopharmacotherapy, classification, maintenance therapy, normothymics, antipsychotics, antidepressants.

Contact: Nina Arkadyevna Tuvina natuvina@yandex.ru

Диагностические критерии и границы биполярного аффективного расстройства

Термин «биполярное аффективное расстройство» (БАР) официально вошел в практику отечественных психиатров вместе с МКБ-10. В рубрике F31 МКБ-10 предлагается перечень кодов для регистрации отдельных состояний, возможных в рамках этого заболевания. Такой диагноз определяет психический статус на момент его установления, но не характеризует течение и прогноз болезни у конкретного пациента. Между тем еще Э. Крепелин выделил группу аффективных психозов, используя течение и исход как главные критерии их отличия от шизофрении и других заболеваний. В 1896 г. он предложил концепцию маниакально-депрессивного психоза (МДП), которая включала описание полярных синдромов расстройств настроения (мании и депрессии), фазного течения заболевания с чередованием обострений и ремиссий, благоприятного прогноза по сравнению с шизофренией. [1]. Э. Крепелин первым выделил периодичность возникновения схожих фаз как основной, специфический признак болезни. Однако позднее Е. Bleuler [2] отмечал, что «чем больше удастся проследить жизнь больного, тем реже удастся составить правильные серии из одних однородных приступов». Это нашло подтверждение в современных проспективных исследованиях, показавших, что на протяжении жизни больного полярность приступов, их продолжительность и периодичность могут изменяться. Примерно у 40% пациентов, которым первоначально был поставлен диагноз рекуррентной депрессии, впоследствии выявляют БАР. Другими словами, возможен «дрейф» от псевдомонополярного течения к БАР I [3–6].

В последние десятилетия все большую популярность приобретает концепция расстройств биполярного спектра, что связано как с анализом накопленного клинического материала, так и с успехами биологических исследований. Чтобы понять суть этой концепции и ее практическое значение, необходимо хотя бы кратко вспомнить историю развития взглядов на аффективные психозы. Вплоть до 60-х годов XX в. господствовали крепелиновские представления об МДП, включавшем в себя и рекуррентные депрессии, и болезни, относящиеся, по современным представлениям, к биполярному спектру. В 1957 г. К. Leonhard [7] предложил разделение аффективных психозов на монополярные и биполярные. Разграничение биполярных и монополярных аффективных психозов нашло подтверждение и развитие в ряде последующих исследований [8–10].

Следующей важной вехой было выделение в 1976 г. D.L. Dunner и соавт. [7] среди больных с депрессией группы пациентов с биполярным расстройством II типа, у которых развернутые депрессивные состояния чередовались с гипоманиями, не требовавшими госпитализации. Долгое время спорным оставалось положение циклотимии. Э. Крепелин рассматривал ее как «циклотимический темперамент, из которого вырастает маниакально-депрессивный психоз» [8], и отделял от группы аффективных психозов. Ю.В. Каннабих (1914) считал циклотимию непсихотической формой фазно протекающих заболеваний, а П.Б. Ганнушкин (1933) придерживался позиции, более близкой крепелиновской, помещая циклотимию в ряд психопатий [11]. Последующие проспективные исследования показали, что у 1/3 личностей циклотимического круга со временем демонстрируются бо-

лее длительные и выраженные гипомании, сопровождающиеся злоупотреблением наркотиками/алкоголем, нарушениями закона и все более тяжелыми и длительными депрессиями, что можно расценить как лабильно-раздражительный вариант биполярного расстройства [9, 10, 12]. Исследования семей таких больных выявили большое число личностей циклоидного круга среди их детей и других родственников [13, 14]. Н.С. Akiskal (1983) и J. Klerman (1987) включили циклотимию в биполярный спектр расстройств [1, 15, 16]. Также циклотимия была отнесена в рубрику биполярного расстройства в DSM-IV.

В настоящее время существует несколько моделей расстройств биполярного спектра. J. Klerman [17] предложил следующий вариант классификации: БАР I – чередование маний и депрессий; БАР II – чередование гипоманий и депрессий; БАР III – циклотимия; БАР IV – индуцированные антидепрессантами и аутохтонные монополярные гипомании; БАР V – депрессии у больных, чьи родственники страдают БАР; БАР VI – монополярные мании у больных, родственники которых имеют отчетливо биполярные приступы.

Классификация, предложенная Н.С. Akiskal [17]: БАР I – развернутые мании и депрессии; БАР I – депрессии с пролонгированной гипоманией; БАР II – депрессии с эпизодами гипомании; БАР II – циклотимия; БАР III – гипомания, вызванная приемом антидепрессантов; БАР III – гипомания и/или депрессия, ассоциированная с употреблением алкоголя или наркотиков; БАР IV – депрессия, ассоциированная с гипертимным темпераментом; БАР V – рекуррентные депрессии, ассоциированные с дисфорической гипоманией; БАР VI – поздняя депрессия со смешанными чертами, прогрессирующая в синдром, подобный деменции. Проверка критериев разграничения этих вариантов течения заболевания была проведена во французском национальном исследовании EPIDEP [18].

В последние годы все больше исследователей выступают в поддержку континуальной модели БАР. Например, в 5- и 10-летнем проспективных исследованиях показано, что взрослые пациенты с БАР II в 5 и 7,5% случаев со временем переходили в группу БАР I [19]. Для детей и подростков с изначально диагностированным БАР II этот показатель составляет 20–25% [20, 21]. В нидерландском исследовании NEMESIS (обследовано более 4000 взрослых пробандов ежегодно в течение 3 лет) установлено, что 7,1% лиц с подпороговыми симптомами гипомании и 1% лиц с подпороговыми депрессивными симптомами впоследствии заболели БАР [22]. До 15% гипоманий в последующих приступах приобретают структуру маниакальных состояний и тяготеют к протрагированию [23]. По данным G.V. Cassano и соавт. [24], у 60% пациентов БАР I гипомания часто встречается как самостоятельный феномен между манией и депрессией, что, по мнению авторов, также указывает на связь между разными типами расстройства.

В литературе описана и возможность перехода от монополярного к биполярному течению [3, 25]. Около 20% рекуррентных депрессий трансформируется в БАР. Самостоятельное существование маниакального униполярного расстройства считается маловероятным, а частота последующих депрессивных и смешанных эпизодов повышается с возрастом [23].

В масштабном цюрихском исследовании [26] 591 пациент (срок наблюдения – 25 лет) разработаны «жесткие»

и «мягкие» критерии гипомании, позволяющие выявить признаки БАР у обращающихся по поводу депрессивного эпизода. Жесткие критерии включают в себя приподнятое, экспансивное настроение, или раздражительность, или гиперактивность (3 из 7 диагностических симптомов гипомании), продолжающиеся минимум 1 день (вместо 4 по DSM–IV). Мягкие критерии подразумевают наличие любых симптомов гипомании. По данным этого исследования, распространенность биполярного расстройства в популяции составляет 11,5%, что значительно превышает показатели, полученные в других работах. В настоящее время в разных исследованиях продолжают уточняться диагностические критерии и границы БАР, что сказывается на данных о распространенности этой нозологии в каждом отдельном регионе.

Медико-социальное значение биполярного аффективного расстройства

Общая распространенность БАР — около 3,7–5% [6, 27]. В традиционных эпидемиологических исследованиях частота БАР I колеблется от 0,4 до 1,6%, а БАР II — от 0,5 до 1,9% [28]. В России не ведется отдельный учет случаев БАР I и БАР II, видимо из-за отсутствия этого разграничения в широко используемой для статистических исследований МКБ-10.

R. T. Joffe и соавт. [29] показали, что 50% времени в году пациенты находятся в эутичном состоянии, 41% — в состоянии депрессии и только 6% — в состоянии мании. В этом же исследовании выявлена четкая связь между болезнью и социальной дезадаптацией. БАР страдают в основном люди самого трудоспособного возраста. Качество их жизни, особенно социальное и семейное функционирование, а также возможность самореализации даже в эутичный период хуже, чем у больных с такими хроническими дезадаптирующими заболеваниями, как множественный склероз и ревматоидный артрит (J. C. Robb, 1997, цит. по [7]). Ряд авторов [30, 31] видит причины этого в «странном», импульсивном и вызывающем поведении пациентов как в период аффективных подъемов, так и в межприступный период.

Риск развития алкоголизма при БАР в 6–7 раз выше, чем в общей популяции [32], при этом у мужчин он выше в 3 раза, а у женщин — в 7 раз [33]. Взгляды на влияние алкоголя на течение БАР неоднозначны [31, 34, 35]. Возможно, БАР является фактором риска формирования зависимости от психоактивных веществ, а возможно, имеется нечто общее в этиологии и патогенезе этих заболеваний.

Есть данные, что у больных БАР и химической зависимостью наблюдаются более частые госпитализации, связанные с рецидивированием аффективной симптоматики. Для таких больных характерны более раннее начало заболевания, более частое формирование быстроциклического варианта его течения и развитие смешанных приступов [36].

Весьма часто наблюдается коморбидность БАР с соматическими заболеваниями: сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, ожирением, тиреоидной дисфункцией [37]. Особое значение этих заболеваний при БАР, вероятно, объясняется отсутствием волевых усилий и мотивации у таких пациентов для борьбы с соматическими факторами риска [38] и общим огромным показателем плохой приверженности лечению [39].

Течение и прогноз биполярного аффективного расстройства

Большинство авторов [19, 20] придерживаются мнения, что начало БАР в детском и подростковом возрасте ассоциировано с худшим прогнозом. Пик заболеваемости БАР приходится на 16–30 лет [40]. До 75% пациентов заболевают в возрасте до 18 лет [41], что напрямую связано с повышенным риском ранней половой активности [42] и суицидальных попыток, на 32% превосходящим средние популяционные показатели [43]. У пациентов с дебютом БАР в детском и подростковом возрасте часто наблюдаются следующие коморбидные заболевания: генерализованное тревожное расстройство (21%), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (11%), расстройство поведения (conduct disorder; 11%), булимия (3%), обсессивно-компульсивное расстройство (3%) [44], алкоголизм и наркомания [45]. У таких больных более низкий уровень образования, более скудные социальные навыки, ограниченный круг друзей (или их вовсе нет), они чаще испытывают внутрисемейные проблемы, трудности в отношениях с детьми и родителями [46].

БАР чаще начинается с депрессии [47]. Длительность первой интермиссии может сильно варьировать у разных больных [48], следующая фаза необязательно будет противоположного полюса.

Заболевание имеет весьма выраженные гендерные особенности. У мужчин БАР начинается раньше, чем у женщин [49], при этом первой фазой у них чаще бывает маниакальная, а у женщин — депрессивная [50, 51]. У пациентов с первой маниакальной фазой в целом отмечается худшее социальное функционирование, чем у больных с первой депрессивной фазой [52]. В течение болезни эта зависимость сохраняется: доля маниакальных эпизодов у мужчин больше, чем у женщин [53]. У женщин манифестация заболевания часто связана с менструально-генеративной функцией и периодами гормональной перестройки в организме (пубертатный, послеродовой период, климактерий) [54]. Показано, что у 20–30% женщин с БАР в течение месяца после родов развивается очередной эпизод болезни, чаще депрессивный [55, 56]. Послеродовой эпизод БАР (мании или депрессии в целом) встречается в 40–67% случаев [57].

Хотя гипоманиакальные/маниакальные эпизоды — ключевой феномен в клинической картине БАР, большую часть времени у таких пациентов наблюдается именно депрессивное состояние [4, 5]. Возможно, этим объясняется то, что БАР II чаще диагностируется у женщин [58], а БАР I — одинаково часто у женщин и мужчин. Соответственно, чем дольше клинически выраженная мания не попадает в поле зрения врача, тем дольше пациенты (чаще женщины) будут получать неправильное лечение.

Поддерживающая фармакотерапия биполярного аффективного расстройства

Предотвращение очередного приступа/рецидива БАР — основная задача поддерживающей терапии (ПТ), так как, по данным R. H. Perlis и соавт. [41], опубликовавших предварительные результаты исследования STEP-BD, только у половины пациентов с БАР, получавших адекватное лечение, удается достичь ремиссии продолжительностью свыше 2 лет, у другой половины в эти сроки развивается рецидив болезни [41].

Соблюдение режима ПТ, очевидно, является основным условием успешной профилактики. Проблеме вовлечения пациентов в долгосрочные профилактические программы посвящено много работ. Около половины пациентов не придерживаются назначенного лечения, остальные выполняют предписания врача лишь частично [59]. По другим данным [60, 61], не соблюдают режим ПТ от 12 до 64% пациентов с БАР. В более длительных исследованиях доля пациентов, нарушающих режим лечения, еще выше. Наиболее частые причины отказа от длительного лечения: увеличение массы тела, излишняя седация, плохая совместимость с оральными контрацептивами, молодой возраст и низкий уровень образования [59]. Исходя из этого дополнительными задачами и целями ПТ должны быть повышение приверженности лечению, поддержание удовлетворительного качества жизни, минимизация риска нежелательных побочных эффектов. Ниже рассмотрены основные классы психофармакологических препаратов, используемых для ПТ при БАР.

Соли лития. Соли лития применяются в психиатрии с 1949 г. и являются признанным средством лечения маниакальных состояний. Они остаются единственным надежным нормотимиком, способность которого предотвращать развитие фаз обоих полюсов доказана в многочисленных, в том числе плацебоконтролируемых, исследованиях [7, 31, 39, 48, 61–63]. С 1968 г. ведется учет применения препаратов лития во время беременности, так называемый «Lithium Baby Register». Установлено, что они не обладают значительной тератогенностью и могут назначаться в последние 6 мес беременности, а при высоком риске рецидива и в первом триместре под контролем их концентрации в плазме крови [39, 64].

О побочном действии солей лития хорошо известно. Это диспепсические расстройства, особенно в первые недели приема, тремор рук, головокружение, сонливость, ощущение усталости, мышечная слабость, жажда и полиурия, снижение функции щитовидной железы, изменения на ЭКГ. Реже наблюдаются кожные реакции, увеличение массы тела, выпадение зубов. Отмечаются также ухудшение памяти, постоянное чувство усталости, снижение жизненной энергии, инициативности. Обнаруженные изменения, как и жалобы, могут зависеть не от побочного действия препаратов лития на психические функции, а от устранения маниакальных состояний или недостаточного их эффекта в отношении депрессии [7, 39, 48]. Несмотря на это, показана эффективность препаратов лития для ПТ при БАР II [65, 66].

Отмечено, что у значительной части пациентов обнаруживается резистентность к литию [67]. Среди факторов, указывающих на вероятность неудачной профилактики препаратами лития, следующие: быстроциклический вариант течения БАР, отсутствие «светлых промежутков» (интермиссий) между аффективными приступами разных полюсов, 4–10 и более фаз до начала профилактики, преобладание числа дисфорических маний над эйфорическими, отсутствие критического отношения к болезни, тревожное расстройство в семейном или личном анамнезе, алкоголизм и/или наркомания в анамнезе, отсутствие профилактического эффекта препаратов лития у родственников пациентов [39, 67].

Давно установлена связь между концентрацией лития в плазме крови и его профилактическим действием [48]. Показано, что при содержании 0,8–1,0 ммоль/л профилактический эффект выше, чем при концентрации 0,4–0,6 ммоль/л [68]. Важно учитывать, что токсические эффек-

ты лития могут проявляться при его терапевтических или близких к ним концентрациях. В Европе рекомендованный уровень лития в крови – 0,4–0,8 ммоль/л [69]. H.S. Akiskal [70] установил эффективность и переносимость лития при концентрации 0,3–0,8 ммоль/л.

Антиконвульсанты. Первые препараты, ставшие альтернативой препаратам лития, – соли вальпроевой кислоты (вальпроаты). За более чем сорокалетнюю историю клинического применения вальпроатов в качестве нормотимиков накоплено множество данных об их действии. Спектр нормотимической активности вальпроатов близок к таковому солей лития: вальпроаты в большей степени предотвращают развитие маниакальной фазы, чем депрессивной, хотя в отдельных исследованиях [7, 39, 48, 62, 63, 71] показана их эффективность для профилактики и лечения депрессивных фаз. Имеются данные [72, 73] о том, что вальпроаты не повышают суицидальный риск у пациентов с БАР, а при алкогольной зависимости и БАР являются препаратами выбора.

Существует осторожность относительно переносимости вальпроатов и возникновения различных нежелательных побочных явлений при их применении. Пациенты с БАР в целом лучше переносят терапию вальпроатами, чем пациенты с эпилепсией [74]. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются тремор, жажда, тошнота, диарея и диспепсия. Пациенты, длительно получающие ПТ, должны быть предупреждены о возможности возникновения этих побочных явлений, которые устраняют коррекцией дозы или переводом пациента на прием препаратов с замедленным высвобождением активного вещества [75]. В недавнем исследовании [76] установлены четыре диапазона сывороточной концентрации вальпроата для ПТ БАР: нетерапевтический (<49,9 мкг/мл), низкий (50,0–74,9 мкг/мл), средний (75,0–99,9 мкг/мл) и высокий (>100,0 мкг/мл) терапевтический. Целевым уровнем считается средний и высокий терапевтический (71–125 мкг/мл).

При концентрации вальпроатов в плазме крови более 100,0 мкг/мл повышается риск таких побочных явлений, как тромбоцитопения и нейтропения [77], поэтому у всех пациентов, длительно принимающих вальпроаты, периодически исследуют их концентрацию в плазме и картину крови.

Существует ли связь между применением вальпроатов и развитием синдрома поликистозных яичников, гиперандрогемии и/или гирсутизма, овариальной дисфункции, полименореи или аменореи (с гиперандрогемией, но без других эндокринопатий), точно не установлено. Имеются данные о развитии перечисленных выше нарушений у женщин после включения вальпроатов в схему лечения как при эпилепсии, так и при БАР [41, 62, 78, 79]. По другим данным, такой связи или нет, или не сами вальпроаты, а значительное увеличение массы тела на фоне терапии обуславливает развитие нарушений в женской репродуктивной системе [80, 81].

В настоящее время имеется одна работа [82], посвященная сравнению влияния вальпроатов на мужскую половую систему у больных эпилепсией и БАР. Сравнение уровня гормонов в группах показало, что изменения, выявленные у больных эпилепсией, по-видимому, не связаны с приемом вальпроатов, так как не обнаружены у больных БАР, получавших такую же терапию. Сделан вывод, что вальпроаты не оказывают отрицательного влияния на гормональный статус у мужчин с БАР [82].

Таблица 1. *Терапевтические рекомендации для ПТ [62]*

Линия терапии	Поддерживающая терапия при БАР I	Поддерживающая терапия при БАР II
Первая	Соли лития, монотерапия ламотриджином (ограниченно эффективна для профилактики мании), вальпроаты, оланзапин, кветиапин, соли лития или вальпроаты + кветиапин, инъекции рисперидона пролонгированного действия, арипипразол (в основном для профилактики мании), добавочно зипрасидон	Соли лития, ламотриджин
Вторая	Карбамазепин, соли лития + вальпроаты, соли лития + карбамазепин, соли лития или вальпроаты + оланзапин, соли лития + рисперидон, соли лития + ламотриджин, оланзапин + флуоксетин	Вальпроаты, соли лития или вальпроаты либо атипичный антипсихотик + антидепрессант, комбинация двух следующих препаратов: соли лития, ламотриджин, вальпроаты, атипичный антипсихотик
Третья	Дополнительно: фенитоин, клозапин, ЭСТ, топирамат, ω ₃ -жирные кислоты, окскарбазепин, габапентин	Каобамазепин, атипичный антипсихотик, ЭСТ
Не рекомендованы	Добавочный прием флупентиксола, монотерапия или габапентином, или топираматом, или антидепрессантами	Габапентин

Примечание. ЭСТ – электросудорожная терапия.

Есть также убедительные данные об эффективности вальпроевой кислоты и ее производных при БАР II и быстроспиральных вариантах заболевания [83].

Другой антиконвульсант, прочно занявший место в терапии БАР, – ламотриджин. Первые сообщения о его нормотимической активности появились в 90-е годы прошлого века [84]. Последующие исследования, в том числе двойные слепые плацебоконтролируемые, показали, что он может применяться в качестве монотерапии как для лечения депрессии в рамках БАР, так и для профилактики БАР II [85].

На третьем месте после солей лития и вальпроатов по частоте использования при БАР находится карбамазепин. Давно отмечено, что этот препарат затрагивает многие медиаторные системы и с литием его роднит способность снижать метаболизм ГАМК [48]. В нашей стране карбамазепин традиционно считается эффективным нормотимиком, хотя в современных рандомизированных исследованиях показана весьма умеренная эффективность монотерапии этим препаратом [86]. Есть отдельные сообщения о том, что по эффективности поддерживающей терапии при БАР II карбамазепин превосходит препараты лития [87], тогда как при БАР I установлена максимальная эффективность комбинации солей лития с карбамазепином, затем следуют соли лития и монотерапия карбамазепином [88]. Главным недостатком карбамазепина считается способность индуцировать цитохром P450. Это приводит к ускорению метаболизма многих психотропных препаратов, широко применяемых для лечения БАР, и антидепрессантов, особенно часто используемых при БАР II, что клинически выражается в значительном снижении их эффективности.

Сравнительные исследования антисуицидальных свойств препаратов показали, что в максимальной степени они выражены у солей лития, на 2-м месте стоят вальпроаты и на последнем – карбамазепин [89].

Перспективным для дальнейших исследований профилактической активности представляется окскарбазепин. В отличие от карбамазепина он обладает существенно меньшими лекарственными взаимодействиями, не метаболизируется цитохромом P450 3A4, не индуцирует собственный метаболизм. Однако в большинстве немногочисленных ис-

следований окскарбазепина при БАР показана его эффективность только при непсихотической мании [90], данных о его влиянии на депрессивную симптоматику и профилактических возможностях крайне мало [91, 92].

Прочие антиконвульсанты (фенитоин, габапентин, тиагабин, левитирацетам) также привлекают внимание исследователей, но убедительных данных в пользу их эффективности для ПТ при БАР нет.

Механизмы действия топирамата и зонисамида позволяют предположить их возможную эффективность при длительной терапии БАР. В настоящее время опубликовано немало работ, посвященных этой проблеме [93, 94].

Таким образом, все изложенное согласуется с имеющимися в литературе рекомендациями [1, 7, 62] о том, что по определенным показаниям вальпроаты и ламотриджин могут быть альтернативой препаратам лития для монотерапии БАР. Прочие антиконвульсанты могут использоваться в качестве препаратов, дополняющих действие основного профилактического средства (табл. 1) [62].

Атипичные антипсихотики. По некоторым данным, 45% пациентов с БАР получают антипсихотики в виде монотерапии или комбинированной поддерживающей терапии [59]. Теоретически это можно обосновать тем, что не менее чем у половины больных БАР I на разных этапах заболевания возникает бредовая симптоматика (J.D. Lish, 1994, цит. по [7]). Имеются данные об использовании с профилактической целью при БАР кветиапина, оланзапина, клозапина, рисперидона, палиперидона, зипрасидона, арипипразола, азенапина (см. табл. 1, 2) [95]. Уровень доказательности их эффективности в разных исследованиях сильно отличается.

Кветиапин – один из наиболее исследованных атипичных антипсихотиков для ПТ при БАР. В ряде клинических испытаний, в том числе двойных слепых плацебоконтролируемых, подтверждена эффективность кветиапина для профилактики и лечения как маниакальных, так и депрессивных фаз в качестве единственного нормотимика или дополнительного препарата при недостаточной эффективности солей лития, производных вальпроевой кислоты и ламотриджина [96–98]. Большинство авторов полагают, что кветиапин при

Таблица 2. Эффективность психотропных средств при мании и для профилактики очередного приступа после мании [95]

Препарат	Острая мания	Смешанная мания	Предупреждение мании после мании	Предупреждение депрессии после мании
Соли лития	+++	+	+++	++
Вальпроаты	+++	++	+	++
Карбамазепин	+++	++	+	+
Ламотриджин	–	–	+	+++
Габапентин	–	–	?	?
Топирамат	–	?	?	?
Окскарбазепин	+	+	+	?
Ликарбазепин	–	–	?	?
Хлопромазин	++	+	?	?
Галоперидол	+++	++	?	?
Клозапин	+	+	?	?
Рisperидон	+++	+	+	?
Оланзапин	+++	++	+++	++
Кветиапин	+++	+	+++	+++
Зипрасидон	+++	++	?	?
Арипипразол	+++	++	+++	?
Азенапин	+++	+	?	?

аналогичной с «классическими нормотимиками» профилактической эффективности обладает более выгодным профилем переносимости и режимом приема (1 раз в сутки).

Еще одним несомненным плюсом кветиапина по сравнению с препаратами лития, производными вальпроевой кислоты и, возможно, ламотриджином является отсутствие связи между концентрацией кветиапина в плазме крови и клиническим эффектом, что позволяет подбирать необходимую дозу без дополнительных лабораторных исследований [98].

В отличие от большинства других препаратов, эффективность которых при профилактике рецидивов у пациентов с быстроциклическими вариантами БАР не изучена, доказано положительное влияние кветиапина на увеличение продолжительности ремиссии, а также «сглаживание остроты состояния» [99]. В 2002 г. Американская ассоциация психиатров признала комбинации соли лития + кветиапин или вальпроат + кветиапин средствами первой линии терапии БАР, в том числе быстроциклических вариантов [100].

Несмотря на высокую эффективность кветиапина в отношении маниакальных и гипоманиакальных симптомов, встречаются сообщения о кветиапин-индуцированной мании или гипомании, чаще возникающих во время снижения дозы препарата [101]. Этот феномен можно объяснить высокой степенью связывания серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов и относительно низкой – дофаминовых D₂-рецепторов, а также неодинаковой степенью чувствительно-

сти различных медиаторных систем к атипичным нейролептикам у разных пациентов.

Остаются неясными критерии отбора пациентов для монотерапии или комбинированной терапии кветиапином, что обуславливает необходимость дальнейших исследований препарата.

Оланзапин – атипичный антипсихотик, используемый для лечения шизофрении, острой мании и предотвращения рецидивов при БАР I. По данным ряда исследований [39, 62, 100, 102], его можно рекомендовать для ПТ при БАР, особенно для предотвращения маниакальных и смешанных состояний, учитывая возможные серьезные побочные эффекты, часто являющиеся причиной отказа от длительной ПТ.

В обобщенном исследовании купирующей и поддерживающей терапии оланзапином показано увеличение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности, альбумина и общего белка по сравнению с таковым при лечении вальпроевой кислотой. Сравнительные испытания также установили, что увеличение массы тела было значительно больше в группе терапии оланзапином по сравнению с группой леченных препаратами лития, производными вальпроевой кислоты и другими нейролептиками второго поколения [102]. Поэтому оланзапин следует с осторожностью рекомендовать пациентам, особенно женщинам, для которых масса тела и внешность имеют большое значение.

В ряде исследований показана возможность использования клозапина не только для купирования мании без риска инверсии фазы, но и для лечения депрессивного эпизода и ПТ в качестве дополнительного препарата при недостаточной эффективности ранее назначенного лечения [62, 103]. Достоинством клозапина является минимальная способность вызывать экстрапирамидные расстройства [39, 103]. Однако следует соблюдать осторожность при его назначении пациентам с сопутствующей алкогольной и/или опиоидной зависимостью, так как клозапин может спровоцировать фармакогенный психоз [103–105].

Доказана эффективность рисперидона для лечения острых аффективных приступов, особенно маниакальных и смешанных, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [62] (см. табл. 1). Исследований эффективности таблетированных форм рисперидона для ПТ при БАР практически нет. Внимание врачей и исследователей привлекли инъекционные формы рисперидона пролонгированного действия, способные повысить комплаентность при длительной ПТ [62, 106, 107].

Палиперидон – метаболит рисперидона, отличающийся отсутствием одной гидроксильной группы. По механизму действия он аналогичен рисперидону, но лучше переносится. В 2006 г. FDA одобрило палиперидон для применения при биполярном расстройстве. По некоторым данным, препарат эффективен для купирования и предотвращения острой мании или гипомании, но не депрессии [108]. Наряду с этим сообщается о маниакальных симптомах, вызванных палиперидоном, при проведении поддерживающей терапии БАР [109].

Такие атипичные антипсихотики, как арипипразол, zipрасидон, азенарпин, также включены в профилактические рекомендации по ПТ при БАР (см. табл. 1) [62, 110, 111].

Антидепрессанты. Эффективность, необходимость и безопасность применения антидепрессантов у больных с БАР продолжает обсуждаться. В рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов указано на необходимость использования комбинации СИОЗС и противоманиакальных препаратов (соли лития, вальпроаты, атипичные нейролептики) при любой тяжести депрессии с самого начала терапии [110]. Монотерапия антидепрессантами рассматривается экспертами ISBD и CANMAT [62, 112] как возможный вариант лечения особой группы пациентов, страдающих редкими гипоманиями, как правило, не приводящими к социальным или медицинским проблемам.

С введением в клиническую практику антидепрессантов было замечено, что назначение трициклических антидепрессантов может сопровождаться развитием мании или биполярного варианта течения заболевания. По данным Т.А. Wehr и соавт. [113], вероятность связи между развитием быстрых циклов у пациентов с БАР и назначением трициклических антидепрессантов составляет 20%. В большом числе исследований убедительно показаны эффективность и безопасность краткосрочной комбинированной терапии (нормотимик + антидепрессант) депрессии как при БАР I, так и при БАР II. В ряде работ [114–116], в которых исследуется возможность применения антидепрессантов в качестве стабилизаторов настроения при БАР II, отмечено, что монотерапия СИОЗС, бупропионом и венлафаксином заметно эффективнее плацебо, но и не более опасна в отношении развития расстройства противоположного полюса. Это согласуется с данными L. Altshuler и соавт. [117], показавшими существенные различия в частоте инверсии фазы для разных типов больных с БАР, что позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к терапии этого заболевания.

Появляется все больше доказательств того, что нарушениями в моноаминергической системе нельзя полностью объяснить все клинические феномены расстройств настроения и эффективность разных препаратов, применяемых для их лечения. Нарушение биологических ритмов при депрессии всегда привлекало внимание исследователей. В связи с этим особые надежды возлагаются на новый антидепрессант агомелатин, механизм действия которого объединяет нейротрофические и моноаминергические взаимодействия.

Заключение

Данные свидетельствуют о том, что границы БАР до сих пор не определены, учитывая множество переходных форм от рекуррентной депрессии к БАР. Возникает вопрос о правомерности выделения БАР в отдельную группу расстройств. Однако с решением этих вопросов тесно связана проблема адекватной терапии маниакальных и депрессивных фаз разной степени выраженности и продолжительности и последующей профилактики повторных приступов практически непрогнозируемой полярности. Использование для ПТ препаратов различных фармакологических групп и их многочисленных комбинаций нередко приводит к неоднозначным результатам, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angst J., Marners A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Dis* 2001;67:3–19.
2. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. М.: Издательство независимой психиатрической ассоциации, 1993;542 с.
3. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P. et al. Switching from UnipolarX to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114–23.
4. Judd L.L., Akiskal H.S., Schlettler P.J. et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261–9.
5. Judd L.L., Akiskal H.S., Schlettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530.
6. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Dis* 1998;50(2–3):143–51.
7. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2008;384 с.
8. Akiskal H. S. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Dis* 2001;62:17–31.
9. Akiskal, H.S., Downs, J., Jordan, P. et al. Affective disorders in the referred children and younger siblings of manic-depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:996–1003.
10. Akiskal H.S., Khani M.K., Scott-Strauss A. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1979;2:527–54.
11. Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнамов Н.Г. и др. Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;509-10.
12. Levitt A.J., Joffe R.T., Ennis J. et al. The prevalence of cyclothymia in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51:335–9.
13. Gershon F.S., Hamovit J., Guroff J.J. et al. A family study of schizoaffective, bipolar I bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1157–67.
14. Richards R., Kinney D.K., Lunde I. et al.

- Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives and control subjects. *J Abnorm Psychol* 1988;97:281–8.
15. Akiskal H.S. The Prevalent Clinical Spectrum of Bipolar Disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(Suppl 11):24S–14S.
 16. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the 3soft-II bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(1):68–73.
 17. Akiskal H.S., Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:517–34.
 18. Akiskal H.S., Akiskal K.K., Lancrenon S., Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II 1/2. *J Affect Dis* 2006;96(3):207–13.
 19. Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: Personality and outcome in two clinical samples. *Austral New Zealand J Psychiatry* 2004;38:433–8.
 20. Birmaher B., Axelson D., Goldstein B. et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: The Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166:795–804.
 21. Birmaher B., Axelson D., Strober M. et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:175–83.
 22. Reeger E.J., Krabbendam L., De Graaf R. et al. A prospective study of the transition rates of subthreshold (hypo)mania and depression in the general population. *Psychol Med* 2006;36:619–27.
 23. Краснов В.Н. Расстройства аффективно-го спектра. М.: Практическая медицина, 2011;432 с.
 24. Cassano G.B., Akiskal H.S., Savino M. et al. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Dis* 1992;26:127–40.
 25. Alloy V.L., Urosjevic S., Abramson L.Y. et al. Progression along the Bipolar Spectrum: A Longitudinal Study of Predictors of Conversion from Bipolar Spectrum Conditions to Bipolar I and II Disorders. *J Abnorm Psychol* 2012;121(1):16–27.
 26. Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharm* 2003;13:S43–S50.
 27. Judd L.L., Akiskal H.S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Dis* 2003;73:123–31.
 28. Ажигитов Р.Г., Яковлев А.Ю. К вопросу о диагностике расстройств биполярного спектра. *Обзор психиатр и мед психол* 2011;1:41–5.
 29. Joffe R.T., MacQueen G.M., Marriott M. et al. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Dis* 2004;6:62–6.
 30. Marneros A., Akiskal H.S. *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007;299 p.
 31. Vieta E., Colom F. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006;225 p.
 32. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A. et al. Lifetime cooccurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(4):313–21.
 33. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):883–9.
 34. Kilbourne A.M., Cornelius J.R., Han X. et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Dis* 2004;6:368–73.
 35. Merikangas K.R., Akiskal H.S., Angst J. et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–52.
 36. Swann A.C., Dougherty D.M., Pazzaglia P. et al. Impulsivity: A Link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Dis* 2004;6:204–12.
 37. Kilbourne A.M., Brar J.S., Drayer R.A. et al. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics* 2007;48:412–7.
 38. Frank E., Kupfer D.J., Thase M.E. et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(9):996–1004.
 39. Akiskal H.S., Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient*. New York: John Wiley & Sons, 2006;399 p.
 40. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241–51.
 41. Perlis R.H., Miyahara S., Marangell L.B. et al. STEP-BD Investigators. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1,000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55(9):875–81.
 42. Giller B., Tillman R., Bolhofner K. et al. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(10):1125–33.
 43. Goldstein T.R., Birmaher B., Axelson D. et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Dis* 2005;7(6):525–35.
 44. Kutcher S., Robertson H.A., Bird D. Premorbid functioning in adolescent onset bipolar I disorder: a preliminary report from an ongoing study. *J Affect Dis* 1998;51(2):137–44.
 45. Leibenluft E. Pediatric bipolar disorder comes of age. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(10):1122–4.
 46. Schenkel L.S., West A.E., Harral E.M. et al. Parent-child interactions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychol* 2008;64(4):422–37.
 47. Kemp D.E., Muzina D.J., McIntyre R.S. et al. Bipolar depression: treat-based insights to guide patient care. *Dial clin neurosci* 2008;10(2):181–92.
 48. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988; 264 с.
 49. Arnold L.M. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr. Clin N Am* 2003; 26(3):595–620.
 50. Kawa I., Carter J.D., Joyce P.R. et al. Gender differences in bipolar disorder: age at onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Dis* 2005;7(2):119–25.
 51. Nivoli A.M., Pacchiarotti I., Rosa A.R. et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Dis* 2011;133(3):443–9.
 52. Romans S.E., McPherson H.M. The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Dis* 1992;25(4):221–8.
 53. Miguel L., Roncero C., LChpez-Ortiz C., Casas M. Epidemiological and diagnostic axis I gender differences in dual diagnosis patients. *Adicciones* 2011;23(2):165–72.
 54. Тювина Н.А. Психические нарушения у женщин в период климактерия. М.: Крон-пресс, 1996;237 с.
 55. Payne J.L., Roy P.S., Murphy-Eberenz K. et al. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J Affect Dis* 2007;99:221–9.
 56. Sharma V., Burt V.K., Ritchie H.L. Bipolar II postpartum depression: detection, diagnosis and treatment. *Am J Psychiatr* 2009;166(11):1217–21.
 57. Marangell L.B. Current issues: women and bipolar disorder. *Dialog Clin Neurosci* 2008;10(2):229–38.
 58. Grunze H. The clinical side of bipolar disorders. *Pharmacopsychiatry* 2011;44(Suppl 1):S43–S48.
 59. Sajatovic M., Valenstein M., Blow F.C. et al. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Dis* 2006;8:231–2.
 60. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M. et al. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:87–91.
 61. Baldessarini R., Henk H., Sklar A. et al. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 2008;59:1175–83.
 62. Yatham L., Kennedy S.H., OXDonovan C. et al. 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 2009. *Bipolar Dis* 2009;11:225–55.
 63. Goodwin G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17:149–73.
 64. Yacobi S., Ornoy A. Is Lithium Real Teratogen? What Can We Conclude from the Prospective Versus Retrospective Studies? A Review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45(2):95–106.
 65. Tondo L., Baldessarini R.J., Floris G. Long term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in type I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl 41):181–90.
 66. Peselow E.D., Dunner D.L., Fieve R.R., Laitin A. Lithium prophylaxis of depression in

- unipolar, bipolar II, and cyclothymic patients. *Am J Psychiatry* 1982;139:747–52.
67. Baldessarini R.J., Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:187–90.
68. Gelenberg A.J., Kane J.M., Keller M.B. et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989;321(22):1489–93.
69. Birch N.J., Grof P., Hullin R.P. et al. Lithium prophylaxis: Proposed guidelines for good clinical practice. *Lithium* 1993;4:225–30.
70. Akiskal H.S. Affective disorders. In: *Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. R. Berkow (ed.). 14th ed. Rathaway, N.J., Merck, Sharp and Dohme Research Laboratories 1999;1525–44.
71. Macritchie K.A., Geddes J.R., Scott J. et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003196.
72. Redden L., Pritchett Y., Robieson W. et al. Suicidality and divalproex sodium: analysis of controlled studies in multiple indications. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10(1):1.
73. Hammer B.A., Brady K.T. Valproate treatment of alcohol withdrawal and mania. *Am J Psychiatry* 1996;153(9):1232.
74. De Vane C.L. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl 2):25–42.
75. Horne R.L., Cunanan C. Safety and efficacy of switching psychiatric patients from a delayed-release to an extended-release formulation of divalproex sodium. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(2):176–81.
76. Keck P.E., Meinhold J.M., Prihoda T.J. et al. Relation of serum valproate and lithium concentrations to efficacy and tolerability in maintenance therapy for bipolar disorder. Accepted for publication by «Psychiatry in Clinical Practice», 2005.
77. Bowden C.L. Valproate. *Bipolar Dis* 2003;5:189–202.
78. Bauer J., Jarre A., Klingmüller D., Elger C.E. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41:163–7.
79. Duncan S. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: A review. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 3):60–5.
80. IsojKrvi J.I.T., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J. et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *New Engl J Med* 1993;329:1383–8.
81. OXDonovan C., Kusumakar V., Graves G.R., Bird D.C. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:322–30.
82. Aldemir E., Akdeniz F., Altay A.B. et al. Valproate-Associated Reproductive Hormone Abnormalities: Do Bipolar Men have the Same Risk as Epileptic Men? *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23(4):223–8.
83. Jacobsen F.M. Low-dose valproate: A new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993;54:229–34.
84. Fatemi S.H., Rapport D.J., Calabrese J.R., Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:522–7.
85. Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L. et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841.
86. Dardennes R., Even C., Bange F., Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;166:378–81.
87. Greil W., Kleindienst N., Erazo N., Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:455–60.
88. Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R. et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470–8.
89. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Dis* 2003;73, 223–8.
90. Emrich H.M., Dose M., von Zerssen D. In: H.M. Emrich, T. Okuma, A.A. Müller. Action of Sodium-Valproate and of Oxcarbazepine in Patients with Affective Disorders. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984;45–55.
91. Grunze H., Walden J. Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Dis* 2002;72(Suppl 1):15–21.
92. Hellewell J.S. Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: A review of efficacy and tolerability. *J Affect Dis* 2002;72(Suppl 1):23–34.
93. Grunze H.C., Normann C., Langosch J. et al. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2001;62:464–8.
94. Kanba S., Yagi G., Kamijima K. et al. The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:707–15.
95. Vieta E., Sanchez-Moreno J. Acute and long-term treatment of mania. *Dialog Clin Neurosci* 2008;10(2):165–79.
96. Young A., McElroy S., Olausson B. et al. Quetiapine monotherapy up to 52 weeks in patients with bipolar depression: continuation phase data from EMBOLDEN I & II. 21st ENCP Conference; Barcelona, Spain, 2008.
97. Suppes T., Vieta E., Liu S. et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166:476–88.
98. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr, Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351–60.
99. Vieta E., Parramon G., Padrell E. et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Dis* 2002;4(5):335–40.
100. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision) *Am J Psychiatry* 2002;159(Suppl 4):1–50.
101. Pacchiarotti I., Manfredi G., Kotzalidis G.D. et al. Quetiapine-induced mania (letter). *Aust NZ J Psychiatry* 2003;37:626.
102. Narasimhan M., Bruce T.O., Masand P. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(5):579–87.
103. Данилов Д.С. Применение клозапина при лечении шизофрении. М.; Воковуз-нецк: ОАО «Органика», 2010;48 с.
104. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапия острых состояний и неврологических нарушений в клинике алкоголизма (проблемы и ошибки). М.: Анахарсис, 2011;44 с.
105. Сиволап Ю.П. Психопатология опиоидной зависимости. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004;47 с.
106. Macfadden W., Alphs L., Haskins J.T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Dis* 2009;11:827–39.
107. Vieta E., Nieto E., Autet A. et al. A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:219–24.
108. Vieta E., Nuamah I., Lim P. et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Dis* 2010;12:230–43.
109. Hsieh C., Liou Y. Manic symptoms induced by paliperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:202–4.
110. Goodwin G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):346–88.
111. Malhi G.S., Adams D., Lampe L. et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scand* 2009;119:27–46.
112. Fountoulakis K.N., Vieta E., Sanchez-Moreno J. et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Dis* 2005;86:1–10.
113. Wehr T.A., Sack D.A., Rosenthal N.E., Cowdry R.W. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179–84.
114. Parker G., Tully L., Olley A., Hadzi-Pavlovic D. SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study. *J Affect Dis* 2006;92:205–14.
115. Aaronson S., Zuzarte E., Sklar J., Sklar M. Lamotrigine monotherapy with and without bupropion in the treatment of bipolar II depression [Abstract NR3-111]. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association, D.C.: American Psychiatric Association, 2008.
116. Amsterdam J.D., Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:171–81.
117. Altshuler L., Suppes T., Black D.O. et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163:313–5.