

Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством

Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладыженский М.Я.

Московский НИИ психиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России

РЕЗЮМЕ: В статье рассмотрены современные возможности и проблемы лекарственной терапии биполярного аффективного расстройства с учетом дифференцированного подхода к выбору препарата в зависимости от особенностей течения заболевания (преобладающей полярности фаз и наличия психотической симптоматики), приведены данные о клинической эффективности нормотимиков и атипичных антипсихотиков на разных этапах терапии биполярного аффективного расстройства, дано описание свойств отдельных препаратов в аспекте преемственности терапии от купирования фазы до профилактики рецидивов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, мания, депрессия, профилактика, рецидив, нормотимики, атипичные антипсихотики.

КОНТАКТ: ekostukova@gmail.com

Биполярное аффективное расстройство (БАР) в последние годы находится в центре пристального внимания всех специалистов, работающих в области психиатрии: исследователей, клиницистов, психологов, работников реабилитационного звена. Это связано с рядом причин, среди которых наиболее важными представляются низкая выявляемость этого заболевания, частые ошибки диагностики и многолетняя неадекватная терапия, приводящая к инвалидизации пациентов. Известно, что фармакогенный фактор оказывает большое влияние на течение заболевания. Это крайне важно как с точки зрения сохранения социальной адаптации, так и с точки зрения сокращения смертности этого наиболее «сохранного» в психиатрической практике контингента больных.

В России, несмотря на наличие в аптечной сети всех необходимых для лечения БАР препаратов, заболевание плохо диагностируется и, как следствие, адекватная помощь пациенту не оказывается. Доля диагнозов всей группы аффективной патологии в России начтожно мала и относится к доле диагнозов «шизофрения» как 1:100, что совершенно не соответствует данным зарубежных генетико-эпидемиологических исследований, в соответствии с которыми соотношение этих заболеваний составляет 2:1 [8]. Современные эпидемиологические данные о распространенности БАР в России отсутствуют, а по результатам единичных исследований, проведенных в 80-х годах прошлого века [1, 4, 21], она распространена приблизительно в 100 раз меньше, чем по зарубежным данным о распространенности заболевания [26, 44, 57, 58, 76, 92]. Согласно результатам российских исследований последних лет, среди больных, наблюдающихся с диагнозом «рекуррентное депрессивное расстройство» (РДР), доля пациентов с БАР составляет 40,8 % [19, 61], а среди пациентов с диагнозом «шизофрения, или шизоаффективное расстройство» – 40,3 % [20]. Несомненно, частота ошибок диагностики обусловлена степенью информированности практических врачей о подходах к выявлению данного заболевания. Однако, когда речь идет о БАР, играет роль и несовершенство современных критериев его диагностики. Ошибки при диагностике БАР также во многом связаны с клиническим течением этого заболевания, а именно с тем, что на протяжении жизни пациента оно проявляется

различными симптомокомплексами: мания, депрессия, смешанные состояния, интермисии, коморбидные расстройства. Кроме того, к основной характеристой для БАР аффективной симптоматике часто присоединяются психотические симптомы, которые (особенно в период мании) в сочетании с психомоторным возбуждением затрудняют распознавание аффективно-бредовой структуры синдрома и ведут к ошибочному диагнозу «шизофрения». Большое значение имеет также тот факт, что у больных с повторными эпизодами депрессии врачами часто не выявляются гипоманиакальные состояния, имевшие место в анамнезе. Это приводит к ошибочной диагностике рекуррентного депрессивного расстройства. Такие ошибки диагностики ведут к назначению больным неадекватной терапии на многие годы. По данным разных зарубежных авторов, до установления правильного диагноза БАР проходит 10 лет [53], в российских исследованиях этот срок больше и составляет 15 лет [19, 20]. Отсутствие нормотимической терапии на протяжении этих лет, длительное назначение антидепрессантов или классических нейрелептиков не только утяжеляют течение самого заболевания, вызывая учащение фаз или их затягивание, но и инвалидизируют пациентов в результате развития побочных эффектов терапии, в частности экстрапирамидной симптоматики при лечении классическими нейрелептиками.

В то же время своевременная диагностика и правильно подобранная терапия позволяют существенно нивелировать проявления болезни, сократить частоту и тяжесть фаз, удлинить ремиссии, уменьшить частоту и сроки госпитализаций. По данным разных авторов, длительная традиционная терапия карбонатом лития или нормотимиками-антиконвульсантами сокращает длительность периодов болезни в среднем на 40–50 % [2, 5–8, 10, 12–17]. Психологические мероприятия, проводимые на фоне фармакотерапии, позволяют обучить пациента регистрировать ранние проявления рецидива и своевременно обращаться за медицинской помощью, что позволяет купировать обострения амбулаторно, возможно, даже без утраты в эти периоды трудоспособности. Таким образом, если и не удастся полностью прекратить фазообразование, в значительном числе случаев адекватная терапия с использованием

препаратов нормотимического действия позволяет перевести заболевание на амбулаторный уровень, сократить число госпитализаций и, таким образом, существенно уменьшить ущерб социальной адаптации пациента, вызванный очередным обострением болезни, а также сократить связанные с заболеванием финансовые расходы, которые несет и семья пациента, и общество в целом. Поскольку все нормотимики затрагивают большинство нейромедиаторных систем, что может негативно отражаться на деятельности тех или иных систем организма, крайне важно использовать минимальное число лекарственных препаратов в одной терапевтической схеме, а в идеальном случае, при возможности, – стремиться к монотерапии. В то же время исследования показывают, что число препаратов, назначаемых одновременно пациентам БАР, составляет в среднем около трех, что является скорее правилом, чем исключением [92], и противоречит рекомендациям, разработанным в соответствии с принципами доказательной медицины [62, 63].

В условиях такой терапии особое значение приобретает возможность быстрого и безопасного купирования обострений, которое может проводиться не только в стационаре, но и амбулаторно. Идеальной является ситуация, когда увеличение дозировок профилактического препарата позволяет купировать симптоматику обострения. Однако, как известно, традиционно применяемые нормотимики имеют определенную избирательность купирующего действия в отношении маниакальной и депрессивной симптоматики. Их возможности купирования фаз ограничиваются необходимостью титрации дозировок, которая увеличивает длительность купирующей терапии. При этом ни один из них не обладает антипсихотическим действием и не может быть использован в качестве монотерапии при купировании аффективных фаз с психотической симптоматикой. Эти проблемы определяют важность внедрения в практику терапии БАР новых препаратов, обладающих поливалентным действием, т. е. способностью не только предотвращать, но и купировать острые аффективные фазы разного полюса, а также эффективно воздействовать на психотическую симптоматику в их структуре. В связи с этим исследование возможностей атипичных антипсихотиков (ААП) при лечении БАР представляется весьма актуальным.

Фармакологические свойства ААП позволяют теоретически обосновать возможность их использования при БАР. Так, данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывают нарушения мозговой функции в области базальных ганглиев, префронтальной коры и лобных долей в периоды клинических проявлений мании и депрессии [80]. Последние ПЭТ-исследования показали, что восстановление плотности и чувствительности серотониновых рецепторов головного мозга клинически определяет купирующий и профилактический эффекты в отношении депрессивных симптомов [60, 94]. Существуют также доказательства наличия антиманиакального эффекта у препаратов, селективно блокирующих D2-дофаминовые рецепторы, в частности у пимозиды [11]. Современные ПЭТ-исследования показали, что уменьшение дофаминовой нейротрансмиссии при лечении вальпроатом связано с редукцией маниакальной симптоматики [95]. Известно, что 5HT2-рецепторы

оказывают ингибирующее действие на высвобождение дофамина, поэтому блокада 5HT2-рецепторов атипичным антипсихотиком приводит к повышению высвобождения дофамина в различных областях головного мозга. Увеличение содержания дофамина во фронтальной коре может помочь при купировании депрессивных симптомов, в то время как увеличение содержания дофамина в лимбической области может привести к усилению маниакальной симптоматики, если не заблокировать D2-рецепторы, как это происходит в случае применения ААП [3]. Таким образом, антидепрессивный и антиманиакальный эффекты ААП отчасти объясняются особенностями их фармакологического действия.

Результаты имеющихся к настоящему времени исследований позволяют индивидуализировать выбор нормотимика в зависимости от характера течения заболевания (преобладающая полярность фаз, наличие психотической симптоматики) у данного конкретного пациента.

Имеющиеся исследования и многолетний опыт клинического использования карбоната лития и вальпроата натрия показывают, что их профилактический эффект в большей степени адресуется к маниакальным фазам по сравнению с депрессивными [5, 6, 10, 13–18, 29, 30, 35, 41, 68 и др.]. Это означает, что они являются препаратами первого выбора при лечении больных с преобладанием маниакальных фаз в течение заболевания. Оба препарата обладают отчетливым антиманиакальным эффектом. При этом купирующее антиманиакальное действие этих препаратов имеет ряд недостатков [11, 29, 30, 32, 54, 67 и др.] Так, недостатками лития при купирующей терапии маниакальных состояний являются: отсутствие седативного эффекта, позволяющего купировать психомоторное возбуждение; риск развития токсических реакций, побочных эффектов и осложнений; необходимость постепенной титрации дозировки под контролем концентрации препарата в крови, что бывает затруднительно и при амбулаторной терапии, и в условиях стационара в случае развернутого маниакального синдрома с характерным снижением комплаентности больного. Антиманиакальное купирующее действие вальпроата натрия сопряжено с необходимостью применения методики «быстрого насыщения», которая предполагает использование высокой начальной терапевтической дозировки и последующего быстрого ее наращивания, которая часто затруднена развитием нежелательных явлений терапии, прежде всего тошноты и рвоты, препятствующих дальнейшему использованию адекватных доз препарата.

Купирующее антидепрессивное действие карбоната лития и вальпроата натрия не столь очевидно. Антидепрессивное действие лития развивается значительно медленнее, чем антиманиакальное. При назначении лития в период депрессивной фазы для достижения отчетливого клинического эффекта требуется в среднем 6–8 недель, поэтому монотерапия литием в остром периоде депрессивной фазы в большинстве случаев оказывается недостаточной. Контролируемые исследования эффективности вальпроата при биполярной депрессии ограничены, клинически он представляется менее эффективным при лечении депрессии по сравнению с манией [22, 54 и др.].

Профилактический эффект двух других традиционно используемых нормотимиков – карбамазепина и ламотриджина – адресуется в большей степени к депрессивным фазам, чем к маниакальным, что определяет их как препараты первого выбора для больных с преобладанием в течение заболевания депрессий [2, 5–8, 10, 12, 13, 15, 27, 28, 31, 65, 79, 91, 96 и др.]. Однако купирующее антидепрессивное и антиманиакальное действие этих препаратов не доказано плацебо-контролируемыми исследованиями [52, 65, 81, 96 и др.], хотя купирующее действие ламотриджина в отношении симптоматики депрессивной фазы имеет большую доказательную базу по сравнению с другими нормотимиками. Купирующим эффектом в отношении симптоматики маниакальной фазы он не обладает [78]. Эффективность карбамазепина при купировании маниакальных состояний существенно уступает эффективности лития, а его антидепрессивное действие выражено в меньшей степени, чем антиманиакальное [15, 16, 17 и др.].

Таким образом, монотерапия традиционно используемыми нормотимиками может обеспечить профилактику аффективных фаз обоих полюсов и купирование острых маниакальных состояний (литий, вальпроат натрия). Однако в случае развития депрессий или психотической симптоматики в структуре фазы возникает необходимость дополнительного использования антипсихотиков или антидепрессантов.

Известно, что применение антидепрессантов при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии фазы, т. е. развитием гипоманиакального или маниакального состояния [17, 22, 66 и др.]. Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР. По современным представлениям число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений [17, 42, 70, 71], т. е. «фаза провоцирует фазу». Особенно это касается трициклических антидепрессантов, которые провоцируют инверсию фазы при БАР в 11–74 % случаев [45, 68, 69]. При этом частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок.

Применение антипсихотиков при наличии психотической симптоматики в структуре аффективного эпизода неизбежно. Особенно часто эта необходимость возникает при развитии маниакальных состояний, так как приблизительно в 50 % случаев они сопровождаются бредовой симптоматикой и в 15 % случаев – галлюцинаторной [45]. Назначение больным БАР мощных классических нейролептиков само по себе способствует развитию затяжных состояний с нивелированием аффективного радикала и формированием застывшей, не подвергающейся трансформации маниакально-бредовой структуры или вызывает инверсию аффекта с затяжными адинамическими депрессиями. Кроме того, показано, что больные БАР более чувствительны к развитию экстрапирамидных побочных эффектов классических нейролептиков [17, 25, 46]. Экстрапирамидная симптоматика, вызванная применением классических нейролептиков у больных БАР, часто является основной причиной их инвалидизации.

Все большее число доказательных исследований демонстрирует наличие у ААП нормотимических свойств [9]. Их способность купировать актуальную маниакальную и психотическую симптоматику и хо-

рошая (в отличие от классических нейролептиков) переносимость открывают широкую перспективу использования этой группы препаратов при длительной профилактической терапии, поскольку не менее чем у половины больных БАР I типа на разных этапах заболевания обнаруживается психотическая симптоматика [53].

Профилактический эффект в отношении рецидивов маниакальных фаз изучался в рандомизированных клинических исследованиях для большинства ААП. Доказательная база оказалась достаточной для регистрации оланзапина и арипипразола в качестве средств профилактики рецидивов маниакальных фаз после успешного купирования индексного эпизода мании при БАР, но не в отношении профилактики депрессий [9, 37, 40, 50, 51, 73]. Профилактическое действие кветиапина оказалось более широким. Его эффективность доказана как для профилактики маний, так и для профилактики депрессий независимо от индексного эпизода [64, 81, 82, 89, 90], и кветиапин замедленного высвобождения разрешен к медицинскому применению по этим показаниям, в том числе и в нашей стране. Кроме того, плацебо-контролируемые исследования показали его эффективность при быстроциклическом течении БАР [88].

Таким образом, в настоящий момент имеется значительный арсенал средств (включающий как традиционно применяемые нормотимики, так и ААП) для дифференцированного подхода к выбору препарата с учетом особенностей течения заболевания и соматоневрологического статуса пациента. Тщательная оценка анамнеза заболевания, как правило, позволяет выявить наиболее дезадаптирующие (более длительные, более тяжелые или сопровождающиеся развитием психотической симптоматики) фазы. Также, учитывая длительный (практически пожизненный) период проведения профилактической терапии, представляется очень важной возможность выбора из этого арсенала средства, которое в наименьшей степени вызывает у пациента физический дискомфорт и не ухудшает его соматическое состояние. Это позволяет не только проводить безопасную терапию, но и повышает комплаентность, так как в периоды ремиссий пациенты, особенно трудоспособные, часто отказываются от препаратов, нарушающих их самочувствие и работоспособность.

Возможность купирования острой аффективной или аффективно-бредовой симптоматики ААП активно изучается. При купировании маниакальных состояний ААП в настоящее время уже широко используются, а результаты значительного числа проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, а также менее сложных по дизайну открытых клинических исследований доказали эффективность каждого из ААП (клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина, zipрасидона, арипипразола и азнапина). Все они разрешены к медицинскому применению в качестве средств купирующей терапии маниакальных состояний. Применение ААП позволяет решить три основные задачи, стоящие перед врачом при проведении такой терапии: 1) достижение собственно антиманиакального эффекта; 2) контроль психомоторного возбуждения; 3) купирование психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики [24].

Возможности широкого использования ААП при купировании маниакальных состояний обусловле-

ны не только их эффективностью, хорошей переносимостью и наличием нормотимических свойств, но и наличием лекарственных форм, облегчающих проведение терапии у пациентов с психомоторным возбуждением и отказом от лечения, что характерно для мании. Так, оланзапин имеет инъекционную лекарственную форму и сублингвальную таблетированную форму для рассасывания. Кветиапин имеет лекарственную форму немедленного высвобождения и замедленного высвобождения (последняя зарегистрирована в России под названием «Сероквель Пролонг»). Кветиапин немедленного высвобождения и Сероквель Пролонг имеют различную фармакокинетику, но обладают одинаковой биодоступностью. Время достижения пиковой концентрации в плазме крови для кветиапина замедленного высвобождения больше (5 ч), чем для кветиапина немедленного высвобождения (2 ч), но первый обеспечивает более длительное время сохранения высокой концентрации препарата в плазме крови, что позволяет поддерживать его терапевтическую концентрацию при менее частом приеме (1 раз в день) [43]. Это обеспечивает пациентам и лечащим врачам более удобный режим дозирования и повышает комплаенс [75]. Кроме того, в исследованиях было установлено, что при примене-

нии кветиапина немедленного высвобождения (дважды в день) и замедленного высвобождения (один раз в день) в дозировке 300, 600 и 800 мг/сут отмечалась схожая занятость центральных D2-рецепторов, которые играют ключевую роль в нейробиологической основе развития психотической симптоматики и мании. Клиническое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало его эффективность в дозах 400–800 мг/сут один раз в день при купировании мании уже на 4-й день ($p < 0,001$), с сохранением статистически значимой разницы по сравнению с плацебо в течение трех недель исследования [64]. В клинической практике преимущество кветиапина замедленного высвобождения перед обычным кветиапином заключается в возможности с его помощью достигать терапевтической дозы за более короткий отрезок времени, что особенно важно при купировании маниакальных состояний. В объединенном анализе различных режимов титрации кветиапина и кветиапина замедленного высвобождения (см. рисунок) принципиальных различий в переносимости не было [48, 49, 59] (см. таблицу). В группе кветиапина при достижении дозы 400 мг/сут на 5-й день терапии относительно реже наблюдалась седация по сравнению с группой, применявшей кветиапин замедленного

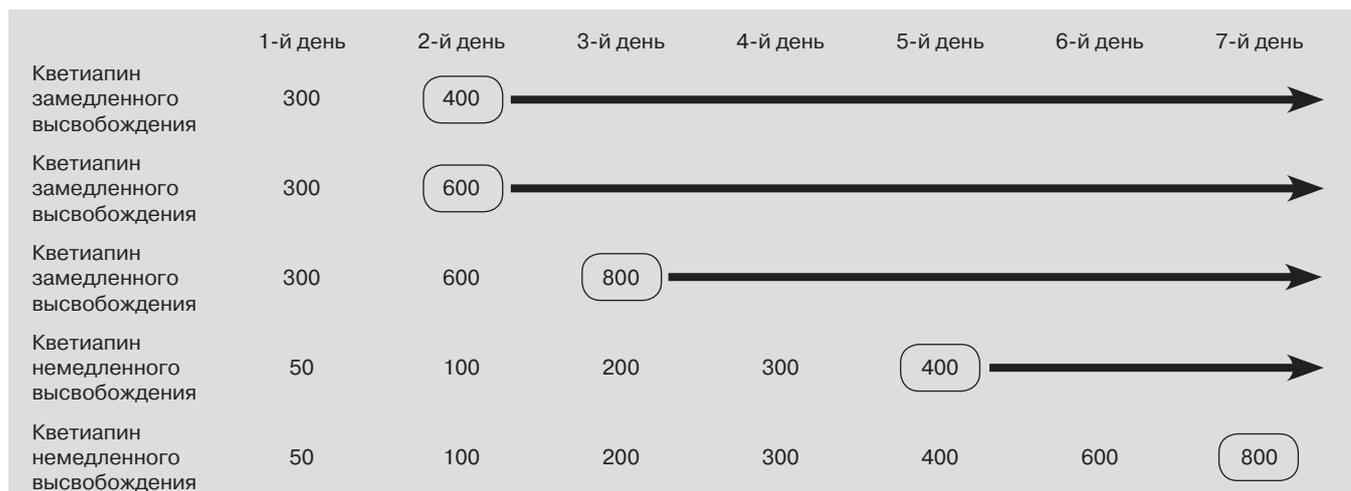


Рисунок. Режимы дозирования в исследованиях кветиапина

* Кветиапин замедленного высвобождения назначался один раз на ночь и плацебо один раз утром; кветиапин немедленного высвобождения назначался дважды в сутки, утром и вечером.

Таблица. Сравнение переносимости кветиапина немедленного и замедленного высвобождения на первой неделе терапии [59]

Препарат Число больных	Плацебо $n = 235$	Кветиапин замедленного высвобождения				Кветиапин		
		400 мг $n = 227$	600 мг $n = 218$	800 мг $n = 234$	Всего $n = 679$	400 мг $n = 123$	800 мг $n = 115$	Всего $n = 238$
Общее количество	75 (31,9)	96 (42,3)	109 (50,0)	87 (37,2)	292 (43,0)	35 (28,5)	65 (56,5)	100 (42,0)
Сонливость	3 (1,3)	22 (9,7)	16 (7,3)	23 (9,8)	61 (9,0)	9 (7,3)	12 (10,4)	21 (8,8)
Седация	8 (3,4)	22 (9,7)	16 (7,3)	12 (5,1)	50 (7,4)	1 (0,8)	21 (18,3)	22 (9,2)
Сухость во рту	2 (0,9)	18 (7,9)	14 (6,4)	14 (6,0)	46 (6,8)	2 (1,6)	13 (11,3)	15 (6,3)
Головокружение	6 (2,6)	12 (5,3)	16 (7,3)	12 (5,1)	40 (5,9)	5 (4,1)	5 (4,3)	10 (4,2)

*Основные побочные эффекты, отмеченные у 5 % и более пациентов, проявляющиеся в первую неделю терапии.

высвобождения, аналогичная доза которого назначалась на 2-й день терапии. Эти различия сглаживались при использовании дозы 800 мг/сут, хотя в группе кветиапина замедленного высвобождения эта доза достигалась раньше (на 3-й день терапии), чем в группе обычного кветиапина (на 7-й день терапии). Применение кветиапина замедленного высвобождения в дозировках 600 и 800 мг/сут не сопровождалось увеличением количества нежелательных явлений по сравнению с приемом 400 мг/сут.

Преимущества ААП перед классическими нейрореплетиками в лечении БАР заключаются не только в возможности эффективного купирования маниакальной симптоматики при более высокой переносимости, но и в потенциальной возможности предотвращения инверсии фазы [56]. Это подтверждается результатами российского открытого рандомизированного шестинедельного, сравнительного исследования [23], включавшего 129 пациентов с умеренно выраженной и тяжелой маниакальной симптоматикой в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств. В этом исследовании сравнивалась эффективность монотерапии рисперидона (средняя доза 5,3±0,9 мг/сут), оланзапина (16,7±6,3 мг/сут), кветиапина (638,1±135,9) мг/сут, зипрасидона (133±16,3 мг/сут), галоперидола (22,3±5,9 мг/сут), комбинированной терапии галоперидолом и литием (20,2±5,9 мг/сут и 733,3±123,8 мг/сут) течение шести недель. Во всех терапевтических группах наблюдалась выраженная статистическая достоверная редукция симптоматики по шкале YMRS по сравнению с фоном ($p < 0,001$). Число больных, достигших критериев ремиссии, было наименьшим в группе галоперидола – 13,6 %, в группе кветиапина – 57,1 %, галоперидола и лития – 52,4 %, оланзапина – 52,2 %, рисперидона – 41 %, зипрасидона – 40 %. В группе монотерапии галоперидолом в отличие от других групп обнаруживалось депрессогенное действие. У двух пациентов в этой терапевтической группе была отмечена инверсия фазы, а при оценке по шкале тяжести депрессивной симптоматики Монтгомери – Асберг средний балл в группе галоперидола увеличился на 9 % к 6-й неделе терапии.

ААП (как группа) более эффективны по сравнению с нормотимиками при купировании мании, а по сравнению с галоперидолом оланзапин, кветиапин и рисперидон реже приводят к отказам пациентов от лечения [38].

Таким образом, выбор препаратов, позволяющих эффективно и безопасно проводить купирующую терапию маниакальных состояний, достаточно велик. При этом важно уже на этапе купирующей терапии использовать тот препарат, который предполагается применять в последующем периоде профилактики, и опираться на принципы дифференцированного подхода к выбору лекарственного средства в зависимости от особенностей клинической картины мании, ее тяжести и соматоневрологического статуса пациента [18].

Гораздо сложнее обстоит дело с препаратами для купирования депрессивной симптоматики при БАР. Мета-анализ эффективности ААП при биполярной депрессии показывает, что из всей этой группы только кветиапин и оланзапин эффективны при купировании биполярной депрессии. При этом оба препарата демонстрируют быстрое развитие эффекта уже с первой недели терапии [40].

Оланзапин разрешен к медицинскому применению для купирования биполярной депрессии только в комбинации с флуоксетином. В исследовании [86] было показано, что оланзапин эффективнее плацебо при купировании депрессии у больных БАР I типа, однако наилучшие результаты были получены при использовании комбинации оланзапина с флуоксетином. Частота инверсии фазы и развития маниакальных состояний в этих группах не различалась. В другом исследовании [33] комбинация оланзапина с флуоксетином оказалась несколько эффективнее ламотриджина, хотя различия в показателях эффективности между группами не были статистически значимыми (68,8 против 59,7 %). Добавление оланзапина к литию также может повысить эффективность терапии [85, 87] и уменьшить выраженность суицидального поведения [47].

Единственным препаратом, разрешенным к медицинскому применению в виде монотерапии при купировании биполярной депрессии, является кветиапин. Его эффективность в качестве препарата монотерапии доказана широкомасштабными исследованиями, результаты которых были воспроизводимыми, а также данными мета-анализа. Возможность использования кветиапина изучалась в четырех исследованиях: BOLDER I [36], BOLDER II [84], EMBOLDEN I [97] и EMBOLDEN II [55]. В пятом исследовании, также имевшем позитивные результаты, использовался кветиапин замедленного высвобождения [82]. Он вызывал значительно меньше седации в первые 1–3 ч после приема очередной дозы, а его переносимость в целом в период наращивания дозировок была сопоставимой с переносимостью обычного кветиапина [72].

Первое исследование показало, что монотерапия кветиапином в дозах 300 и 600 мг/сут была значительно более эффективной, чем применение плацебо. Второе исследование подтвердило эффективность кветиапина при БАР I и БАР II. Во всех исследованиях кветиапин оказывал выраженное действие на ключевые симптомы депрессии. Частота инверсий в манию была незначительной и сопоставимой с частотой в группе плацебо (2,2 и 3,9 соответственно). Аналогичные результаты были получены в исследованиях EMBOLDEN, в которых препараты сравнения – литий и пароксетин – не продемонстрировали своей эффективности. Мета-анализ [40] подтвердил роль кветиапина в терапии биполярной депрессии, а другой мета-анализ, проведенный в работе [34], показал, что кветиапин эффективен не только в отношении ключевых симптомов биполярной депрессии, но и в отношении симптоматики тревоги в ее структуре. При этом успех терапии зависит от использования адекватных дозировок препарата в зависимости от клинической задачи. При купировании депрессии рекомендуемая суточная доза – 300 мг, при купировании мании – 600 мг, при профилактике рецидивов – 300–800 мг.

Таким образом, анализ возможностей различных препаратов при лечении БАР показывает, что на современном этапе терапия может проводиться дифференцированно с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания. Спектр клинического действия атипичных антипсихотиков по сравнению с препаратами других групп в наибольшей степени отвечает требованиям, предъявляемым к «идеальному» лекарственному средству для лечения БАР, которое способно

подавлять развитие симптоматики обоих полюсов, не вызывает инверсии фазы, обладает купирующим действием при мании или депрессии и антипсихотической эффективностью. В их ряду наибольшую перспективу для возможностей монотерапии БАР открывает кветиапин, который является единственным препаратом с доказанной эффективностью на всех лечебных этапах, т. е. при купировании маний и депрессий, в том

числе сопровождающихся психотической симптоматикой, и при профилактике рецидивов. В то же время очевидно, что только многолетний опыт практического использования, который для традиционных нормотимиков исчисляется десятилетиями, и накопление данных об особенностях действия и переносимости при длительном непрерывном приеме позволяют уточнить место каждого из ААП в терапии БАР.

Список литературы

- Беляев Б.С. Клиническая дифференциация и систематика эндогенных аффективных психозов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1991. – Т. 91, № 1. – С. 51–55.
- Вовин Р.Я., Дигилов А.Г., Скорик А.И. Профилактическое лечение аффективных психозов финлепсином // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – № 8. – С. 1226–1230.
- Карлссон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис, 2004. – 167 с.
- Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства – диагностические «невидимки» в психиатрической и общей медицинской практике // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. – Т. 9, вып. 3. – С. 85–90.
- Костюкова Е.Г. Карбамазепин как средство профилактики аффективных и шизоаффективных психозов: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1989.
- Костюкова Е.Г. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 88, вып. 12.
- Костюкова Е.Г., Раюшкин В.А., Ушаков Ю.В. Профилактика рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза с помощью карбамазепина: метод, рекомендации. – М., 1991.
- Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // Биологические методы терапии психических расстройств (Доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 491–528.
- Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной противорецидивной терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 1. – С. 2–11.
- Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
- Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гемифренильных состояний при эндогенных психозах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 21 с.
- Мосолов С.Н. Обрыв континуального течения аффективных колебаний с помощью карбамазепина и вальпроата натрия у резистентных к лечению солями лития больных эндогенными психозами // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. – М., 1986. – С. 75–80.
- 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.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазноротекающих эндогенных психозах [сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития] // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна, С.Н. Мосолова. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. – С. 72–128.
- Мосолов С.Н., Вейн А.М. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток. – 1996. – 374 с.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное Аффективное Расстройство. Диагностика и терапия. – М: Медпресс-информ, 2008. – С. 383.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушколова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
- Мосолов С.Н., Ушколова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 2. – С. 2–14.
- Мосолов С.Н., Шафаренко А.А., Ушколова А.В., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – Вып. 3. – С. 2–8.
- Паничева Е.В. Популяционное исследование периодических эндогенных психозов (демографические данные и сравнительная характеристика течения) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1982. – Т. 82, № 4. – С. 557–564.
- Ушколова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 491–529.
- Шафаренко А.А., Капилетти С.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость атипичных антипсихотиков при купировании маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 58–65.
- 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.
- Ahlfors U.G., Baastrop P.C., Dencker S.J. et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients // Acta Psychiatr Scand. – 1981. – Vol. 64, No 3. – P. 226–237.
- Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. – 2003. – Vol. 13. – P. 43–45; 24.
- Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment // Am J Psychiatry. – 1980. – Vol. 137. – P. 782–790.
- Beynon S., Soares-Weiser K., Woolacott N., Duffy S., Geddes J.R. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials // J Psychopharmacol. – 2009. – No 23. P. 574–591.
- Bowden C.L. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects // J Clin Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, Suppl 6. – P. 13–19, discussion 20.
- Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomised, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder // Arch Gen Psychiatr. – 2000. – No 57. – P. 481–489.
- Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A randomized, placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder // Scientific Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2001. – Dec 9–13. – Waikoloa, HI. – P. 238.
- Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L., Chen E., Habil H., Kongsakon R., Manfredi R., Lin H.-N. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial // International Clinical Psychopharmacology. 2010. – V. 25. – № 2. p. 60–67.
- Brown E.B., McElroy S.L., Keck P.E. Jr et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression // J Clin Psychiatry. – 2006. – No 67 (7). – P. 1025–1033.
- Bruce R., Culepper L. et al. Quetiapine Monotherapy as Treatment for Anxiety Symptoms in Patients With Bipolar Depression: A Pooled Analysis of Results From 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Pooled Analysis of Quetiapine for Bipolar Depression April 27, 2008; accepted July 2, 2008 (doi:10.4088/PCC.08m00659)
- Calabrese J.R., Delucchi G.A. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder // Am J Psychiatr. – 1990. – Vol. 147. – P. 431–434.
- Calabrese J.R., Keck P.E. et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // Am J Psychiatry. – 2005. – No 162 (7). – P. 1351–1360.
- Cipriani A., Rendell J., Geddes J.R. Olanzapine in long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // J Psychopharmacol. – 2010. – No 24 (12). – P. 1729–38.
- Cipriani A., Barbui C. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatment meta-analysis // Lancet. – 2011. – No 378 (9799). – P. 1306–1315.
- Colom F., Vieta E. et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder // J Affect Disord. – 2006. – No 93 (1–3). – P. 13–17.
- Cruz N., Sánchez-Moreno J. et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis // Int J Neuropsychopharmacol. – 2009. – No 29. – P. 1–10.
- Cundall R.L., Brooks P.W., Murray L.G. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders // Psychol Med. – 1972. – No 2. – P. 308–311.
- Ehnavall A., Agren H. Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients // J Affect Disord. – 2002. – Vol. 70. – P. 67–75.
- Figueroa C., Brecher M., Hamer-Maansson J.E., Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2009. – No 33 (2). – P. 199–204.
- Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. "Cade's disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder // Can J Psychiatry. – 2002. – Vol. 47. – P. 125–134.
- Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness. – New York: Oxford University Press, 1990. – P. 369–596.
- Goswami U., Basu S., Khastgir U. et al. Neurobiological characterization of bipolar affective disorders: a focus on tardive dyskinesia and soft neurological signs in relation to serum dopamine Beta hydroxylase activity // Indian J Psychiatry. – 1998. – Vol. 40, No 3. – P. 201–211.
- Houston J.P., Ahl J. et al. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex // J Clin Psychiatry. – 2006. – No 67 (8). – P. 1246–1252.

48. Kahn R.S. et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – No 68 (6). – P. 832–842.
49. Kahn R., Kalali A., Gustafsson U., Nyberg S. Efficacy and tolerability of quetiapine XR 400/600/800 mg/day in acute schizophrenia: a post hoc analysis of data from two pooled randomised studies // Poster presented at the 19th EPA European Congress of Psychiatry, Vienna, Austria. – 2011. – March 12–15.
50. Keck P.E. Jr, Calabrese J.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – No 67 (4). – P. 626–37.
51. Keck P.E. Jr, Calabrese J.R., McIntyre R.S. et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – No 68 (10). – P. 1480–1491.
52. Kravitz H.M., Fawcett J. Carbamazepine in the treatment of affective disorders // *Med Sci Res*. – 1987. – No 15. – P. 1–8.
53. Lish J.D., Dime-Meanan S., Whybrow P.C. et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31, No 4. – P. 281–294.
54. McElroy S.L., Keck Jr P.E., Pope Jr H.G. et al. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines // *J Clin Psychiatry*. – 1989. – Vol. 50, No 3. – P. 23–29.
55. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – No 71 (2). – P. 163–174.
56. Meltzer H. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Bipolar Affective Disorder // Poster presentation, XXIst C.I.N.P. Congress. – Glasgow, UK. – 1998.
57. Merikangas K.R., Akiskal H.S., Angst J. et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – No 64. – P. 543–552.
58. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68 (3). – P. 241–251.
59. Meulien D., Huizar K., Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. – 2010. – No 25. – P. 103–115.
60. Meyer J.H., Kapur S., Eisfeld B. et al. The effect of paroxetine on 5-HT_{2A} receptors in depression: an [18F] setoperone PET imaging study // *Am J Psychiatry*. – 2001. – No 158. – P. 78–85.
61. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E., Shafarenko A., Alfimov P., Kostyukova A., Jules A. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord*. – 2014 Jun. – N16(4). – p. 389–399
62. Nivoli AM et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review // *J Affect Disord*. – 2011. – No 129. – P. 14–26.
63. Nivoli A.M., Murru A., Gokkolea J.M. et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review // *J Affect Disord*. – 2012. – No 140. – P. 125–141.
64. Nizar El-Khalil. Update on extended release quetiapine fumarate in schizophrenia and bipolar disorders // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2012. – No 8. – P. 523–536.
65. Okuma T. Therapeutic and prophylactic efficacy of carbamazepine in manic depressive psychosis // *Anticonvulsants in Affective Disorders*, Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. (eds). – Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984.
66. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – No 164. – P. 549–550.
67. Pope H.G., McElroy S.L., Keck P.E. et al. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – No 48. – P. 62–68.
68. Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // *Arch Gen Psychiatry*. – 1973. – Vol. 29. – P. 420–425.
69. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine and lithium carbonate – imipramine carbonate combination // *Arch Gen Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41. – P. 1096–1104.
70. Post R., Leverich G.S., Altshuler L. et al. Lithium-discontinuation-induced refractoriness:iminary observations. // *Am J Psychiatr*. – 1992. – Vol. 149. – P. 1727–1729.
71. Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S., Altshuler L.L. et al. Presentations of depression in bipolar illness // *Clinical Neuroscience Research* 2. – 2002. – P. 142–157.
72. Riesenber R., Baldytcheva I., Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study // *Clinical therapeutics*. – 2012. – Vol. 34. – No 11. – P. 2202–2211.
73. Rendell J.M., Gijman H.J., Keck P. et al. Olanzapine alone or in combination for acute mania // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2003. – No 3. – CD004040.
74. Rosa A.R., Andreazza A.C., Kunz M. et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications // *J Affect Disord*. – 2008. – No 107. – P. 45–51.
75. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases // *Am J Manag Care*. – 2009. – No 15 (6). P. e22–e33.
76. Saunders K.E., Goodwin G.M. New approaches in the treatment of bipolar depression // *Curr Top Behav Neurosci*. – 2013. – No 4. – P. 291–307.
77. Secunda S.K., Katz M.M., Swann A. et al. Mania: diagnosis, state measurement and prediction of treatment response // *J Affect Disord*. – 1985. – Vol. 8. – P. 113–121.
78. Singh V., Mintz J., Tohen M. Novel strategies to improve generalizability of maintenance trial results in Bipolar Disorder (BD) // *Bipolar Disord*. – 2012. – Vol. 14, Suppl 1. – P. 13–14.
79. Smith L.A., Cornelius V., Warnock A., Bell A. et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials // *Bipolar Disorders*. – 2007. – No 9. – P. 394–412.
80. Soares J.C., Mann J.J. The functional neuroanatomy of mood disorders // *J Psychiatr Res*. – 1997. – No 31. – P. 393–432.
81. Suppes T., Vieta E., Liu S., Brecher M., Paulsson B. Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127) // *Am J Psychiatry*. – 2009. – No 166 (4). – P. 476–488.
82. Suppes T., Datto C., Minkwitz M., Nordenhem A., Walker C., Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression // *J Affect Disord*. – 2010. – No 121. – P. 106–115.
83. Takezaki H., Hanaoka H. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive states // *Clin Psychiat*. – 1971. – Vol. 13, No 2. – P. 173–183.
84. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study) // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – No 26 (6). – P. 600–609.
85. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T., Zarate C.A. et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – No 59 (1). – P. 62–69.
86. Tohen M., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – No 60. – P. 1079–1088.
87. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T. et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone // *Br J Psychiatry*. – 2004. – No 184. – P. 337–345.
88. Vieta E., Calabrese J.R., Gokkolea J.M., Raines S., Macfadden W. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo controlled study // *Bipolar Disord*. – 2007. – No 9 (4). – P. 413–425.
89. Vieta E., Suppes T., Eggens I., Persson I., Paulsson B., Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126) // *J Affect Disord*. – 2008. – No 109 (3). – P. 251–263.
90. 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. – No 14. – P. 1029–1049.
91. Vieta E. et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd) // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – No 16. – P. 1719–1732.
92. Weissman M., Bland R., Canino G. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *Jama*. – 1996. – Vol. 276. – P. 293–299.
93. Yatman L.N., Liddle P.F., Dennie J., Shian I.S., Adam M.J., Lane C.J. et al. Disease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. *Arch Gen Psychiatry*. – 1999. – No 56. – P. 705–711.
94. Yatman L.N., Liddle P.F., Shian I.S., Lam R.W., Adam M.J., Zis A.P., Ruth T.J. Effect of rapid tryptofan depletion on brain 5-HT₂ receptors: a PET study // *Br J Psychiatry*. – 2001. – No 178. – P. 448–453.
95. Yatman L.N., Kusumakar V., Calabrese J.R., Rao R., Scarrow G., Kroeker G. Third generation of anticonvulsants in Bipolar Disorder: A review of efficacy and summary of clinical recommendations // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – No 63. – P. 275–283.
96. Yatham L.N. 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. – No 15. – P. 1–44.
97. Young A.H. et al. EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I) // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – No 71 (2). – P. 150–162.

Challenges and opportunities differentiated therapy of patients with bipolar disorder

Kostyukova E.G., Shafarenko A.A., Ladyzhenskii M.J.

Moscow Institute of Psychiatry, Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

SUMMARY. This article describes the opportunities and challenges of modern drug therapy of bipolar disorder based on a differentiated approach to the choice of the drug, depending on the characteristics of the disease (the predominant polarity phases and the presence of psychotic symptoms), provides data on the clinical efficacy of mood stabilizers and atypical antipsychotics in various stages of treatment of bipolar disorder, describes the properties of the individual drugs in terms of continuity of care from the therapy of acute phase to prevention a recurrence.

KEY WORDS: Bipolar disorder, mania, depression, prevention of relapse, mood stabilizers, atypical antipsychotics.

CONTACTS: ekostukova@gmail.com