

Антиконвульсанты в терапии биполярного аффективного расстройства

А.В. Ушкалова¹, Е.А. Ушкалова²

¹Клиника «Душевное здоровье», Москва, Россия

²Кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Статья представляет собой обзор литературы в отношении применения антиконвульсантов при биполярном аффективном расстройстве. Рассмотрены спектр активности препаратов данной группы, их эффективность при купировании маниакальных и депрессивных фаз, профилактической терапии, переносимость и основные побочные эффекты, безопасность при длительном применении, а также в период беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, антиконвульсанты, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин

КОНТАКТ: annaushk@yandex.ru

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – хроническое эндогенное психическое заболевание, характеризующееся наличием депрессивных, маниакальных или смешанных состояний (фаз), разделенных периодами нормального настроения (эутимии). БАР часто приводит к инвалидизации и ассоциировано с высокой смертностью вследствие суицида и соматической коморбидности [1, 2], а также с высокими экономическими затратами [3]. У пациентов молодого и среднего возраста (15–44 года) БАР в качестве причины инвалидности занимает седьмое место среди всех заболеваний [4].

Течение БАР зависит от полярности первого эпизода и доминирования депрессивных или маниакальных фаз на протяжении заболевания [5–7]. Первый эпизод депрессии и преобладание депрессивных фаз ассоциируются с более тяжелым течением и снижением терапевтического ответа [8, 9]. Предикторами неблагоприятного прогноза также являются смешанные эпизоды и быстрая цикличность [10, 11], которые могут возникать спонтанно, но часто являются следствием применения антидепрессантов [12, 13].

Ущерб от биполярных депрессий (БД) превышает таковой от маний. По данным Всемирной организации здравоохранения, БД вызывает потерю большего числа лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life year – DALY), чем все формы рака или неврологические расстройства, включая эпилепсию и болезнь Альцгеймера [14]. Ухудшение качества жизни, связанное со здоровьем (HRQOL), коррелирует с количеством лет заболевания и числом депрессивных эпизодов [15], а нарушение психосоциального функционирования – с числом эпизодов депрессии, включая субсиндромальные формы [16]. Риск суицида на протяжении жизни у больных с БД является одним из самых высоких среди всех больных психиатрическими заболеваниями и значительно превышает таковой у пациентов с рекуррентной депрессией [17].

Прогноз заболевания и качество жизни пациентов с БАР зависят от своевременности диагностики и назначения адекватной терапии [18–22], что представляется сложными задачами для практикующих врачей во всем мире [9, 21–25].

Одной из основных групп лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения БАР, являются нормотимики. Препараты этой группы эффективны при острой мании и депрессии, они предотвращают инверсию фазы и оказывают профилактическое действие в отношении рецидива заболевания. Наряду с солями лития в качестве нормотимиков применяют ЛС из группы антиконвульсантов [20]. В клинических исследованиях изучались различные противосудорожные препараты, однако имеющиеся доказательные данные позволяют включать в рекомендации по терапии БАР только вальпроат, ламотриджин и карбамазепин [26–31]. Эти препараты различаются между собой по спектру нормотимической активности, степени изученности, эффективности при применении в разные фазы БАР и безопасности, что следует учитывать при их назначении конкретному больному [12, 18, 32, 33].

Острый эпизод мании

Во всех современных руководствах по лечению БАР в качестве лечения первой линии рекомендует применять монотерапию нормотимиками и атипичными антипсихотиками [8, 27–31, 34, 35].

Карбамазепин был предложен для лечения БАР еще в 1971 г. [36]. Его эффективность при остром эпизоде мании и депрессии была впервые показана в небольшом плацебо-контролируемом исследовании с участием 9 пациентов с маниакальной и 13 – с депрессивной фазой БАР I [37]. Частичный или полный ответ на терапию карбамазепином наблюдался у 7 из 9 пациентов с манией и у 5 из 13 пациентов с депрессией.

Впоследствии было проведено еще несколько исследований препарата у больных с маниакальной фазой БАР. Однако все исследования страдали существенными методологическими недостатками: небольшое число участников, отсутствие параллельных групп и применение сопутствующей терапии, способной существенно повлиять на полученные результаты. Только в 2004–2005 гг. были проведены два рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследования с идентичным дизай-

ном, позволившие продемонстрировать эффективность при мании монотерапии лекарственной формы карбамазепина с медленным высвобождением действующего вещества в суточной дозе 800 мг [38, 39]. В общей сложности в эти исследования было включено 443 пациента, однако завершили их лишь 240 участников, в том числе 58 % в группе карбамазепина и 50 % в группе плацебо ($p = 0,087$) [15]. Основной причиной выбывания пациентов, получавших карбамазепин, были побочные эффекты (10,8 % по сравнению с 5,5 % в группе плацебо). В целом побочные эффекты наблюдались у 90 % пациентов, принимавших карбамазепин. Неэффективность оказалась причиной выбывания из исследования 10 % пациентов в группе карбамазепина и 22 % в группе плацебо ($p < 0,001$). В конце исследования улучшение при оценке по шкале Янга составило 4,8 балла в группе карбамазепина по сравнению с 2,3 баллами в группе плацебо ($p < 0,05$). В группе активного препарата доля респондеров также оказалась существенно выше, чем в группе плацебо (41,5 % против 22,4 %).

Таким образом, результаты проведенных исследований и мета-анализа [40] показали, что эффективность карбамазепина при остром эпизоде мании превышает эффективность плацебо, однако доказательства, полученные в адекватных исследованиях, касаются преимущественно лекарственной формы с замедленным высвобождением вещества.

Сравнительная эффективность карбамазепина с другими препаратами изучена плохо.

В двух небольших исследованиях (общее число участников 59), включенных в систематический обзор К. Macritchie et al., карбамазепин при лечении острой мании проявлял одинаковую эффективность с вальпроевой кислотой [41]. Сравнительная эффективность карбамазепина с литием остается неясной, однако он может быть эффективен у пациентов, не ответивших на терапию литием или вальпроатом [42, 43].

Применение вальпроата в средней дозе 2400 мг/сут в первом пилотном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 36 пациентов с острым эпизодом мании, не ответивших на лечение литием или с непереносимостью лития, приводило к редукции суммарного балла по шкале Янга на 54 % по сравнению с 5 % в группе плацебо ($p = 0,003$) и улучшению общего психического функционирования больных [44]. Во втором большом ($n = 179$) двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами вальпроат сравнивался с литием [45]. Значительное улучшение (не менее чем на 50 % по шкале Янга) наблюдалось у 87 % из 68 пациентов, получавших вальпроат, 49 % из 35, получавших литий, и у 25 % из 73, получавших плацебо. Таким образом, вальпроат показал себя эффективным препаратом для лечения острой мании у пациентов, как отвечающих, так и не отвечающих на терапию литием. Благоприятные результаты были получены и в других исследованиях [46]. Эффективность вальпроата при острой мании подтверждена мета-анализами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [41, 47]. Согласно их результатам, вальпроат по эф-

фективности у больных с маниакальной фазой БАР не отличается от лития, а по частоте отмены – от плацебо. Антиманиакальный эффект вальпроата имеет линейную зависимость от его концентрации в сыворотке крови [48].

Ламотриджин в виде монотерапии изучался у пациентов с острой манией в пяти предрегистрационных исследованиях и ни в одном из них не превосходил по эффективности плацебо [49].

Согласно результатам систематического обзора РКИ, антиманиакальный эффект не является общим для всех нормотимиков и характерен только для лития, карбамазепина и вальпроата [50]. Ламотриджин, габапентин и топирамат неэффективны при острой мании, а данные для оксакарбазепина противоречивы.

Острый эпизод депрессии

Успешное лечение БД играет важную роль в улучшении отдаленных исходов БАР и функциональной реабилитации пациентов [51], однако оптимальная фармакотерапия острого эпизода БД продолжает оставаться предметом дискуссий [9, 24, 52–54]. В рекомендациях разных стран предпочтение отдается различным препаратам, однако во всех рекомендациях применение ламотриджина в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами рассматривается в качестве терапии первой линии (табл. 1). Карбамазепин включен только в рекомендации WFSBP и ICG, где он считается препаратом второго и третьего выбора соответственно. Отношение к вальпроату в современных рекомендациях по лечению острой фазы БД неоднозначное (см. табл. 1).

Карбамазепин не изучался у больных с острой фазой БД в двойных слепых РКИ, однако, согласно объединенным данным четырех небольших контролируемых и восьми открытых исследований, ответ на лечение этим препаратом наблюдается у 56 % пациентов [57]. Для подтверждения антидепрессивного эффекта карбамазепина при БД необходимо проведение хорошо спланированных плацебо-контролируемых исследований.

Доказательная база для вальпроата при БД также весьма скудна. Заключение о его эффективности и хорошей переносимости в острой фазе БД базируется на результатах мета-анализа четырех РКИ с общим числом участников 142 [9, 58].

Антидепрессивная активность ламотриджина была продемонстрирована в мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 195 пациентов с умеренной депрессией в рамках БАР I [59]. Она подтвердилась и в крупном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 200 пациентов с БАР I и II [60]. Препарат превосходил по эффективности плацебо во всех изученных дозах (100–400 мг/сут), при этом лучший терапевтический ответ отмечался у пациентов с БАР I. В регрессионном мета-анализе индивидуальных данных 1072 участников пяти РКИ эффективность ламотриджина была продемонстрирована при тяжелой депрессии (суммарный балл по HDRS > 24) [60].

Таблица 1. Клинические рекомендации по терапии эпизода биполярной депрессии

Рекомендации	WFSBP	CANMAT/ISBD	ВАР	ICG	NICE	Каталонские рекомендации	Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БАР (проект)
Ссылка	Grunze H. et al. [29]	Yatham L.N. et al. [31]	Goodwin G.M. et al. [28]	Kasper S. et al. [55]	NICE [56]	Vieira E. et al. [30]	Мосолов С.Н. с соавт. [27]
Препараты первого выбора	КВЕ ОЛЗ ОФК ЛИМТ + ЛИТ	ЛИТ ЛИМТ КВЕ ЛИТ + ВПТ ЛИТ/ВПТ/ОЛЗ + СИОЗС ЛИТ/ВПТ + БПН БАР II: КВЕ	Умеренная БД: КВЕ ЛИМТ ЛИТ ВПТ СИОЗС или другой АД (не ТЦА) + ЛИТ/ВП Тяжелая БД: ЭСТ	БАР I: ЛИТ ЛИМТ КВЕ 3-я линия: ВТТ, КМЗ, АД (ФЛУ, СЕР, БПН), + МДФ + ПМП + ЭЭК БАР II: КВЕ 3-я линия: Монотерапия АД	НМТ + СИОЗС ЛИТ/АК + КВЕ + ЛМТ с ПС: + АА (ОЛЗ, КВЕ, РСП)	КВЕ ЛИМТ	АМТ (В), ВПТ (В) ЛИТ (С), КМЗ (С) КВЕ (А) ОФК (А) Тяжелая БД: НМТ+СИОЗС ОФК (В) КВЕ (А) Тяжелая с ПС: НМТ + СИОЗС + КВЕ НМТ + ОФК
Препараты второго выбора	ЛИТ КМЗ ЛИМТ ЛИТ/ВПТ + АД АА ЭСТ	КВЕ + СИОЗС ВПТ ЛУР ЛИТ/ВПТ + ЛИМТ ЛИТ/ВПТ + ЛУР + МДФ БАР I: ЛИТ ЛИМТ ВПТ БАР II: ЛИТ/ВПТ + АД АА + АД ЛИТ + ВПТ	+ ТЦА ЭСТ	БАР I: ОЛЗ ОФК +ЛИМТ КВЕ 3-я линия: ВТТ, КМЗ, АД (ФЛУ, СЕР, БПН), + МДФ + ПМП + ЭЭК БАР II: КВЕ 3-я линия: Монотерапия АД	+ ЛМТ + КВЕ + ОЛЗ + ЛИТ Переклечение с СИОЗС на МТЗ, ВЛФ	ФЛУ ЛИТ ОЛЗ	Комбинация НМТ НМТ + СИОЗС Тяжелая с ПС: Замена КВЕ или ОФК на другой АА
Не рекомендуемые	Монотерапия АД	ГБП АРП ЗИП + ЗИП + ЛЕВ		АРП	ВПТ КМЗ ЛИМТ ГБП Монотерапия АД	ИММ	Монотерапия АД

Примечания.

ВАР (British Association for Psychopharmacology) – Британская ассоциация психофармакологи; CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) + ISBD (International Society for Bipolar Disorders) – Канадская сеть по лечению расстройств настроения и тревоги + Международное общество полярных расстройств; ICG (International Consensus Group on the Evidence-based Pharmacologic Treatment of Bipolar I and II Depression) – Международная консенсусная группа подказательной фармакотерапии депрессии при БАР I и БАР II; NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) – Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании; WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) – Всемирная федерация обществ биологической психиатрии.
 + – дополнительно: АА – атипичный антипсихотик, АД – антидепрессант, АК – антиконвульсант, АРП – арипипразол, БПН – бупропион, ВЛФ – венлафаксин, ВПТ – вальпроат, ГБП – габапентин, ДВП – дивалпрокс, ЗИП – зипразидон, ИММ – имипрамин, КВЕ – кветалин, КМЗ – карбамазепин, ЛМТ – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ЛИТ – литий, ЛУР – луразидон, МТЗ – миртазапин, МДФ – модафинил, НМТ – нормотимик, ОЛЗ – оланзапин, ОФК – комбинация оланзапина и флуоксетина, ПМП – прамипексол, РСП – рисперидон, ПС – психотические симптомы, СЕР – сертралин, СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклический антидепрессант, ФЛУ – флуоксетин, ЭСТ – электросудорожная терапия, ЭЭК – этил-эйкозепентаеновая кислота.

Сравнительный анализ данных крупных двойных слепых РКИ показал, что ламотриджин уступает по эффективности кветиапину и комбинации оланзапина с флуоксетином, но превосходит их по переносимости [61]. В мета-анализе показано, что соотношение риск/польза у ламотриджина при остром эпизоде БД существенно лучше, чем у карбамазепина и вальпроата [62].

Авторы другого мета-анализа пришли к заключению, что на основании имеющихся доказательных данных об эффективности и переносимости для лечения острого эпизода БД среди антиконвульсантов в качестве препаратов выбора могут быть рекомендованы только ламотриджин и вальпроат [63]. Имеющиеся доказательные данные указывают на то, что ламотриджин наиболее эффективен при остром эпизоде депрессии при применении в дозе выше 200 мг/сут [60, 64].

Весьма эффективной комбинацией при остром депрессивном эпизоде является комбинация лития с ламотриджином [65].

Смешанные эпизоды

Эффективность фармакотерапии при смешанных эпизодах изучена плохо. Во многих клинических исследованиях группа пациентов со смешанными эпизодами отдельно не выделялась, поэтому в большинстве современных руководств рекомендации по лечению смешанных эпизодов отсутствуют [66].

У пациентов со смешанным эпизодом с преобладанием маниакальной симптоматики в качестве препаратов выбора обычно рассматриваются атипичные антипсихотики, особенно кветиапин, при необходимости к ним можно добавить вальпроат, а затем литий или карбамазепин. Однако на основании симптоматического улучшения нельзя ни отвергнуть, ни поддержать применение у этих пациентов любого препарата с антиманиакальной активностью [67]. Есть данные, что при мании с элементами смешанности вальпроат более эффективен, чем литий [68]. При смешанных эпизодах с преобладанием депрессии предпочтение рекомендуется отдавать ламотриджину [69].

Поддерживающая терапия

Риск развития рецидива после первого эпизода БАР составляет 95 % [70], поэтому после купирования острого состояния рекомендуется проведение длительной поддерживающей терапии (табл. 2). Ее целью является профилактика развития рецидива, устранение субсиндромальных симптомов и улучшение социального и профессионального функционирования пациентов [32, 71].

Карбамазепин традиционно рассматривался в качестве препарата второго выбора у пациентов, не отвечающих на терапию литием. Его преимущество перед плацебо было продемонстрировано в небольшом исследовании с участием 32 пациентов (60 % против 22,2 % в группе плацебо) [73]. В нескольких сравнительных исследованиях с литием не наблюдалось достоверной разницы между препаратами сравнения, однако прослеживалась тенденция к большей эффек-

тивности лития [74]. В других исследованиях не удалось показать преимущество карбамазепина перед плацебо [29]. Большинство исследований карбамазепина имели существенные ограничения – небольшой объем выборки (максимально 60 пациентов) и короткий период наблюдения (максимально 2,5 года) [74].

Ограниченность числа исследований карбамазепина в качестве средства поддерживающей терапии не позволила сформулировать заключение о его эффективности в нескольких мета-анализах [75–77].

Для оценки преобладающего (антиманиакального или антидепрессивного) эффекта у определенного препарата при его применении с профилактической целью Porovic et al. был предложен индекс полярности [57]. Он рассчитывается как соотношение NNT (Number Needed to Treat – число пациентов, которое необходимо пролечить для достижения одного случая излечения) для профилактики депрессии и мании. Если значение индекса полярности больше единицы, это указывает на преобладание у препарата антиманиакального эффекта, меньше единицы – антидепрессивного эффекта. Однако рассчитать этот индекс для карбамазепина не удалось вследствие отсутствия длительных плацебо-контролируемых исследований [57].

Таким образом, эффективность карбамазепина в качестве препарата поддерживающей терапии при БАР изучена хуже, чем при острых эпизодах мании, а соотношение польза/риск при его длительном применении остается неизвестным. Уровень доказательности эффективности карбамазепина в профилактике эпизодов мании и депрессии оценивается как F (табл. 3). Ограниченные данные позволяют предположить, что он более эффективно предупреждает рецидивы мании, чем эпизоды депрессии [20, 78], однако для определения его индекса полярности необходимо проведение дальнейших исследований [43].

В современных руководствах по лечению БАР карбамазепин в виде монотерапии или в составе комбинаций рассматривается в качестве поддерживающей терапии второго выбора (см. табл. 2) [78].

Эффективность вальпроата в профилактике маний и депрессий была показана преимущественно в открытых исследованиях [29]. В одном РКИ вальпроат не превосходил по эффективности плацебо, уступая литию по показателю «время до развития любого аффективного эпизода» [79]. Вторичный анализ результатов этого исследования показал, что вальпроат превосходил плацебо в предотвращении рецидивов депрессии у тяжелых пациентов.

В исследовании BALANCE по способности предотвращать аффективный эпизод вальпроат уступал литию (относительный риск 0,71, 95 % ДИ 0,51–1,00) [81]. В других исследованиях с активными препаратами сравнения вальпроат по противорецидивной активности был сопоставим с литием и оланзапином [82, 83]. Преимущества вальпроата для профилактики маниакальных фаз было продемонстрировано в нескольких российских исследованиях [33, 84, 85], в федеральных клинических рекомендациях и алгоритмах лечения БАР он является одним из препаратов выбора для профилактической терапии БАР с преобладанием маниакальной симптоматики.

Таблица 2. Рекомендации по поддерживающей терапии при биполярном аффективном расстройстве

Рекомендации	WFSBP	CANMAT/ ISBD	ВАР	ICG	NICE	Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БАР (проект)
Ссылка	Grunze H et al. [29]	Yatham L.N. et al. [31]	Goodwin G.M. et al. [28]	Kasper S. et al. [55]	NICE [56]	Мосолов С.Н. с соавт. [27]
Препараты первого выбора	ЛИТ При преобладании мании: АА (ОЛЗ) При преобладании депрессии: ЛМТ При наличии психотической симптоматики: АА	АРП (мания) ЛМТ (депрессия) ЛИТ ОЛЗ КВЕ ЛИТ + КВЕ ВПТ+ КВЕ ПАЛ ВПТ + ЗИП БАР II: ЛИТ ЛМТ + ЛИТ + ЛМТ	ЛИТ При преобладании мании: АРП ЛИТ ОЛЗ КВЕ ВПТ При преобладании депрессии: ЛМТ КВЕ	ЛИТ ОЛЗ ВПТ Недавняя мания: ЛИТ ВПТ Отсутствие недавней мании: ЛМТ КВЕ ЛМТ + АМ + АД (при депрессивных симптомах)	АРП ЛМТ ЛИТ ОЛЗ КВЕ ПАЛ + ЗИП	При преобладании мании: ЛИТ ^{м(а),д(а)} ВПТ ^{м(а),д(а)} КВЕ ^{м(а),д(а)} ОЛЗ ^{м(а),д(а)} РСР ^{м(а),д(а)} При преобладании депрессии: КВЕ ^{м(а),д(а)} ЛМТ ^{м(а),д(а)} ВПТ ^{м(а),д(а)} КМЗ ^{м(в),д(в)} БАР II: ЛМТ ^{м(а),д(а)} КВЕ ^{м(а),д(а)} КМЗ ^{м(в),д(в)}
Препараты второго выбора	ВПТ КМЗ	КМЗ ПАЛ ER ЛИТ + КМЗ ЛИТ + РСР ЛИТ + ЛМТ ЛИТ + ОЛЗ ВПТ + ОЛЗ ОФК БАР II: ВПТ ЛИТ + АД ВПТ + АД Комбинация двух препаратов из четырех: ЛИТ/ВПТ / ЛМТ / АА	При преобладании мании: КМЗ ЛИТ/ВПТ + АА При преобладании депрессии: ЛИТ/ЛМТ + АА БАР II: ЛМТ КВЕ	ЛИТ + ВПТ + ОЛЗ Недавняя мания: АРП ОЛЗ КМЗ КЛЗ ЭСТ Недавняя депрессия: ЛИТ АД + АМ ОФК КВЕ ЛМТ Быстрая цикличность: ЛИТ ЛИТ/ВПТ + ЛМТ АА ЭСТ	КМЗ КЛЗ ВПТ	

Применения.

+ – дополнительно; АА – атипичный антипсихотик; АД – антидепрессант; АМ – антиманиакальный препарат; АРП – арипипразол; ВПТ – вальпроат; ЗИП – зипразидон; КВЕ – кветиапин; КЛЗ – клозапин; КМЗ – карбамазепин; ЛМТ – ламотриджин; ЛИТ – литий; ОЛЗ – оланзапин; ПАЛ – палиперидон; РСР – рисперидон; ВПТ – вальпроат; ЗИП – зипразидон; КВЕ – кветиапин; КЛЗ – клозапин; КМЗ – карбамазепин; ЛМТ – ламотриджин; ЛИТ – литий; ОЛЗ – оланзапин; ПАЛ – палиперидон; РСР – рисперидон; ОФК – комбинация оланзапина и флуоксетина; ЭСТ – с замедленным высвобождением действующего вещества.

Таблица 3. Уровни доказательности эффективности нормотимиков для поддерживающей терапии [29]

ЛС	Профилактика эпизодов мании	Профилактика эпизодов депрессии	Профилактика любых аффективных эпизодов*
Карбамазепин	F	F	C
Габалентин	F	F	F
Вальпроат	F	B	C
Ламотриджин	D	A	A
Литий	A	B	B
Окскарбазепин	F	F	F
Топирамат	F	F	F

Примечания.

A – доказательства, полученные в контролируемых исследованиях; B – ограниченные доказательства, полученные в контролируемых исследованиях; C – доказательства, полученные в неконтролируемых исследованиях, сообщения о случаях или экспертное мнение; D – противоречивые результаты; F – недостаточно доказательств (недостаточно исследований, доказывающих или опровергающих эффективность).

* Данные столбца «Профилактика любых аффективных эпизодов» относятся только к результатам клинических исследований и не подразумевают буквально, что препарат эффективен для профилактики определенного типа эпизодов.

Согласно заключению мета-анализа, «ограниченные доказательства поддерживают эффективность вальпроата при длительной терапии БАР [86]. В систематическом обзоре 34 РКИ была показана эффективность вальпроата в предупреждении эпизодов депрессии [83].

Уровень доказательств эффективности вальпроата в профилактике эпизодов депрессии оценивается как B, эпизодов мании – как F (см. табл. 3) [29]. Индекс полярности, рассчитанный на основании исследований вальпроата, составил 0,49, что также указывает на его более выраженный профилактический эффект в отношении депрессии, чем мании, однако для уточнения его эффективности при длительном применении и индекса полярности рекомендовано проведение дальнейших исследований [57]. Таким образом, несмотря на неуклонный рост применения вальпроата в качестве препарата поддерживающей терапии при БАР, доказательные данные о его эффективности по данному показанию остаются ограниченными.

Доказательства эффективности ламотриджина при его применении в качестве препарата для поддерживающей терапии БАР I были получены в двух двойных слепых РКИ [87, 88]. В обоих исследованиях показано значительное увеличение времени до развития следующего аффективного эпизода при приеме ламотриджина и лития по сравнению с плацебо. При обобщенном анализе результатов обоих исследований ламотриджин снижал риск развития аффективного эпизода любой полярности на 36 %, однако статистически значимые различия с плацебо для профилактики мании достигнуты не были [89].

Эффективность профилактического применения ламотриджина у больных с БАР I подтверждена результатами мета-анализов [79, 82]. Она значительно повышается при его совместном применении с литием или вальпроатом [48].

В двух ретроспективных натуралистических исследованиях показана способность ламотриджина предупреждать развитие рецидивов депрессии у больных не только с БАР I, но и с БАР II [90, 91].

Уровень доказательности эффективности ламотриджина в отношении предотвращения любых аффективных эпизодов и депрессивных эпизодов оценивается как самый высокий – A, маниакальных эпизодов – как D (см. табл. 3) [29]. Индекс полярности препарата (0,40) также свидетельствует о его преобладающей антидепрессивной активности [57].

Преимуществом ламотриджина перед многими другими препаратами, рекомендуемыми для предупреждения рецидива аффективных эпизодов, является его очень хорошая переносимость при длительном применении [92, 93].

Во всех современных руководствах по лечению БАР ламотриджин рассматривается в качестве препарата первой линии для поддерживающей терапии БАР, однако в большинстве из них оговаривается, что он показан пациентам с преобладанием депрессии [12, 26–31].

Поддерживающая терапия у пациентов с быстрой цикличностью

Быстрая цикличность наблюдается примерно у каждого шестого пациента с БАР, обращающегося за медицинской помощью [94]. Развитию быстрой цикличности могут способствовать гипотиреоз, злоупотребление алкоголем или прием сопутствующих ЛС (особенно антидепрессантов), поэтому одновременно с фармакотерапией БАР следует, по возможности, скорректировать эти факторы риска [18, 95]. Лишь в ограниченном числе современных руководств имеются специфические рекомендации для лечения больных с быстрой цикличностью, поскольку доказательные данные крайне ограничены и преимущественно получены при ретроспективных анализах или анализах отдельных подгрупп пациентов [27, 96]. Выбор препаратов, как правило, определяется их безопасностью и переносимостью [69, 97]. Согласно результатам опроса, недавно проведенного Американским обществом психофармако-

Таблица 4. Степень рекомендаций для длительной терапии БАР [29]

Препарат	Степень рекомендаций*	Уровень доказательств
Карбамазепин	4	С для профилактики любых аффективных эпизодов С для профилактики любых аффективных эпизодов у пациентов с быстрой цикличностью
Вальпроат	3	В для профилактики депрессии
Ламотриджин	1	А для профилактики депрессии и любых аффективных эпизодов
Литий	1	А для профилактики мании и любых аффективных эпизодов В для профилактики депрессии
Габапентин	4	С для профилактики любых аффективных эпизодов
Окскарбазепин	4	С для профилактики любых аффективных эпизодов и депрессии
Топирамат	4	С для профилактики любых эпизодов пациентов с быстрой цикличностью

* Степень рекомендаций:

1 – уровень доказательности А (см. табл. 3) и хорошее соотношение риск/польза;

2 – уровень доказательности А и умеренное соотношение риск/польза;

3 – уровень доказательности В;

4 – уровень доказательности С;

5 – уровень доказательности D.

логии, практически все опрошенные психофармакологи рекомендуют больным с быстрой цикличностью отмену антидепрессантов и назначение ламотриджина и атипичных антипсихотиков [98]. Поскольку пациенты с быстрой цикличностью хуже отвечают на лечение, им часто требуется комбинированная терапия – сочетание нормотимика с атипичным антипсихотиком или двух нормотимиков [69].

Результаты одного открытого исследования и серии случаев позволяют предположить небольшой положительный эффект карбамазепина у пациентов с быстрой цикличностью [96], однако в сравнительном РКИ ($n = 52$) с литием и с комбинацией карбамазепин + литий, в том числе включавшем больных с быстрой цикличностью, ответ на монотерапию карбамазепина был неудовлетворительным в обеих группах монотерапии и достоверно лучше в группе комбинированной терапии [99].

Монотерапия вальпроатом и его применение в комбинации с литием в 12-месячном РКИ не предотвращали развитие новых аффективных эпизодов у больных БАР I с быстрой цикличностью [80]. Есть данные, что вальпроат может быть более эффективен у больных с БАР II с быстрой цикличностью по сравнению с БАР I [6].

Ламотриджин при быстрой цикличности изучен лучше, чем карбамазепин и вальпроат [94]. В шестимесячном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (182 больных БАР, в том числе 52 – БАР II) отсутствие рецидива к концу исследования наблюдалось у 41 % в группе ламотриджина по сравнению с 26 % в группе плацебо ($p = 0,03$) [100]. Кроме того, в группе ламотриджина выживаемость больных была достоверно выше, чем в группе плацебо, как через 6 недель лечения, так и в конце исследования. Результаты этого исследования также позволили предположить, что ламотриджин может быть более эффективен у больных БАР II с быстрой цикличностью, чем у пациентов с БАР I [101]. В исследовании отмечена очень хорошая переноси-

мость ламотриджина, практически не отличающаяся от переносимости плацебо.

В другом плацебоконтролируемом шестимесячном исследовании показано, что у больных БАР с быстрой цикличностью, принимающих ламотриджин, вероятность достижения эутимии в 1,8 раза превышала таковую у пациентов, получавших плацебо, а продолжительность эутимии в группе ламотриджина была достоверно больше (на 0,69 дней в неделю) [102].

Эффективность ламотриджина у больных БАР I с быстрой сменой фаз была показана и в хорошо спланированных сравнительных исследованиях с литием [87, 103]. При этом ряд побочных эффектов (тошнота, диарея, сонливость, тремор) существенно чаще наблюдались у пациентов, получавших литий или плацебо, чем у пациентов, получавших ламотриджин [103].

Еще в одном РКИ доля респондеров среди пациентов с быстрой цикличностью составила 52 % в группе ламотриджина и достоверно превышала таковую в группах габапентина (26 %) и плацебо (23 %), между которыми не наблюдалось существенной разницы [104].

Ламотриджину рекомендуется отдавать предпочтение в случае преобладания во время быстрых циклов депрессивной симптоматики [31].

Обобщенные рекомендации по применению нормотимиков для длительной терапии, по результатам анализа Всемирной федерации биологической психиатрии (WFSBP) представлены в табл. 4.

Дозирование антиконвульсантов при БАР

Доза карбамазепина составляет 200–1600 мг/сут. Ее подбирают эмпирически путем постепенной титрации: начинают с 200 мг 2 р/сут, затем добавляют ежедневно по 200 мг. Целевой уровень сыровоточных концентраций – 4–12 мкг/мл. Через несколько недель применения карбамазепина может понадо-

биться увеличение дозы вследствие его способности индуцировать свой собственный метаболизм.

Начальная доза вальпроата для госпитализированных пациентам с острой манией составляет 20–30 мг/сут на 1 кг массы тела. Затем дозу корректируют на основании уровня препарата в сыворотке крови (целевой уровень 50–125 мкг/мл).

У амбулаторных пациентов, лиц пожилого возраста, а также пациентов с гипоманией или в состоянии эутимии лечение вальпроатом рекомендуется начинать с дозы 250–300 мг, затем на основании клинического ответа и побочных эффектов дозу повышают на 250–300 мг/сут 1 раз в несколько дней до достижения сывороточного уровня 50–125 мкг/мл, максимальная доза для взрослых пациентов – 60 мг/сут на 1 кг массы тела. После стабилизации состояния пациента следует упростить режим применения путем снижения кратности приема до 1–2 раз в сутки. Поскольку биодоступность лекарственных форм с замедленным высвобождением вещества примерно на 15 % ниже, чем у обычных лекарственных форм, при их применении дозу вальпроата следует пропорционально повысить.

Доза ламотриджина в первую неделю лечения должна составлять 25 мг и постепенно увеличиваться на 25 мг в неделю. При остром эпизоде депрессии ламотриджин наиболее эффективен при применении в дозе 200 мг/сут и выше [60]. Терапевтические концентрации для ламотриджина при аффективных расстройствах, согласно результатам двух исследований, составляют 5–11 мкг/мл [104–106].

Пациентам, одновременно получающим вальпроат, с целью минимизации риска развития серьезной сыпи дозу следует снизить наполовину или увеличить в 2 раза интервал между введениями (например, 12,5 мг/сут или 25 мг через день в первые две недели, в 3–4 неделю – 25 мг/кг). Одновременный прием карбамазепина может привести к усилению метаболизма ламотриджина и необходимости увеличения его дозы в 2 раза.

При отмене карбамазепина, вальпроата и ламотриджина их дозу рекомендуется снижать постепенно в течение четырех недель, чтобы минимизировать риск дестабилизации состояния [56, 107, 108].

Переносимость

При решении вопроса о назначении препарата для поддерживающей терапии БАР, которая многим пациентам показана пожизненно, прежде всего следует ориентироваться на профиль их безопасности и переносимости, поскольку побочные эффекты часто являются причиной отказа пациента от профилактического лечения или самостоятельной отмены препарата [2, 19].

Нежелательные эффекты карбамазепина развиваются примерно у 50 % пациентов [108]. Наиболее частые побочные эффекты включают в себя тошноту, головокружение, атаксию, нечеткость зрения и диплопию. К потенциально угрожающим жизни побочным эффектам относятся серьезные кожные сыпи (синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), гипонатриемия, аграну-

лоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, печеночная недостаточность и панкреатит. Гипонатриемия, ранее считавшаяся редким осложнением, может развиваться у 6–31 % (до 40 %) пациентов, особенно пожилого возраста. Риск синдрома Стивенса – Джонсона повышен у лиц с аллелем HLA-B*1502, наиболее распространенным среди населения азиатского происхождения [109]. Карбамазепин может вызывать снижение когнитивных функций, что оказывает отрицательное влияние на трудоспособность больных (табл. 5) [110, 111]. Он может вызывать снижение уровня эстрадиола, прогестерона и тестостерона, приводя к развитию гипогонадизма, олиго- или аменореи у женщин, снижению сексуальных функций и развитию бесплодия у лиц обоего пола, однако эти эффекты являются полностью обратимыми после отмены препарата [112].

Лекарственная форма с медленным высвобождением действующего вещества переносится лучше, чем обычная лекарственная форма [43]. Риск развития побочных эффектов можно снизить путем медленной титрации дозы препарата.

Серьезным недостатком карбамазепина является индукция различных изоферментов цитохрома P450, в связи с чем он может индуцировать свой собственный метаболизм и метаболизм одновременно применяемых препаратов, включая вальпроат, ламотриджин, бензодиазепины, многие антипсихотики и антидепрессанты, а также оральные контрацептивы [95]. При назначении новых препаратов в период лечения карбамазепином крайне важно определять его концентрации в крови и при необходимости корректировать дозу [20].

Карбамазепин является тератогенным препаратом [52, 113, 114]. Частота развития больших врожденных аномалий у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию карбамазепина, составляет 4,6 % [115], дефектов нервной трубки – 0,5–1,0 % [3, 116]. Карбамазепин может вызывать дефицит витамина К у плода, приводя к развитию кровотечения у новорожденного и нарушению морфологии лица [117, 118]. Он может вызывать замедление внутриутробного роста [119], уменьшение окружности головы у новорожденного [120, 121] и оказывать неблагоприятное воздействие на нейрокогнитивное развитие [122]. По классификации безопасности во время беременности FDA карбамазепин относится к категории D, что свидетельствует о наличии четких доказательств риска, поэтому применения препарата в период гестации следует по возможности избегать [123, 124].

Вальпроат ассоциируется с повышенным риском развития седации, алопеции, остеопороза и синдрома поликистозных яичников. Одной из наиболее важных проблем при длительном применении вальпроата является прибавка в весе [125], сопоставимая с таковой при применении оланзапина. Так же, как карбамазепин, он может оказывать неблагоприятное влияние на когнитивные и сексуальные функции (см. табл. 5). К числу распространенных побочных эффектов относятся лейкопения и тромбоцитопения, которые развиваются у 5–60 % пациентов и имеют обратимый характер при отмене препарата [126].

Таблица 5. Наиболее частые побочные эффекты нормотимиков из группы антиконвульсантов [124]

Побочный эффект	Карбамазепин	Вальпроат	Ламотриджин
Когнитивные расстройства	+	+	
Дерматологические			
Акне		+	
Потеря волос	+	++	+
Псориаз			+
Эндокринологические			
Гипотиреоз	+	+	
Синдром поликистозных яичников		+	
Желудочно-кишечные			
Диарея		+	
Тошнота	+	+	
Панкреатит	+	+	
Рвота		+	
Гематологические			
Апластическая анемия	+	+	
Лейкопения	++	+	
Тромбоцитопения-коагулопатия	+	+	
Гепатотоксичность			
NH ₄ ⁺ трансминаза	+	++	
Гепатит	+		
Иммунологические			
Волчаноподобный синдром	+		
Серьезная сыпь	+		+
Метаболические			
Метаболический синдром		+	
Прибавка в весе		++	
Гиперпролактинемия		-	
Нефрогенные			
Гипонатриемия	+		
Неврологические			
Седация	+	+	+
Тремор		+	
Энцефалопатия		+	
Сексуальные			
Снижение либидо	+		
Снижение сексуальных функций	+	+	
Бесплодие	+	+	
Тератогенность	++	++	+

Примечания.

Знак «+» соответствует наличию эффекта; «++» – сильному эффекту, знак «-» – протективному эффекту.

В некоторых руководствах (например, ICG) не рекомендуется назначать вальпроат женщинам детородного возраста, что связано с тератогенным эффектом препарата и повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников при его применении [127–129]. Синдром поликистозных яичников часто (до 80 %) развивается в случае, когда прием вальпроата женщина начинает в возрасте до 20 лет [128, 129].

По классификации безопасности во время беременности FDA вальпроат так же, как карбамазепин, относится к категории D [52, 113]. Риск развития больших врожденных аномалий различных органов и систем при монотерапии вальпроатом составляет 10,73 % (95 % ДИ: 8,16–13,29) и как минимум в 2–4 раза превышает таковой при применении карбамазепина и ламотриджина [130]. Частота дефектов нервной трубки при использовании вальпроата в I триместре беременности может достигать 5–9 % [116], сердечно-сосудистых аномалий – 8 % [121], что значительно выше, чем при применении солей лития. Риск развития врожденных аномалий резко возрастает при применении вальпроата в суточной дозе выше 1000 мг и концентрациях в крови выше 70 мкг/мл [118].

Применения вальпроата во время беременности рекомендуется избегать. В случае отсутствия альтернативы для снижения риска тератогенных эффектов его не следует назначать в дозах выше 1000 мг/сут. Суточную дозу рекомендуется делить на три приема, поскольку при однократном введении могут создаваться непредсказуемо высокие пики концентраций препарата в крови [121].

Ламотриджин обычно хорошо переносится, в том числе при длительном применении и, как правило, не требует мониторинга концентраций в крови [95, 105]. Его наиболее распространенными побочными реакциями являются головная боль, тошнота и сыпь.

В первых клинических исследованиях препарата у пациентов с эпилепсией быстрая титрация доз ламотриджина ассоциировалась с повышенным риском развития серьезной сыпи – синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Риск развития этих осложнений составлял 0,3 % у взрослых и около 1 % у детей [106]. При правильном режиме подбора дозы (в течение шести недель) серьезные кожные реакции развиваются редко [105]. Частота развития серьезной сыпи при применении ламотриджина у пациентов с БАР во всех клинических исследованиях составляла 0,1 %, в том числе 0,08 % у пациентов, получавших ламотриджин в виде монотерапии, и 0,13 % у пациентов, получавших его в качестве адьювантного препарата [131]. Согласно мета-анализу 21 проспективного постмаркетингового исследования, опубликованного в 2015 г., риск развития сыпи при правильном применении ламотриджина достоверно не отличается от такового при применении других противосудорожных препаратов, лития и плацебо [107].

В клинических исследованиях частота отмены вследствие побочных эффектов в группах ламотриджина и плацебо не различалась [132]. Ламотриджин

не вызывает метаболические побочные эффекты, прибавку в весе и инверсию фазы [133, 134]. Он не влияет на прогрессирование атеросклеротического процесса [134] и имеет более благоприятный нейрокognитивный профиль по сравнению с другими антиконвульсантами [135]. В отличие от карбамазепина и вальпроата он не только не ухудшает сексуальные функции, но, возможно, и улучшает их [136].

Ламотриджин представляется самым безопасным антиконвульсантом во время беременности [115]. Данные о наличии тератогенного потенциала у ламотриджина противоречивы. Согласно результатам анализа регистров беременности и других исследований, большие врожденные аномалии наблюдаются у 1,9–3,2 % детей, внутриутробно подвергшихся действию этого препарата, что не отличается от частоты врожденных аномалий в общей популяции [137]. Однако в нескольких исследованиях было показано небольшое повышение риска развития ротолицевых расщелин под его влиянием [117, 138].

Тератогенный эффект ламотриджина имеет дозозависимый характер: риск врожденных аномалий повышается при применении препарата в высоких суточных дозах [115]. Частота врожденных аномалий возрастает более чем до 9 % при его одновременном применении в комбинации с вальпроатом, но не с другими антиконвульсантами [115, 124, 128, 139]. В период беременности не рекомендуется назначать ламотриджин в дозе выше 200 мг/сут [128].

Заключение

Купирование острых аффективных эпизодов является одной из основных задач терапии БАР, однако стратегия лечения должна строиться с учетом его влияния на течение заболевания и отдаленный прогноз, включая качество жизни пациентов и уровень их социального функционирования.

Наиболее хорошо изученным антиконвульсантом при БАР является ламотриджин. Его длительное применение для профилактики депрессивных эпизодов подтверждено высшим уровнем доказательности (А). Наряду с высокой эффективностью преимуществом ламотриджина перед другими антиконвульсантами является его благоприятный профиль побочных эффектов и очень хорошая переносимость.

Вальпроаты обладают доказанной эффективностью в отношении купирования маниакальных эпизодов. Данные в отношении терапии БД остаются ограниченными и неоднозначными и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Карбамазепин остается наиболее плохо изученным препаратом при БАР. Есть данные, что он эффективен для купирования острого эпизода мании и предупреждения рецидивов заболевания, однако ограниченность этих данных не позволяет определить индекс его поляриности. Применение карбамазепина с целью профилактики рецидивов подкреплено низким уровнем доказательности (С). Длительное применение карбамазепина с профилактической целью существенно ограничено его плохой переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Laursen T.M., Wahlbeck K., Hällgren J. et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No. 6. – E67133.
- Pfennig A., Bschor T., Falkai P., Bauer M. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current guideline // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013. – Vol. 110, No. 6. – P. 92–100.
- Dilsaver S.C. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009 // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 129, No. 1–3. – P. 79–83.
- Geoffrey P.A., Bellivier F., Henry C. Treatment of manic phases of bipolar disorder: critical synthesis of international guidelines // *Encephale*. – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 330–337.
- Baldessarini R.J., Tondo L., Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 129, No. 5. – P. 383–392.
- Koukopoulos A., Reginaldi D., Tondo L. et al. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151. – P. 105–110.
- Vázquez G.H., Holtzman J.N., Lolich M. et al. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – [Epub ahead of print].
- Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Современная терапия маниакальных и маниакально-бредовых состояний: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 554–585.
- Ушкалова А.В. Диагностика и подходы к фармакотерапии депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства II типа: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014.
- Coryell W., Solomon D., Turvey C. et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60, No. 9. – P. 914–920.
- Suppes T., Kelly D., Perla J.M. Challenges in the management of bipolar depression // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66, Suppl. 5. – P. 11–16.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. и др. Профилактическая эффективность вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата у больных с биполярным аффективным расстройством с частыми рецидивами (проспективное, открытое, сравнительное исследование) // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 586–622.
- Ghaemi S.N., Hsu D.J., Soldani F., Goodwin F.K. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution // *Bipolar Disord.* – 2003. – Vol. 5, No. 6. – P. 421–433.
- 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, No. 3. – P. 241–251.
- Weisenbach S.L., Marshall D., Weldon A.L. et al. The double burden of age and disease on cognition and quality of life in bipolar disorder // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2014. – Vol. 29, No. 9. – P. 952–961.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar II disorders and I: a prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1322–1330.
- Chen L., Liu Y.H., Zheng Q. et al. Suicide risk in major affective disorder. Results from a national survey in China // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 155. – P. 174–179
- Костюкова Е.Г. Возможности индивидуализированного подхода к нормотимической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 4. – С. 15–23.
- Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – № 4. – С. 106–114.
- Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Соли лития и антиконвульсанты при профилактике рецидивов биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 4. – С. 2–10.
- Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. с соавт. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 2. – С. 2–14.
- Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16. – P. 389–399.
- Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушкалова А.В. с соавт. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 3. – С. 2–8.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 529–553.
- Vieta E., Blasco-Colmenares E., Figueira ML, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: a multinational longitudinal study (WAVE-bd study) // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11. – P. 11–58.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. с соавт. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
- Laursen T.M., Wahlbeck K., Hällgren J. et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No. 6. – E67133.
- Pfennig A., Bschor T., Falkai P., Bauer M. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current guideline // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013. – Vol. 110, No. 6. – P. 92–100.
- Dilsaver S.C. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009 // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 129, No. 1–3. – P. 79–83.
- Geoffrey P.A., Bellivier F., Henry C. Treatment of manic phases of bipolar disorder: critical synthesis of international guidelines // *Encephale*. – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 330–337.
- Baldessarini R.J., Tondo L., Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 129, No. 5. – P. 383–392.
- Koukopoulos A., Reginaldi D., Tondo L. et al. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151. – P. 105–110.
- Vázquez G.H., Holtzman J.N., Lolich M. et al. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – [Epub ahead of print].
- Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya maniakal'nykh i maniakal'nobredovykh sostoyanii: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 554–585.
- Ushkalova A.V. Diagnostika i podkhody k farmakoterapii depressivnoi fazy bipolyarnogo afektivnogo rasstroystva II tipa: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2014.
- Coryell W., Solomon D., Turvey C. et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60, No. 9. – P. 914–920.
- Suppes T., Kelly D., Perla J.M. Challenges in the management of bipolar depression // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66, Suppl. 5. – P. 11–16.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. i dr. Profilakticheskaya effektivnost' valproata natriya, lamotridzhina i topiramata u bolnykh s bipolyarnym afektivnym rasstroystvom s chastymi retsidivami (prospektivnoe, otkrytoe, sravnitel'noe issledovanie) // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 586–622.
- Ghaemi S.N., Hsu D.J., Soldani F., Goodwin F.K. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution // *Bipolar Disord.* – 2003. – Vol. 5, No. 6. – P. 421–433.
- 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, No. 3. – P. 241–251.
- Weisenbach S.L., Marshall D., Weldon A.L. et al. The double burden of age and disease on cognition and quality of life in bipolar disorder // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2014. – Vol. 29, No. 9. – P. 952–961.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar II disorders and I: a prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1322–1330.
- Chen L., Liu Y.H., Zheng Q. et al. Suicide risk in major affective disorder. Results from a national survey in China // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 155. – P. 174–179
- Kostyukova E.G. Vozmozhnosti individualizirovannogo podkhoda k normotimicheskoi terapii bipolyarnogo afektivnogo rasstroystva // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2015. – № 4. – S. 15–23.
- Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike depressii pri bipolyarnom rasstroystve. // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2003. – № 4. – С. 106–114.
- Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Soli litiya i antikongvulsanty pri profilaktike retsidivov bipolyarnogo afektivnogo rasstroystva // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2012. – № 4. – S. 2–10.
- Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostyukova E.G. s soavt. Diagnostika bipolyarnogo afektivnogo rasstroystva II tipa sredi patsientov s tekuschim diagnozom rekurrentnogo depressivnogo rasstroystva // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2014. – Vyp. 2. – S. 2–14.
- Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16. – P. 389–399.
- Mosolov S.N., Shafarenko A.A., Ushkalova A.V. s soavt. Formalizovannaya diagnostika bipolyarnogo afektivnogo rasstroystva u bolnykh s pristupoobraznoi shizofreniei i shizoafektivnym rasstroystvom // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2014. – Vyp. 3. – S. 2–8.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ushkalova A.V. Problemy diagnostiki i terapii bipolyarnoi depressii: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 529–553.
- Vieta E., Blasco-Colmenares E., Figueira ML, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: a multinational longitudinal study (WAVE-bd study) // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 11. – P. 11–58.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Ushkalova A.V. s soavt. Algoritmy biologicheskoi terapii bipolyarnogo afektivnogo rasstroystva // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2013. – № 4. – S. 31–39.

27. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Цукарзи Э.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению биполярного аффективного расстройства у взрослых (проект) // Российское общество психиатров. 25.11.13. – URL: <http://psychiatr.ru/news/183>
28. Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30, No. 6. – P. 495–553.
29. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long term treatment of bipolar disorder // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14. – P. 154–219.
30. Vieta E., Murru A., Pueyo M.J. Guia sobre el maneig del trastorn bipolar a Catalunya. – Barcelona: Agencia d'Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut. Servei Catala' de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2011.
31. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. 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 2013 // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15, No 1. – P. 1–44.
32. Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладыженский М.Я. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 8–14.
33. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный прогноз эффективности профилактической терапии ламотриджином, вальпроатом и топираматом у больных с частыми рецидивами биполярного аффективного расстройства первого и второго типов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 77–83.
34. Шафаренко А.А., Каплетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
35. Cipriani A., Barbui C., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 1306–1315.
36. Okuma T. A history of investigation on the mood-stabilizing effect of carbamazepine in Japan // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* – 2002. – Vol. 104, No. 8. – P. 647–655.
37. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment // *Am J Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137. – P. 782–790.
38. Weisler R.H., Hirschfeld R., Cutler A.J. et al. SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *CNS Drugs.* – 2006. – Vol. 20, No. 3. – P. 219–231.
39. Weisler R.H., Kalali A.H., Ketter T.A. SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, No. 4. – P. 478–484.
40. Yildiz A., Nikodem M., Vieta E., Correll C.U., Baldessarini R.J. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45, No. 2. – P. 299–317.
41. Macritchie K., Geddes J.R., Scott J. et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – No. 1. – CD004052.
42. El-Mallakh R.S., Ketter T.A., Weisler R.H. et al. Switching from other agents to extended-release carbamazepine in acute mania // *Psychopharmacol Bull.* – 2008. – Vol. 41, No. 1. – P. 52–58.
43. El-Mallakh R.S., Salem M.R., Chopra A.S. et al. Adverse event load in bipolar participants receiving either carbamazepine immediate-release or extended-release capsules: a blinded, randomized study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24, No. 3. – P. 145–149.
44. Pope H.G. Jr., McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Hudson J.I. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study // *Arch Gen Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48, No. 1. – P. 62–68.
45. Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C. et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group // *JAMA.* – 1994. – Vol. 30, No. 12. – P. 918–924.
46. Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L. et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial // *International Clinical Psychopharmacology.* – 2010. – Vol. 25, No. 2. – P. 60–67.
47. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, No. 2. – P. 375–389.
48. Allen M.H., Hirschfeld R.M., Wozniak P.J. et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163, No. 2. – P. 272–275.
49. Bowden C.L., Singh V. Lamotrigine (Lamictal IR) for the treatment of bipolar disorder. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13, No. 17. – P. 2565–2571.
50. Rosa A.R., Fountoulakis K., Siamouli M., Gonda X., Vieta E. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials // *CNS Neurosci Ther.* – 2011. – Vol. 17, No 3. – P. 167–177.
51. Malhi G.S., Adams D., Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy // *Bipolar Disord.* – 2009. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 55–76.
52. Ушкалова А., Ушкалова Е. Фармакотерапия биполярного аффективного расстройства во время беременности и в послеродовом периоде // *Врач.* – 2012. – № 8. – С. 15–19.
27. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Tsukarzi E.E. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva u vzroslykh (proekt) // Rossiiskoe obshchestvo psikiatrov. 25.11.13. – URL: <http://psychiatr.ru/news/183>
28. Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30, No. 6. – P. 495–553.
29. Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long term treatment of bipolar disorder // *World J Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14. – P. 154–219.
30. Vieta E., Murru A., Pueyo M.J. Guia sobre el maneig del trastorn bipolar a Catalunya. – Barcelona: Agencia d'Informacio, Avaluacio i Qualitat en Salut. Servei Catala' de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2011.
31. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. 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 2013 // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15, No 1. – P. 1–44.
32. Kostyukova E.G., Shafarenko A.A., Ladyzhenskii M.Ya. Problemy i novye vozmozhnosti differentsirovannoi terapii bolnykh bipolyarnym rasstroistvom // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2014. – № 4. – С. 8–14.
33. Fedotov D.D., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Differentsirovannyi prognoz effektivnosti profilakticheskoi terapii lamotridzhinom, valproatom i topiramatom u bolnykh s chastymi retsidivami bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva pervogo i vtorogo tipov // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 77–83.
34. Shafarenko A.A., Kapiletti S.G., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' atipichnykh antipsikhotikov pri kupirovaniy manikalnykh sostoyaniy v ramkakh shizoaffektivnogo i bipolyarnogo rasstroistv // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
35. Cipriani A., Barbui C., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 1306–1315.
36. Okuma T. A history of investigation on the mood-stabilizing effect of carbamazepine in Japan // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* – 2002. – Vol. 104, No. 8. – P. 647–655.
37. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment // *Am J Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137. – P. 782–790.
38. Weisler R.H., Hirschfeld R., Cutler A.J. et al. SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *CNS Drugs.* – 2006. – Vol. 20, No. 3. – P. 219–231.
39. Weisler R.H., Kalali A.H., Ketter T.A. SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65, No. 4. – P. 478–484.
40. Yildiz A., Nikodem M., Vieta E., Correll C.U., Baldessarini R.J. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45, No. 2. – P. 299–317.
41. Macritchie K., Geddes J.R., Scott J. et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – No. 1. – CD004052.
42. El-Mallakh R.S., Ketter T.A., Weisler R.H. et al. Switching from other agents to extended-release carbamazepine in acute mania // *Psychopharmacol Bull.* – 2008. – Vol. 41, No. 1. – P. 52–58.
43. El-Mallakh R.S., Salem M.R., Chopra A.S. et al. Adverse event load in bipolar participants receiving either carbamazepine immediate-release or extended-release capsules: a blinded, randomized study // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24, No. 3. – P. 145–149.
44. Pope H.G. Jr., McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Hudson J.I. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study // *Arch Gen Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48, No. 1. – P. 62–68.
45. Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C. et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group // *JAMA.* – 1994. – Vol. 30, No. 12. – P. 918–924.
46. Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L. et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial // *International Clinical Psychopharmacology.* – 2010. – Vol. 25, No. 2. – P. 60–67.
47. Yildiz A., Vieta E., Leucht S. et al. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – Vol. 36, No. 2. – P. 375–389.
48. Allen M.H., Hirschfeld R.M., Wozniak P.J. et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania // *Am J Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163, No. 2. – P. 272–275.
49. Bowden C.L., Singh V. Lamotrigine (Lamictal IR) for the treatment of bipolar disorder. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13, No. 17. – P. 2565–2571.
50. Rosa A.R., Fountoulakis K., Siamouli M., Gonda X., Vieta E. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials // *CNS Neurosci Ther.* – 2011. – Vol. 17, No 3. – P. 167–177.
51. Malhi G.S., Adams D., Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy // *Bipolar Disord.* – 2009. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 55–76.
52. Ushkalova A., Ushkalova E. Farmakoterapiya bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva vo vremya beremennosti i v poslerodovom periode // *Vrach.* – 2012. – № 8. – С. 15–19.

53. Ушкалова А.В., Костокова Е.Г., Мосолов С.Н. Варианты фармакотерапии депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 1–2. – С. 23–30.
54. Ушкалова А.В., Костокова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 67–76.
55. Kasper S., Calabrese J.R., Johnson G. et al. International Consensus Group on the Evidence-based Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No. 10. – P. 1632–1646.
56. NICE Clinical Guidelines. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in Adults, children and adolescents, in primary and secondary care. – National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
57. Popovic D., Reinares M., Goikolea J.M. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22, No. 5. – P. 339–346.
58. Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M. et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 122 (1–2). – P. 1–9.
59. Calabrese J.R., Bowden C.L., McElroy S.L. et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 1019–1023.
60. 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 randomised trials // Br J Psychiatry. – 2009. – Vol. 194. – P. 4–9.
61. Srivastava S., Ketter T.A. Clinical relevance of treatments for acute bipolar disorder: balancing therapeutic and adverse effects // Clin Ther. – 2011. – Vol. 33, No. 12. – P. 40–84.
62. Vázquez G.H., Holtzman J.N. et al. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 183. – P. 258–262.
63. Reinares M., Rosa A.R., Franco C. et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression // Int J Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 16, No. 2. – P. 485–496.
64. Vieta E., Locklear J., Günther O. et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30. – P. 579–590.
65. Fountoulakis K.N., Kasper S., Andreassen O. et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2012. – Vol. 262, No. 1. – P. 1–48.
66. Azorin J.M., Belzeaux R., Cermolacce M. et al. Recommendations for the treatment of mixed episodes in current guidelines // Encephale. – 2013. – Vol. 39, No. 3. – P. 185–187.
67. McIntyre R.S., Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states // Bipolar Disord. – 2012. – Suppl. 2. – P. 22–36.
68. Swann A.C., Bowden C.L., Morris D. et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – Vol. 54, No. 1. – P. 37–42.
69. Woo Y.S., Lee J.G., Jeong J.H. et al. Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder: third revision // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – P. 493–506.
70. Goodwin F.K., Jamison K. Manic-depressive illness // Bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. – Cambridge: Oxford Press, 2007.
71. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1672–1682.
72. Vieta E., Valenti M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis // CNS Drugs. – 2013. – Vol. 27, No. 7. – P. 515–529.
73. Okuma T., Inanaga K., Otsuki S. et al. A preliminary double blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. Psychopharmacology. – 1981. – Vol. 73, No. 1. – P. 95–96.
74. Chen C.H., Lin S.K. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes // BMC Psychiatry. – 2012. – Vol. 12. – P. 47.
75. Akiskal H.S., Fuller M.A., Hirschfeld R.M. et al. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data // CNS Spectr. – 2005. – Vol. 10, No. 6. – P. 1–11.
76. Bowden C.L. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions // Bipolar Disord. – 2009. – Vol. 11, No. 2. – P. 20–33.
77. 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. – Vol. 166, No. 3. – P. 378–381.
78. Ketter T.A., Kalali A.H., Weisler R.H. SPD417 Study Group. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episode // Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65, No 5. – P. 668–673.
79. Vieta E., Gunther O., Locklear J. et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int J Neuropsychopharmacol. – 2011. – Vol. 14, No. 8. – P. 1029–1049.
80. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group // Arch Gen Psychiatry. – 2000. – Vol. 57, No. 5. – P. 481–489.
81. Geddes J.R., Goodwin G.M., Rendell J. et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 385–395.
82. Beynon S., Soares-Weiser K., Woolacott N. et al. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials // J Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 23. – P. 574–591.
53. Ushkalova A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Variants of pharmacotherapy of depressive phase of bipolar affective disorder // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2015. – T. 115, № 1–2. – S. 23–30.
54. Ushkalova A.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennaya terapiya depressivnoi fazy pri bipolyarnom affektivnom rasstroistve // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112, № 11–2. – S. 67–76.
55. Kasper S., Calabrese J.R., Johnson G. et al. International Consensus Group on the Evidence-based Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No. 10. – P. 1632–1646.
56. NICE Clinical Guidelines. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in Adults, children and adolescents, in primary and secondary care. – National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
57. Popovic D., Reinares M., Goikolea J.M. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22, No. 5. – P. 339–346.
58. Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M. et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 122 (1–2). – P. 1–9.
59. Calabrese J.R., Bowden C.L., McElroy S.L. et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 1019–1023.
60. 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 randomised trials // Br J Psychiatry. – 2009. – Vol. 194. – P. 4–9.
61. Srivastava S., Ketter T.A. Clinical relevance of treatments for acute bipolar disorder: balancing therapeutic and adverse effects // Clin Ther. – 2011. – Vol. 33, No. 12. – P. 40–84.
62. Vázquez G.H., Holtzman J.N. et al. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression // J Affect Disord. – 2015. – Vol. 183. – P. 258–262.
63. Reinares M., Rosa A.R., Franco C. et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression // Int J Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 16, No. 2. – P. 485–496.
64. Vieta E., Locklear J., Günther O. et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials // J Clin Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30. – P. 579–590.
65. Fountoulakis K.N., Kasper S., Andreassen O. et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2012. – Vol. 262, No. 1. – P. 1–48.
66. Azorin J.M., Belzeaux R., Cermolacce M. et al. Recommendations for the treatment of mixed episodes in current guidelines // Encephale. – 2013. – Vol. 39, No. 3. – P. 185–187.
67. McIntyre R.S., Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states // Bipolar Disord. – 2012. – Suppl. 2. – P. 22–36.
68. Swann A.C., Bowden C.L., Morris D. et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – Vol. 54, No. 1. – P. 37–42.
69. Woo Y.S., Lee J.G., Jeong J.H. et al. Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder: third revision // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – P. 493–506.
70. Goodwin F.K., Jamison K. Manic-depressive illness // Bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. – Cambridge: Oxford Press, 2007.
71. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1672–1682.
72. Vieta E., Valenti M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis // CNS Drugs. – 2013. – Vol. 27, No. 7. – P. 515–529.
73. Okuma T., Inanaga K., Otsuki S. et al. A preliminary double blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. Psychopharmacology. – 1981. – Vol. 73, No. 1. – P. 95–96.
74. Chen C.H., Lin S.K. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes // BMC Psychiatry. – 2012. – Vol. 12. – P. 47.
75. Akiskal H.S., Fuller M.A., Hirschfeld R.M. et al. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data // CNS Spectr. – 2005. – Vol. 10, No. 6. – P. 1–11.
76. Bowden C.L. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions // Bipolar Disord. – 2009. – Vol. 11, No. 2. – P. 20–33.
77. 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. – Vol. 166, No. 3. – P. 378–381.
78. Ketter T.A., Kalali A.H., Weisler R.H. SPD417 Study Group. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episode // Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65, No 5. – P. 668–673.
79. Vieta E., Gunther O., Locklear J. et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int J Neuropsychopharmacol. – 2011. – Vol. 14, No. 8. – P. 1029–1049.
80. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group // Arch Gen Psychiatry. – 2000. – Vol. 57, No. 5. – P. 481–489.
81. Geddes J.R., Goodwin G.M., Rendell J. et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 385–395.
82. Beynon S., Soares-Weiser K., Woolacott N. et al. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials // J Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 23. – P. 574–591.

83. Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Currier D. et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 1050–1056.
84. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
85. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
86. Cipriani A., Reid K., Young A.H. et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – No. 10. – CD003196.
87. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 392–400.
88. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. Lamictal 605 Study Group. 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, No. 9. – P. 1013–1024.
89. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 432–441.
90. Jung I., Lee M., Kang B. et al. Lamotrigine treatment for patients with bipolar II disorder: retrospective report of 30 cases // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10, No. 1. – P. 45–46.
91. Sharma V., Khan M., Corpse C. Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 111, No. 1. – P. 100–105.
92. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T., Perry C.M. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18, No. 1. – P. 63–67.
93. Seo H.J., Chiesa A., Lee S.J. et al. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 39–47.
94. Coryell W. Rapid cycling bipolar disorder: clinical characteristics and treatment options. // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19, No. 7. – P. 557–569.
95. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision) // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159, No. 4. – P. 1–50.
96. Fountoulakis K.N., Kontis D., Gonda X. et al. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2013. – Vol. 15, No. 2. – P. 115–137.
97. Vieta E., Valenti M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 148, No. 1. – P. 28–36.
98. Goldberg J.F., Freeman M.P., Balon R. et al. The American society of clinical pharmacology survey of psychopharmacologists' practice patterns for the treatment of mood disorders // *Depress Anxiety*. – 2015. – Vol. 32, No. 8. – P. 605–613.
99. 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. – Vol. 58, No. 11. – P. 470–478.
100. 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. – Vol. 61, No. 11. – P. 841–850.
101. Calabrese J.R., Shelton M.D., Rappport D.J. et al. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, No. 3. – P. 5–9.
102. Goldberg J.F., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63, No. 1. – P. 125–130.
103. Calabrese J.R., Vieta E., Shelton M.D. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 2. – P. 57–66.
104. Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // *J Clin Psychopharmacol*. – 2000. – Vol. 20, No. 6. – P. 607–614.
105. Grunze H., Walden J. Katayama et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47. – P. 111–114.
106. Katayama Y., Terao T., Kamei K., Hatano K. et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47, No. 3. – P. 111–114.
107. Goldberg J.F., Calabrese J.F., Saville B.R. et al. Mood stabilization and destabilization during acute and continuation phase treatment for bipolar I disorder with lamotrigine or placebo // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 79, No. 9. – P. 1273–1280.
108. National Collaborating Centre for Mental Health. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. – London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Sep. – 58 p. (Clinical guideline; No. 185).
109. Price A.L., Marzani-Nissen G.R. Bipolar disorders: a review // *Am Fam Physician*. – 2012. – Vol. 85, No. 5. – P. 483–493.
110. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные и поведенческие функции // *Фарматека*. – 2009. – № 7. – С. 13–18.
111. Murru A., Popovic D., Pacchiarotti I. et al. Management of adverse effects of mood stabilizers // *Curr Psychiatry Rep*. – 2015. – Vol. 17, No. 8. – P. 603.
112. Verrotti A. et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, No. 2. – P. 199–211.
83. Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Currier D. et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 1050–1056.
84. Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina i valproata natriya pri afektivnykh i shizoafektivnykh psikhozakh // *Zhurn. nevropatol. i psikiatr. im. S.S. Korsakova*. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
85. Kuzavkova M.V. Kliniko-farmakokineticheskiy prognoz effektivnosti normotimikov pri vtorychnoi profilaktike faznoprotekayushchikh endogennykh psikhozov: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2001.
86. Cipriani A., Reid K., Young A.H. et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – No. 10. – CD003196.
87. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 392–400.
88. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. Lamictal 605 Study Group. 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, No. 9. – P. 1013–1024.
89. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 432–441.
90. Jung I., Lee M., Kang B. et al. Lamotrigine treatment for patients with bipolar II disorder: retrospective report of 30 cases // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10, No. 1. – P. 45–46.
91. Sharma V., Khan M., Corpse C. Role of lamotrigine in the management of treatment-resistant bipolar II depression: a chart review // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 111, No. 1. – P. 100–105.
92. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T., Perry C.M. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18, No. 1. – P. 63–67.
93. Seo H.J., Chiesa A., Lee S.J. et al. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications // *Clin Neuropharmacol*. – 2011. – Vol. 34, No. 1. – P. 39–47.
94. Coryell W. Rapid cycling bipolar disorder: clinical characteristics and treatment options. // *CNS Drugs*. – 2005. – Vol. 19, No. 7. – P. 557–569.
95. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision) // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159, No. 4. – P. 1–50.
96. Fountoulakis K.N., Kontis D., Gonda X. et al. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder // *Bipolar Disord*. – 2013. – Vol. 15, No. 2. – P. 115–137.
97. Vieta E., Valenti M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 148, No. 1. – P. 28–36.
98. Goldberg J.F., Freeman M.P., Balon R. et al. The American society of clinical pharmacology survey of psychopharmacologists' practice patterns for the treatment of mood disorders // *Depress Anxiety*. – 2015. – Vol. 32, No. 8. – P. 605–613.
99. 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. – Vol. 58, No. 11. – P. 470–478.
100. 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. – Vol. 61, No. 11. – P. 841–850.
101. Calabrese J.R., Shelton M.D., Rappport D.J. et al. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, No. 3. – P. 5–9.
102. Goldberg J.F., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63, No. 1. – P. 125–130.
103. Calabrese J.R., Vieta E., Shelton M.D. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 2. – P. 57–66.
104. Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // *J Clin Psychopharmacol*. – 2000. – Vol. 20, No. 6. – P. 607–614.
105. Grunze H., Walden J. Katayama et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47. – P. 111–114.
106. Katayama Y., Terao T., Kamei K., Hatano K. et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47, No. 3. – P. 111–114.
107. Goldberg J.F., Calabrese J.F., Saville B.R. et al. Mood stabilization and destabilization during acute and continuation phase treatment for bipolar I disorder with lamotrigine or placebo // *J Clin Psychiatry*. – 2009. – Vol. 79, No. 9. – P. 1273–1280.
108. National Collaborating Centre for Mental Health. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. – London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Sep. – 58 p. (Clinical guideline; No. 185).
109. Price A.L., Marzani-Nissen G.R. Bipolar disorders: a review // *Am Fam Physician*. – 2012. – Vol. 85, No. 5. – P. 483–493.
110. Ushkalova A.V., Ushkalova E.A. Vliyaniye protivosudorozhnykh preparatov na kognitivnyye i povedencheskie funktsii // *Farmateka*. – 2009. – № 7. – С. 13–18.
111. Murru A., Popovic D., Pacchiarotti I. et al. Management of adverse effects of mood stabilizers // *Curr Psychiatry Rep*. – 2015. – Vol. 17, No. 8. – P. 603.
112. Verrotti A. et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, No. 2. – P. 199–211.

113. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А. Применение нормотимических средств во время беременности // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 3. – С. 9–15.
114. Diav-Citrin O., Shechtman S. et al. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. 321–324.
115. Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts // Epilepsy Res. – 2008. – Vol. 81, No. 1. – P. 1–13.
116. Ward S., Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations // J Midwifery Womens Health. – 2007. – Vol. 52, No. 1. – P. 3–13.
117. Holmes L.B., Wyszynski D.F., Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience // Arch Neurol. – 2004. – Vol. 65, No. 5. – P. 673–678.
118. Karceski S., Morrell M., Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy // Epilepsy Behav. – 2001. – Vol. 2. – P. 1–50.
119. Hiilesmaa V.K., Teramo K., Granstrom M.L. et al. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs // Lancet. – 1981. – Vol. 2. – P. 165–167.
120. Costoloni G., Pierantozzi E., Goracci A. et al. Mood stabilisers and pregnancy outcomes – a review // Psychiatr Pol. – 2014. – Vol. 48, No. 5. – P. 865–887.
121. Samren E.B., van Duijn C.M., Christiaens G.C. et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring // Ann Neurol. – 1999. – Vol. 46, No. 5. – P. 739–746.
122. Scolnick D. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 767–770.
123. Bowden C.L. Valproate // Bipolar Disord. – 2003. – Vol. 5, No. 3. – P. 189–202.
124. Morrow J., Russell A., Guthrie E. et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, No. 2. – P. 193–198.
125. Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A. et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160, No. 7. – P. 1263–1271.
126. Gerstner T. et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, No. 7. – P. 1136–1143.
127. Kennedy D., Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age // J Psychiatry Neuroscience. – 1998. – Vol. 23. – P. 223–228.
128. Meador K.J., Penovich P., Baker G.A. et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age // Epilepsy Behav. – 2009. – Vol. 15, No. 3. – P. 339–343.
129. Minagawa K., Watanabe T., Oyanagi R. Characteristics of women with epilepsy who developed polycystic ovary syndrome owing to the therapy with valproate sodium // No To Hattatsu. – 2013. – Vol. 45, No. 4. – P. 304–308.
130. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions // CNS Spectr. – 2014. – Vol. 26, No. 1. – P. 11.
131. Wang X.Q., Xiong J., Xu W.H. et al. Risk of a lamotrigine-related skin rash: current meta-analysis and postmarketing cohort analysis // Seizure. – 2015. – Vol. 25. – P. 52–61.
132. Bowden C.L., Calabrese J.R., Ketter T.A. et al. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No. 7. – P. 1199–1201.
133. Chuang Y.C. et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53, No. 1. – P. 120–128.
134. Sachs G., Bowden C., Calabrese J.R. et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder // Bipolar Disord. – 2006. – Vol. 82. – P. 175–181.
135. Daban C. et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results // J Clin Psychopharmacol. – 2006. – Vol. 26, No. 2. – P. 178–181.
136. Gil-Nagel A. et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy // Seizure. – 2006. – Vol. 15, No. 3. – P. 142–149.
137. Cunnington M., Ferber S., Quartey G. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory C. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48, No. 6. – P. 1207–1210.
138. Hunt S.J., Craig J.J., Morrow J.J. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy // Neurology. – 2009. – Vol. 72, No. 12. – P. 1108.
139. Mølgaard-Nielsen D., Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects // JAMA. – 2011. – Vol. 305, No. 19. – P. 1996–2002.
113. Ushkalova A.V., Ushkalova E.A. Primenenie normotimicheskikh sredstv vo vremya beremennosti // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2012. – № 3. – С. 9–15.
114. Diav-Citrin O., Shechtman S. et al. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. 321–324.
115. Meador K., Reynolds M.W., Crean S. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts // Epilepsy Res. – 2008. – Vol. 81, No. 1. – P. 1–13.
116. Ward S., Wisner L. Collaborative Management of Women with Bipolar Disorder During Pregnancy and Postpartum: Pharmacologic Considerations // J Midwifery Womens Health. – 2007. – Vol. 52, No. 1. – P. 3–13.
117. Holmes L.B., Wyszynski D.F., Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience // Arch Neurol. – 2004. – Vol. 65, No. 5. – P. 673–678.
118. Karceski S., Morrell M., Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy // Epilepsy Behav. – 2001. – Vol. 2. – P. 1–50.
119. Hiilesmaa V.K., Teramo K., Granstrom M.L. et al. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs // Lancet. – 1981. – Vol. 2. – P. 165–167.
120. Costoloni G., Pierantozzi E., Goracci A. et al. Mood stabilisers and pregnancy outcomes – a review // Psychiatr Pol. – 2014. – Vol. 48, No. 5. – P. 865–887.
121. Samren E.B., van Duijn C.M., Christiaens G.C. et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring // Ann Neurol. – 1999. – Vol. 46, No. 5. – P. 739–746.
122. Scolnick D. Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 767–770.
123. Bowden C.L. Valproate // Bipolar Disord. – 2003. – Vol. 5, No. 3. – P. 189–202.
124. Morrow J., Russell A., Guthrie E. et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, No. 2. – P. 193–198.
125. Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A. et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160, No. 7. – P. 1263–1271.
126. Gerstner T. et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, No. 7. – P. 1136–1143.
127. Kennedy D., Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age // J Psychiatry Neuroscience. – 1998. – Vol. 23. – P. 223–228.
128. Meador K.J., Penovich P., Baker G.A. et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age // Epilepsy Behav. – 2009. – Vol. 15, No. 3. – P. 339–343.
129. Minagawa K., Watanabe T., Oyanagi R. Characteristics of women with epilepsy who developed polycystic ovary syndrome owing to the therapy with valproate sodium // No To Hattatsu. – 2013. – Vol. 45, No. 4. – P. 304–308.
130. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions // CNS Spectr. – 2014. – Vol. 26, No. 1. – P. 11.
131. Wang X.Q., Xiong J., Xu W.H. et al. Risk of a lamotrigine-related skin rash: current meta-analysis and postmarketing cohort analysis // Seizure. – 2015. – Vol. 25. – P. 52–61.
132. Bowden C.L., Calabrese J.R., Ketter T.A. et al. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder // Am J Psychiatry. – 2006. – Vol. 163, No. 7. – P. 1199–1201.
133. Chuang Y.C. et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53, No. 1. – P. 120–128.
134. Sachs G., Bowden C., Calabrese J.R. et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder // Bipolar Disord. – 2006. – Vol. 82. – P. 175–181.
135. Daban C. et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results // J Clin Psychopharmacol. – 2006. – Vol. 26, No. 2. – P. 178–181.
136. Gil-Nagel A. et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy // Seizure. – 2006. – Vol. 15, No. 3. – P. 142–149.
137. Cunnington M., Ferber S., Quartey G. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory C. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study // Epilepsia. – 2007. – Vol. 48, No. 6. – P. 1207–1210.
138. Hunt S.J., Craig J.J., Morrow J.J. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy // Neurology. – 2009. – Vol. 72, No. 12. – P. 1108.
139. Mølgaard-Nielsen D., Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects // JAMA. – 2011. – Vol. 305, No. 19. – P. 1996–2002.

Anticonvulsants in the therapy of bipolar affective disorder

A.V. Ushkalova¹, E.A. Ushkalova²

¹ Private psychiatric clinic «Dushevnoe zdorovje», Russia, Moscow

² Department of General and Clinical Pharmacology PFUR, Russia, Moscow

SUMMARY: The article is a review of the literature on the use of anticonvulsants in bipolar affective disorder. The spectrum of activity of drugs of this group, their effectiveness in coping manic and depressive phases, preventive therapy, tolerability and major side effects, safety for prolonged use, as well as during pregnancy are considered.

KEY WORDS: Bipolar affective disorder, Anticonvulsants, Valproate, Carbamazepine, Lamotrigine

CONTACT: annaushk@yandex.ru