

Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве

Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обновленный алгоритм терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве. Актуальность этой работы обусловлена не только высокой распространенностью и мощным дезадаптирующим влиянием заболевания, но также появлением новых лекарственных препаратов и формированием новых подходов к терапии. Прежде всего это касается ограничения использования антидепрессантов при лечении депрессии в рамках биполярного расстройства и расширения применения антипсихотиков второго поколения.

Алгоритм основан на анализе данных литературы с учетом последних доказательных исследований, метаанализов и экспертных мнений. Выбор лекарственных средств для проведения тех или иных этапов терапии определяется степенью доказательности имеющихся о них данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, биполярная депрессия, антипсихотики второго поколения, нормотимики, антидепрессанты

КОНТАКТЫ: Костюкова Елена Григорьевна, ekostukova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 36–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.97.57.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Algorithm for Biological Therapy of Depression in Bipolar Affective Disorder

E.G. Kostyukova, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The article presents an updated algorithm for the treatment of depression in bipolar affective disorder. The relevance of this work is due not only to the high prevalence and powerful maladaptive effect of the disease, but also to the emergence of new drugs and the formation of new approaches to therapy. First of all, this concerns limiting the use of antidepressants in the treatment of depression in bipolar disorder and expanding the use of second-generation antipsychotics.

The algorithm is based on the analysis of literature data, taking into account the latest evidence-based studies and meta-analyses and expert opinions. The choice of medicines for various stages of therapy is determined by the degree of evidence available about them.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, bipolar depression, second-generation antipsychotics, mood stabilisers, antidepressants

CONTACTS: Kostyukova Elena, ekostukova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

Mosolov Sergey, profmosolov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

CITATION: Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Algorithm for Biological Therapy of Depression in Bipolar Affective Disorder // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]*. – 2020. – No. 4. – P. 36–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.97.57.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Категории доказательности

Уровни достоверности доказательств

1. Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2. Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3. Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4. Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай – контроль».
5. Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Уровни убедительности рекомендаций

- A. Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
- B. Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
- C. Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Введение

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является хроническим дезадаптирующим заболеванием, которое поражает более 1 % населения в мире [1–5]. Его течение характеризуется чередованием аффективных эпизодов разного полюса (депрессий, маний, смешанных состояний) и разной степени тяжести с отчетливыми ремиссиями, в период которых пациенты чаще всего полностью сохраняют социальную адаптацию. Аффективные фазы занимают не менее половины жизни больных БАР, при этом депрессии доминируют в структуре заболевания как по частоте, так и по продолжительности [6]. У больных с БАР I симптомы депрессии наблюдаются в 3–4 раза чаще, чем симптомы мании [7, 8], а у пациентов с БАР II – в 39 раз чаще, чем симптомы гипомании [7, 9]. При БАР пациенты в 3 раза больше времени проводят в депрессии, чем в мании или в гипомании [10, 11].

Биполярная депрессия (БД), по данным Всемирной Организации Здравоохранения, вызывает по-

терю большего числа лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life year – DALY), чем все формы рака или неврологические расстройства, включая эпилепсию и болезнь Альцгеймера [12]. БД вызывает тяжелые страдания у пациентов, приводит к утрате трудоспособности, формированию множества коморбидных заболеваний, развитию когнитивного дефицита и снижению качества жизни [13]. При БД крайне высок риск суицида. Среди пациентов с БД 25–50 % имели по крайней мере одну суицидальную попытку [14], а 8–19 % погибли в результате суицида [15]. Более чем две трети суицидальных попыток при БАР происходит в период депрессивной фазы [15].

Общие замечания

Возможности лекарственной терапии БД весьма ограничены. Число исследований в этой области минимально по сравнению с исследованиями по купированию маниакальных состояний или рекуррентной депрессии. Несмотря на широкое применение нормотимиков и антидепрессантов только четыре терапевтические опции имеют за рубежом разрешение к медицинскому применению при БД: кветиапин, луразидон, кариразин и комбинация оланзапина с флуоксетином. В России разрешены к медицинскому применению только три из них, поскольку кариразин при лечении БАР в нашей стране пока не зарегистрирован. Вопросы терапии депрессии в рамках БАР II изучены меньше, чем при БАР I [17].

Традиционно для лечения БД на протяжении нескольких десятилетий применялись антидепрессанты (АД), несмотря на то что данные об их эффективности при БАР весьма ограничены, так как во всех клинических исследованиях новых АД диагноз БАР обычно являлся одним из критериев исключения [18].

На протяжении последних 20 лет вопрос о целесообразности использования АД при БД вызывал серьезные разногласия специалистов, большинство из которых утверждали, что АД потенциально приносят больше вреда пациентам с БАР, чем пользы в связи с их сомнительной эффективностью при БД, способностью увеличивать суицидальный риск, провоцировать инверсию фазы и формирование быстроциклического течения (БД) [19]. Несмотря на авторитетные мнения многих экспертов и клинические рекомендации, призывающие к сокращению использования АД при БАР и ограничению их места только теми случаями, когда другие терапевтические методы оказались неэффективными, практикующие врачи продолжают их широкое использование, назначая АД уже на первых этапах терапии БД в комбинации с нормотимиком или в виде монотерапии [20]. До настоящего времени АД остаются классом препаратов, наиболее часто назначаемых больным с БД [21]. Однако все последние зарубежные клинические рекомендации, основанные на результатах доказательных исследований, ограничивают использование АД при БД только теми случаями, когда иная терапия оказалась неэффективной [22, 23].

Целью терапии БД является достижение ремиссии с полным восстановлением социального функционирования. При оценке выраженности симптоматики с использованием психометрических шкал ремиссия определяется суммарным баллом по шкале Гамильтона [24] для оценки депрессивной симптоматики, не превышающим 7, а по шкале Монтгомери – Асберг [25] он должен быть ниже 10.

В задачи терапии БД входит:

- максимально быстрое купирование симптомов депрессии;
- предотвращение суицидальных попыток;
- предотвращение инверсии фазы (развития маниакальной симптоматики).

План терапии БД строится на основании анализа клинического статуса пациента, данных анамнеза и доминантной полярности течения заболевания.

При решении вопроса о стационарном или амбулаторном лечении важно учитывать:

- тяжесть состояния;
- суицидальный риск;
- наличие или отсутствие психотической симптоматики;
- анамнестические данные;
- условия микросоциальной среды и степень участия близких в терапевтическом процессе.

Стационарирование обязательно при наличии суицидального риска и/или психотической симптоматики.

При лечении БД выбор препарата рекомендовано осуществлять с учетом преобладающей полярности аффекта в течении заболевания, тяжести состояния и клинического варианта депрессии, наличия или отсутствия смешанных черт, эффективности того или иного препарата при купировании предшествующих депрессий, а также риска инверсии фазы.

В случае если пациент уже принимает с профилактической целью нормотимическую терапию, купирование депрессии проводится на фоне принимаемого нормотимика.

Если пациент не получает профилактическую терапию, выбор нормотимиков-антиконвульсантов при купировании депрессивной фазы следует проводить с учетом обязательного последующего профилактического этапа терапии. В случае преобладания в течении заболевания маниакальных фаз предпочтение рекомендовано отдавать #вальпроату натрия, а при преобладании депрессий – #ламотриджину¹ (при назначении с профилактической целью #ламотриджина у пациентов с БАР I следует принимать во внимание, что его способность предотвращать развитие маниакальной фазы не доказана) [26–30]. Доказательная база для #карбамазепина хуже [31–33], его применение при БД оправдано только, если пациент уже принимает данный препарат в качестве профилактической терапии [22, 23].

При использовании комбинации антиконвульсантов необходимо учитывать лекарственные взаимодействия на уровне ферментов печени. Так, вальпроат натрия повышает сывороточную концент-

рацию ламотриджина, поэтому рекомендовано корректировать дозировки последнего и использовать более медленную титрацию. Карбамазепин ускоряет клиренс, снижает концентрацию вальпроата натрия в крови и потенцирует токсическое воздействие на печень, в связи с чем эта комбинация является нежелательной [31, 34].

Всем пациентам с БД легкой или умеренной тяжести на фоне фармакотерапии рекомендуется проведение когнитивно-поведенческой и других видов психотерапии [35–37]. При легких депрессиях такой коррекции терапии часто бывает достаточно для достижения эффекта. Важнейшим фактором достижения успеха при ведении больных с легкой и умеренной депрессией является также быстрая нормализация нарушений сна, которая может достигаться благодаря применению основного препарата, назначенного для купирования депрессии, в случае если он обладает достаточным седативным эффектом, либо в результате присоединения гипнотиков.

Во всех случаях при лечении БД рекомендовано избегать назначения АД, особенно трициклических (ТЦА), и антипсихотиков первого поколения (АПП) [38–40]. В отдельных клинических случаях возможно назначение АПП, однако в связи с предрасположенностью больных БАР, особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов предпочтительнее использовать АВП [22, 23, 31, 34].

В случае необходимости назначения АД рекомендуется использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) как препараты первого выбора [41–44]. Присоединение АД к нормотимической терапии может быть обоснованным при депрессии в рамках БАР I и БАР II у пациентов с положительным эффектом терапии АД в анамнезе. При наличии в структуре депрессии смешанных черт (три и более маниакальных симптомов из следующего списка): 1) приподнятое или экспансивное настроение; 2) завышенная самооценка или напыщенность; 3) повышенная разговорчивость или речь с напором; 4) полет идей или скачки мыслей; 5) увеличение энергии или целенаправленной активности; 6) рискованное поведение; 7) снижение потребности во сне) или инверсии фазы в анамнезе при применении АД их присоединение противопоказано. Монотерапии АД следует избегать в связи с высоким риском инверсии фазы, усиления фазообразования и утяжеления течения заболевания в целом [38–40, 44]. При назначении АД необходимо тщательно отслеживать появление признаков гипомании/мании или психомоторного возбуждения. При их появлении АД необходимо отменить. Прием АД в комбинации с нормотимиком может продолжаться до 6–12 недель после купирования острой депрессивной симптоматики в случае сохраняющихся резидуальных симптомов в целях достижения устойчивой ремиссии у тех пациентов, у которых в анамнезе не было БЦ или непосредственно предшествовавшего настоящей депрессии маниакального эпизода. В случае если в анамнезе имели место БЦ или настоящему эпизоду депрессии непосредственно предшествовало

¹ # – показание не зарегистрировано (назначения офф-лейбл).

Комментарии к алгоритму

Лечение БД при БАР I без психотической симптоматики

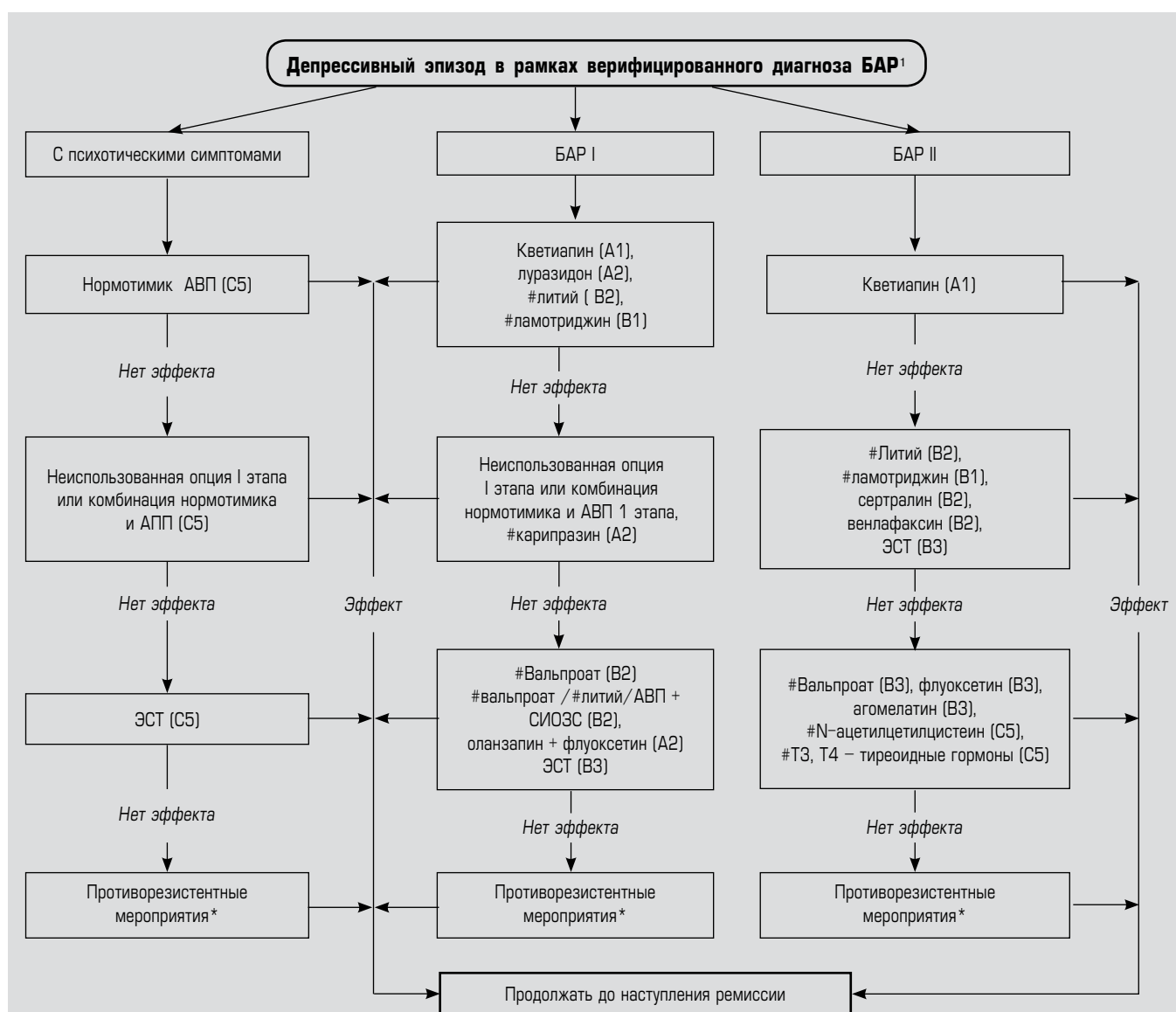
На первом этапе лечения БД при БАР I без психотической симптоматики показано назначение одной из перечисленных ниже терапевтических опций:

- кветиапин [45–47];
- луразидон [48–49];
- #карбонат лития [50–52 и др.];
- #ламотриджин [53–55].

При неэффективности препаратов первого выбора рекомендуется назначение одного из неиспользованных вариантов терапии этого этапа или комбинация нормотимика с АВП первого выбора, или #карипразина [45, 54–59].

маниакальное состояние, после купирования депрессивной симптоматики АД должны отменяться как можно раньше, уже со второй недели после достижения клинической ремиссии. При всех обстоятельствах желательно проводить постепенное снижение дозы (25–33 % каждые 2–4 дня). В случае рецидива депрессии в период снижения дозы или сразу после отмены АД рекомендуется возобновление схемы купирующей терапии [22, 23, 26, 32, 33, 44].

В представленном ниже алгоритме терапии (см. рисунок) лекарственные препараты и нефармакогенные методы лечения распределяются по этапам терапии в зависимости от уровня доказательности данных по их клинической эффективности и безопасности.



исунок. Алгоритм терапии депрессии с психотическими симптомами

¹ Если пациент уже принимает с профилактической целью нормотимик, терапия депрессии проводится на фоне принимаемого нормотимика.

* #Карбамазепин, светотерапия, #левотироксин, #N-ацетилцистеин, ТМС, #эйкозопентаеновая кислота (С5) и другие методы, используемые при резистентном к терапии эпизоде рекуррентной депрессии [70].

При неэффективности терапии второго этапа рекомендовано назначение одной из нижеперечисленных терапевтических схем:

- #вальпроат натрия [56];
- комбинация #вальпроата натрия с АД из группы СИОЗС [60];
- комбинация #карбоната лития с АД из группы СИОЗС [60];
- комбинация #АВП с АД из группы СИОЗС [60];
- комбинация оланзапина с флуоксетином [61, 62];
- электросудорожная терапия (ЭСТ) [63].

В случае неэффективности трех курсов терапии, адекватных по длительности и дозировкам использованных препаратов, депрессию следует определять как резистентную. Для преодоления резистентности можно использовать транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) на область левой или правой дорсолатеральной коры [64], светотерапию [65], или добавлять в схему следующие препараты:

- #карбамазепин [45];
- #эйкозапентаеновая кислота [66–68];
- #левотироксин [69];
- #N-ацетилцистеин [70];
- СИОЗС/ОИМАО [41–43];
- другие методы, используемые при резистентном к терапии эпизоде рекуррентной депрессии [70].

Лечение тяжелой БД при БАР I с психотическими чертами

На первом этапе терапии тяжелой БД при БАР I с психотическими чертами рекомендовано назначение комбинации нормотимика с АВП [22, 23, 31–33 и др.].

При неэффективности препаратов первого выбора возможно назначение неиспользованных опций первого этапа терапии или комбинация нормотимика с АПП [22, 31].

При недостаточной эффективности фармакотерапии рекомендовано применение ЭСТ [31, 34, 71 и др.]. Если курс ЭСТ не привел к купированию симптоматики, могут быть использованы методы преодоления резистентности, указанные выше.

Лечение БД при БАР II без психотической симптоматики

На первом этапе лечения БД при БАР II без психотической симптоматики рекомендовано назначение кветиапина [39, 47, 72–78].

При его неэффективности возможно использование одной из следующих терапевтических опций:

- #карбонат лития [79–81];
- #ламотриджин [80–82];
- ЭСТ [63];
- сертралин [83];
- венлафаксин [84, 85].

В случае неэффективности терапии первого и второго этапов можно использовать:

- #вальпроат натрия [56, 86–91];

- флуоксетин [92–94];
- аугментацию агомелатином [95–97], #N-ацетилцистеином [98] или #тиреоидными гормонами [99];
- другие методы, используемые при резистентном к терапии эпизоде рекуррентной депрессии [70].

Лечение тяжелой БД при БАР II с психотическими чертами

На первом этапе терапии тяжелой БД при БАР II с психотическими чертами рекомендовано назначение комбинации нормотимика с АВП [22, 23, 31–33, 34 и др.].

Пациентам, у которых перечисленные выше терапевтические мероприятия оказались неэффективными, для купирования симптоматики и достижения ремиссии рекомендовано назначение неиспользованных опций первого выбора или комбинация нормотимика с АПП [22, 31]. В отдельных клинических случаях при неэффективности АВП возможно назначение АПП, однако в связи с предрасположенностью больных с БАР, особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов [100] предпочтение следует отдавать АВП. При неэффективности двух курсов фармакотерапии адекватных по длительности и уровню применяемых дозировок препаратов рекомендуется применение ЭСТ [22, 23, 31, 34].

При недостаточной эффективности вышеперечисленных методов возможно использование любых перечисленных выше опций для купирования БД [34].

Распространенные ошибки

• Необоснованная отмена нормотимика при развитии рецидива и необходимости его купирования в случае, когда срок для оценки эффективности назначенного нормотимика не истек и/или не достигнута его оптимальная профилактическая доза. Внезапное прекращение профилактической терапии нормотимиками может привести к ухудшению течения и прогноза заболевания: формированию БЦ, развитию смешанных состояний, увеличению тяжести обострений и суицидальной активности, терапевтической резистентности.

- Назначение монотерапии АД.
- Необоснованное длительное использование АД после купирования депрессивной фазы и в период профилактической терапии.

• Использование ТЦА (за исключением случаев терапевтической резистентности).

• Использование АПП (за исключением случаев наличия психотической симптоматики или психомоторного возбуждения и резистентности или непереносимости АВП), ввиду большой уязвимости больных БАР для неврологических побочных эффектов, низкой комплаентности и возможного депрессогенного эффекта такой терапии.

Заключение

Настоящий алгоритм основан на тщательном анализе литературы, включающем самые последние исследования, метаанализы и мнения экспертов. Заметим, что вопросы терапии БД остаются мало-разработанными. По ряду вопросов эксперты не достигают консенсуса. Подходы к терапии БД постоянно пересматриваются по мере получения новых данных исследований и внедрения в практику новых препаратов с доказанной эффективностью при этих состояниях. Очевидно, что в последние годы подходы к терапии БД радикально меняются. Прежде всего это связано с ограничением использования АД из-за с их способности вызывать инверсию фазы. Значительный прогресс в области терапии БД могут обеспечить АВП, которые не только оказывают антидепрессивное действие при БД, но и, в отличие от

АД, не вызывают инверсию фазы. Они также имеют преимущество перед нормотимиками, обладая антипсихотическим эффектом, часто востребованным при лечении БД при присоединении психотических симптомов, и становятся альтернативой АПП, так как их применение, в отличие от АПП, не связано с высоким риском депрессогенного действия и развития экстрапирамидной симптоматики. В нашей стране их арсенал постепенно расширяется. Наряду с уже традиционно применяемым при лечении БД кветиапином в России разрешен луразидон.

Очевидно, что использование современных подходов к терапии БД, основанных на результатах доказательных исследований, позволит не только наиболее эффективно купировать депрессивные состояния в рамках БАР, но и обеспечит снижение частоты его рецидивов и повышение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // *Acta Psychiatr Scand.* – 1989. – Vol. 79. – P. 136–147.
- Wittchen H.U., Essau C.A., von Zerssen D., Krieg J.C., Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1992. – Vol. 241. – P. 247–258.
- Hirschfeld R.M.A., Calabrese J.R., Weissman M. et al. Lifetime prevalence of bipolar I and II disorders in the United States [abstract] // Presented at the 155th American Psychiatric Association Annual Meeting. – May 18–23, 2002, Philadelphia, PA, USA.
- Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // *Arch Gen Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 18–19.
- Grande I., Berk M., Birmaher B. et al. Bipolar disorder // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 1561–1572.
- Judd L.L., Akiskal H.S. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder // *Curr Psychiatry Rep.* – 2003. – Vol. 5, No. 6. – P. 417–418.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59 (6). – P. 530–537.
- Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S. et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64 (6). – P. 680–690.
- Judd L.L., Schettler P.J., Akiskal H.S. et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 127–137.
- Novis F., Cirillo P., Da Silva R.A. et al. The progression of 102 Brazilian patients with bipolar disorder: outcome of first 12 months of prospective follow-up // *Trends Psychiatry Psychother.* – 2014. – Vol. 36. – P. 16–22.
- Baldessarini R.J., Salvatore P., Khalsa H.-M.K. et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients // *Bipolar Disord.* – 2010. – Vol. 12. – P. 264–270.
- 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. – Vol. 68 (3). – P. 241–251.
- Post R.M. Treatment of bipolar depression // *Psychiatr Clin North Am.* – 2016. – Vol. 39. – P. 11–33.
- Hawton K., Sutton L., Haw C. et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 693–704.
- Latalova K., Kamaradova D., Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review // *Psychiatry Danub.* – 2014. – Vol. 26. – P. 108–114.
- Isomets E.T., Henriksson M.M., Aro H.M. et al. Suicide in bipolar disorder in Finland // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1020–1024.
- Beyer J.L. The use of antidepressants in bipolar depression // *Handb Exp Pharmacol.* – 2019. – Vol. 250. – P. 415–442.
- Möller H.J., Grunze H., Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2006. – Vol. 256. – P. 1–16.
- Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? // *Curr Opin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 23. – P. 19–24.
- Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // *Acta Psychiatr Scand.* – 1989. – Vol. 79. – P. 136–147.
- Wittchen H.U., Essau C.A., von Zerssen D., Krieg J.C., Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1992. – Vol. 241. – P. 247–258.
- Hirschfeld R.M.A., Calabrese J.R., Weissman M. et al. Lifetime prevalence of bipolar I and II disorders in the United States [abstract] // Presented at the 155th American Psychiatric Association Annual Meeting. – May 18–23, 2002, Philadelphia, PA, USA.
- Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // *Arch Gen Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 18–19.
- Grande I., Berk M., Birmaher B. et al. Bipolar disorder // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 1561–1572.
- Judd L.L., Akiskal H.S. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder // *Curr Psychiatry Rep.* – 2003. – Vol. 5, No. 6. – P. 417–418.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59 (6). – P. 530–537.
- Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S. et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64 (6). – P. 680–690.
- Judd L.L., Schettler P.J., Akiskal H.S. et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 127–137.
- Novis F., Cirillo P., Da Silva R.A. et al. The progression of 102 Brazilian patients with bipolar disorder: outcome of first 12 months of prospective follow-up // *Trends Psychiatry Psychother.* – 2014. – Vol. 36. – P. 16–22.
- Baldessarini R.J., Salvatore P., Khalsa H.-M.K. et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients // *Bipolar Disord.* – 2010. – Vol. 12. – P. 264–270.
- 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. – Vol. 68 (3). – P. 241–251.
- Post R.M. Treatment of bipolar depression // *Psychiatr Clin North Am.* – 2016. – Vol. 39. – P. 11–33.
- Hawton K., Sutton L., Haw C. et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 693–704.
- Latalova K., Kamaradova D., Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review // *Psychiatry Danub.* – 2014. – Vol. 26. – P. 108–114.
- Isomets E.T., Henriksson M.M., Aro H.M. et al. Suicide in bipolar disorder in Finland // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1020–1024.
- Beyer J.L. The use of antidepressants in bipolar depression // *Handb Exp Pharmacol.* – 2019. – Vol. 250. – P. 415–442.
- Möller H.J., Grunze H., Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2006. – Vol. 256. – P. 1–16.
- Fountoulakis K.N. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? // *Curr Opin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 23. – P. 19–24.

20. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E. 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. – Vol. 171. – P. 1067–1073.
21. Gitlin M.J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy // *Int J Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 6. – P. 25.
22. Yatham L., Kennedy S., Parikh S. 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 Disorders*. – 2018. – P. 1–74.
23. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Möller H.J. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – No. 11. – P. 81–109.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology // Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
25. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134 (4). – P. 382–389. – DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
26. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – P. 4–9.
27. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–529.
28. Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M., Perugi G., Vieta E., Young A.H. et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 122. – P. 1–9.
29. Davis L.L., Bartolucci A., Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 85, No. 3. – P. 259–660.
30. Calabrese P. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – No. 60. – P. 79–88.
31. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 15.
32. Ballenger J.C. The clinical use of carbamazepine in affective disorders // *J Clin Psychiatry*. – 1988. – No. 49. – P. 13–21.
33. Post R.M. et al. Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness // *Depress Anxiety*. – 1997. – No. 5. – P. 175–189.
34. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное аффективное расстройство // Национальное руководство. Психиатрия / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: Геотар Медиа. – 2018. – С. 704–799.
35. Miskowiak K.W., Carvalho A.F., Vieta E., Kessing L.V. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1541–1561.
36. Yatham L.N., Mackala S., Basivireddy J., et al. Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomized, open-label, pilot study // *Lancet Psychiatry*. – 2017. No. 4. – P. 208–217.
37. Reinares M., Sanchez-Moreno J., Fountoulakis K.N. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 156. – P. 46–55.
38. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E. 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. – Vol. 171. – P. 1067–1073.
39. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 163–174.
40. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *Br J Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164. – P. 549–545.
41. Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S. et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline // *Br J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189. – P. 124–131.
42. Himmelhoch J.M., Fuchs C.Z., Symons B.J. A double-blind-study of tricyclic antidepressant treatment of major anergic depression // *J Nerv Ment Dis*. – 1982. – Vol. 170. – P. 628–634.
43. Himmelhoch J.M., Thase M.E., Mallinger A.G., Houck P. Tricyclic antidepressant versus imipramine in anergic bipolar depression // *Am J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148. – P. 910–916.
44. Gijsman H.J. et al. Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials // *Am J Psychiatry*. – 2004. – No. 161. – P. 1537–1547.
45. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47. – P. 43–52.
20. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E. 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. – Vol. 171. – P. 1067–1073.
21. Gitlin M.J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy // *Int J Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 6. – P. 25.
22. Yatham L., Kennedy S., Parikh S. 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 Disorders*. – 2018. – P. 1–74.
23. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M., Bowden C., Licht R.W., Möller H.J. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2010. – No. 11. – P. 81–109.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology // Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
25. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134 (4). – P. 382–389. – DOI: 10.1192/bjp.134.4.382
26. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – P. 4–9.
27. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Докладная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–529.
28. Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M., Perugi G., Vieta E., Young A.H. et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 122. – P. 1–9.
29. Davis L.L., Bartolucci A., Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 85, No. 3. – P. 259–660.
30. Calabrese P. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – No. 60. – P. 79–88.
31. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolar affective disorder: diagnosis and therapy / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 15.
32. Ballenger J.C. The clinical use of carbamazepine in affective disorders // *J Clin Psychiatry*. – 1988. – No. 49. – P. 13–21.
33. Post R.M. et al. Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness // *Depress Anxiety*. – 1997. – No. 5. – P. 175–189.
34. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Bipolar affective disorder // Национальное руководство. Психиатрия / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: Геотар Медиа. – 2018. – С. 704–799.
35. Miskowiak K.W., Carvalho A.F., Vieta E., Kessing L.V. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1541–1561.
36. Yatham L.N., Mackala S., Basivireddy J., et al. Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomized, open-label, pilot study // *Lancet Psychiatry*. – 2017. No. 4. – P. 208–217.
37. Reinares M., Sanchez-Moreno J., Fountoulakis K.N. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 156. – P. 46–55.
38. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E. 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. – Vol. 171. – P. 1067–1073.
39. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 163–174.
40. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *Br J Psychiatry*. – 1994. – Vol. 164. – P. 549–545.
41. Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S. et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline // *Br J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189. – P. 124–131.
42. Himmelhoch J.M., Fuchs C.Z., Symons B.J. A double-blind-study of tricyclic antidepressant treatment of major anergic depression // *J Nerv Ment Dis*. – 1982. – Vol. 170. – P. 628–634.
43. Himmelhoch J.M., Thase M.E., Mallinger A.G., Houck P. Tricyclic antidepressant versus imipramine in anergic bipolar depression // *Am J Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148. – P. 910–916.
44. Gijsman H.J. et al. Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials // *Am J Psychiatry*. – 2004. – No. 161. – P. 1537–1547.
45. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47. – P. 43–52.

46. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin S.D. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *BMC Psychiatry*. – 2012. – Vol. 12. – P. 160.
47. Datto C, Pottorf W.J., Feeley L., LaPorte S., Liss C. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression // *Ann Gen Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15. – P. 9.
48. Loebel A., Cucchiari J., Silva R. et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171. – P. 169–177.
49. Pikalov A., Tohen M., Tsai J., Loebel A. Efficacy of lurasidone in bipolar depression: pooled results of two adjunctive studies with lithium or valproate // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – P. 178.
50. Srisurapanont M., Yatham L.N., Zis A.P. Treatment of acute bipolar depression: A review of the literature // *Can J Psychiatry*. – 1995. – No. 40. – P. 533–544.
51. Donnelly E.F., Goodwin F.K., Waldman I.N., Murphy D.L. Prediction of antidepressant responses to lithium // *Am J Psychiatry*. – 1978. – Vol. 135. – P. 552–556.
52. Baron M., Gershon E.S., Rudy V., Jonas W.Z., Buchsbaum M. Lithium-carbonate response in depression – prediction by unipolar bipolar illness, average-evoked response, catechol-o-methyl transferase, and family history // *Arch Gen Psychiatry*. – 1975. – Vol. 32. – P. 1107–1111.
53. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47. – P. 43–52.
54. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – P. 4–9.
55. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 79–88.
56. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 124. – P. 228–234.
57. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173. – P. 271–281.
58. Yatham L.N., Vieta E., Durgam S. et al. Efficacy of Cariprazine in Bipolar Depression: Post Hoc Band-Pass Analyses of 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. – Atlanta, Georgia: American Psychiatric Association Annual Meeting, 2016.
59. Earley W., Burgess M., Rekada L. et al. Cariprazine in treatment of bipolar disorder. Double blind, placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – No. 176. – P. 439–448.
60. McGirr A., Vohringer P.A., Ghaemi S.N., Lam R.W., Yatham L.N. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3. – P. 1138–1146.
61. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1079–1088.
62. Brown E.B., McElroy S.L., Keck P.E. Jr. et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P. 1025–1033.
63. Schoeyen H.K., Kessler U., Andreassen O.A. et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment // *Am J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172. – P. 41–51.
64. McGirr A., Karmani S., Arsappa R. et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15. – P. 85–86.
65. Tseng P.T., Chen Y.W., Tu K.Y. et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: a meta-analytic study // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016. – Vol. 26. – P. 1037–1047.
66. Sarris J., Mischoulon D., Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73. – P. 81–86.
67. Grosso G., Pajak A., Marventano S. et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – P. e96905.
68. Rosenblat J.D., Kakar R., Berk M., et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – P. 89–101.
69. Bauer M., Berman S., Stamm T. et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study // *Mol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21. – P. 229–236.
46. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin S.D. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *BMC Psychiatry*. – 2012. – Vol. 12. – P. 160.
47. Datto C, Pottorf W.J., Feeley L., LaPorte S., Liss C. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression // *Ann Gen Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15. – P. 9.
48. Loebel A., Cucchiari J., Silva R. et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171. – P. 169–177.
49. Pikalov A., Tohen M., Tsai J., Loebel A. Efficacy of lurasidone in bipolar depression: pooled results of two adjunctive studies with lithium or valproate // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – P. 178.
50. Srisurapanont M., Yatham L.N., Zis A.P. Treatment of acute bipolar depression: A review of the literature // *Can J Psychiatry*. – 1995. – No. 40. – P. 533–544.
51. Donnelly E.F., Goodwin F.K., Waldman I.N., Murphy D.L. Prediction of antidepressant responses to lithium // *Am J Psychiatry*. – 1978. – Vol. 135. – P. 552–556.
52. Baron M., Gershon E.S., Rudy V., Jonas W.Z., Buchsbaum M. Lithium-carbonate response in depression – prediction by unipolar bipolar illness, average-evoked response, catechol-o-methyl transferase, and family history // *Arch Gen Psychiatry*. – 1975. – Vol. 32. – P. 1107–1111.
53. Selle V., Schalkwijk S., Vázquez G.H., Baldessarini R.J. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47. – P. 43–52.
54. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – P. 4–9.
55. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 79–88.
56. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 124. – P. 228–234.
57. Durgam S., Earley W., Lipschitz A. et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression // *Am J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173. – P. 271–281.
58. Yatham L.N., Vieta E., Durgam S. et al. Efficacy of Cariprazine in Bipolar Depression: Post Hoc Band-Pass Analyses of 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. – Atlanta, Georgia: American Psychiatric Association Annual Meeting, 2016.
59. Earley W., Burgess M., Rekada L. et al. Cariprazine in treatment of bipolar disorder. Double blind, placebo-controlled phase 3 study // *Am J Psychiatry*. – 2019. – No. 176. – P. 439–448.
60. McGirr A., Vohringer P.A., Ghaemi S.N., Lam R.W., Yatham L.N. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3. – P. 1138–1146.
61. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1079–1088.
62. Brown E.B., McElroy S.L., Keck P.E. Jr. et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – P. 1025–1033.
63. Schoeyen H.K., Kessler U., Andreassen O.A. et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment // *Am J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172. – P. 41–51.
64. McGirr A., Karmani S., Arsappa R. et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15. – P. 85–86.
65. Tseng P.T., Chen Y.W., Tu K.Y. et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: a meta-analytic study // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016. – Vol. 26. – P. 1037–1047.
66. Sarris J., Mischoulon D., Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73. – P. 81–86.
67. Grosso G., Pajak A., Marventano S. et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – P. e96905.
68. Rosenblat J.D., Kakar R., Berk M., et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – P. 89–101.
69. Bauer M., Berman S., Stamm T. et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study // *Mol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21. – P. 229–236.

70. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством в Национальном руководстве Психиатрия / под ред. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. / Геотар-Медиа, 2-е издание переработанное // 2018, с. 654–703.
71. Мосолов С.Н., Мошевитин С.Ю. Применение электросудорожной терапии для обрыва континуального течения терапевтически резистентных аффективного и шизоаффективного психозов // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1990. – № 4. – С. 121–125.
72. Young A.H., Calabrese J.R., Gustafsson U. et al. Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies // *Int J Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 1. – P. 10.
73. Calabrese J.R., Keck P.E., 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. – Vol. 162. – P. 1351–1360.
74. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression – A double-blind, placebo-controlled study (The BOLDER II study) // *J Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 600–609.
75. Suppes T., Datto C., Minkwitz M., Nordenhem A., Walker C., Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 121. – P. 106–115.
76. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EM-BOLDEN I) // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 150–162.
77. Jeong J.H., Bahk W.M., Woo Y.S. et al. Efficacy of quetiapine in patients with bipolar I and II depression: a multicenter, prospective, open-label, observational study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 197–204.
78. Ahn Y.M., Nam J.Y., Culver J.L., Marsh W.K., Bonner J.C., Ketter T.A. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression // *Ann Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 23. – P. 17–24.
79. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler 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. – Vol. 60. – P. 261–269.
80. Suppes T., Marangell L.B., Bernstein I.H. et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 111. – P. 334–343.
81. Amsterdam J.D., Lorenzo-Luaces L., Soeller I., Li S.G., Mao J.J., DeRubeis R.J. Short-term venlafaxine vs. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate // *Br J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 208. – P. 359–365.
82. Calabrese J.R., Huffman R.F., White R.L. et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10. – P. 323–333.
83. Altshuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L. et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: A randomized double-blind comparison // *Am J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 173. – P. 266–276.
84. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode // *J Clin Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 414–417.
85. Amsterdam J.D., Garcia-Espana F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression // *J Affect Disord.* – 2000. – Vol. 59. – P. 225–229.
86. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1013–1024.
87. Sachs G.S. A 25-year-old woman with bipolar disorder // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 454–462.
88. Muzina D.J., Gao K., Kemp D.E. et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72. – P. 813–819.
89. Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C., MacQueen G.M., Marriott M., Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 124–26.
90. Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression // *J Affect Disord.* – 2001. – Vol. 67. – P. 207–212.
91. Wang P.W., Nowakowska C., Chandler R.A., et al. Divalproex extended-release in acute bipolar II depression // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 124. – P. 170–173.
92. Amsterdam J.D., Shults J., Brunswick D.J., Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression – low manic switch rate // *Bipolar Disord.* – 2004. – Vol. 6. – P. 75–81.
93. Amsterdam J.D., Garcia-Espana F., Fawcett J. et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode // *J Clin Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 435–440.
94. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 792–800.
70. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lechenie bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroistvom v Natsional'nom rukovodstve Psikiatriya / pod red. Aleksandrovskii Yu.A., Neznanov N.G. / Geotar-Media, 2-e izdanie pererabotannoe // 2018, – S. 654–703.
71. Mosolov S.N., Moshchevitin S.Yu. Primenenie elektrosudorozhnoi terapii dlya obryva kontinual'nogo techeniya terapevicheski rezistentnykh affektivnogo i shizoaffektivnogo psikhozov // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 1990. – № 4. – S. 121–125.
72. Young A.H., Calabrese J.R., Gustafsson U. et al. Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies // *Int J Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 1. – P. 10.
73. Calabrese J.R., Keck P.E., 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. – Vol. 162. – P. 1351–1360.
74. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression – A double-blind, placebo-controlled study (The BOLDER II study) // *J Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 600–609.
75. Suppes T., Datto C., Minkwitz M., Nordenhem A., Walker C., Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 121. – P. 106–115.
76. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EM-BOLDEN I) // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 150–162.
77. Jeong J.H., Bahk W.M., Woo Y.S. et al. Efficacy of quetiapine in patients with bipolar I and II depression: a multicenter, prospective, open-label, observational study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 197–204.
78. Ahn Y.M., Nam J.Y., Culver J.L., Marsh W.K., Bonner J.C., Ketter T.A. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression // *Ann Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 23. – P. 17–24.
79. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler 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. – Vol. 60. – P. 261–269.
80. Suppes T., Marangell L.B., Bernstein I.H. et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 111. – P. 334–343.
81. Amsterdam J.D., Lorenzo-Luaces L., Soeller I., Li S.G., Mao J.J., DeRubeis R.J. Short-term venlafaxine vs. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate // *Br J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 208. – P. 359–365.
82. Calabrese J.R., Huffman R.F., White R.L. et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10. – P. 323–333.
83. Altshuler L.L., Sugar C.A., McElroy S.L. et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: A randomized double-blind comparison // *Am J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 173. – P. 266–276.
84. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode // *J Clin Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 414–417.
85. Amsterdam J.D., Garcia-Espana F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression // *J Affect Disord.* – 2000. – Vol. 59. – P. 225–229.
86. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1013–1024.
87. Sachs G.S. A 25-year-old woman with bipolar disorder // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 454–462.
88. Muzina D.J., Gao K., Kemp D.E. et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2011. – Vol. 72. – P. 813–819.
89. Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C., MacQueen G.M., Marriott M., Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 124–26.
90. Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M., Ketter T.A. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression // *J Affect Disord.* – 2001. – Vol. 67. – P. 207–212.
91. Wang P.W., Nowakowska C., Chandler R.A., et al. Divalproex extended-release in acute bipolar II depression // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 124. – P. 170–173.
92. Amsterdam J.D., Shults J., Brunswick D.J., Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression – low manic switch rate // *Bipolar Disord.* – 2004. – Vol. 6. – P. 75–81.
93. Amsterdam J.D., Garcia-Espana F., Fawcett J. et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode // *J Clin Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 435–440.
94. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 792–800.

95. Fornaro M., McCarthy M.J., De Berardis D. et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 243–251.
96. Зими́на С.В., Костю́кова Е.Г., Мосолов С.Н. Дневная динамика восприятия времени при заторможенной и тревожной депрессии у больных биполярным расстройством II типа // *Журн. психиатрии и неврологии им. С.С. Корсакова* 2016, Том 116, выпуск 12, с. 34–38.
97. Мосолов С.Н., Костю́кова Е.Г., Ушкалова А.В. Варианты фармакотерапии депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства типа II // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015, Том 115, №1 (вып. 2), с. 23–30.
98. Magalhaes P.V., Dean O.M., Bush A.I. et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: A subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 129. – P. 317–320.
99. Stamm T.J., Lewitzka U., Sauer C. et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 162–168.
100. Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1981, Sep. – Vol. 64, No. 3. – P. 226–237.
95. Fornaro M., McCarthy M.J., De Berardis D. et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 243–251.
96. Zimina S.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Dnevnyaya dinamika vospriyatiya vremeni pri zatormozhennoi i trevozhnoi depressii u bol'nykh bipolyarnym rasstroistvom II tipa // *Zhurn. psikiatrii i nevrologii im. S.S. Korsakova.* – 2016. – Tom 116. – Vypusk 12. – S. 34–38.
97. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ushkalova A.V. Varianty farmakoterapii depressivnoi fazy bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva tipa II // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2015. – Tom 115. – №1 (vyp. 2). – S. 23–30.
98. Magalhaes P.V., Dean O.M., Bush A.I. et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: A subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 129. – P. 317–320.
99. Stamm T.J., Lewitzka U., Sauer C. et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 162–168.
100. Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1981, Sep. – Vol. 64, No. 3. – P. 226–237.