

Сравнительная эффективность и переносимость двухлетней противорецидивной терапии карбамазепином, карбонатом лития, флуоксетином и пароксетином у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством

Е.Г. Костюкова¹, П.В. Алфимов², А.А. Шафаренко³, С.Н. Мосолов^{1, 4}

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Клиника «MHS Mental Health Service», Ереван, Республика Армения

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Высокий риск рецидивирования при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) определяет необходимость проведения вторичной профилактической терапии. До введения в практику антидепрессантов нового поколения (АД) использовались препараты нормотимического действия (НТ). Сравнительных исследований карбоната лития (КЛ) или карбамазепина (КРБ) и АД нового поколения не обнаружено. **Цель** – сравнительное изучение особенностей клинического действия НТ (КРБ, КЛ) и АД (пароксетина (ПАР) и флуоксетина (ФЛУ) при длительной противорецидивной терапии РДР). **Дизайн:** открытое, проспективное, сравнительное. Длительность – 2 года. **Материал и методы:** 89 пациентов (40 мужчин 49 женщин), диагноз – РДР (F33 МКБ–10); не менее трех депрессивных эпизодов за последние 2 года; отсутствие профилактической терапии в анамнезе. Средний возраст – $43,32 \pm 2,4$ года. Группы (КЛ, КРБ, ПАР, ФЛУ) были сопоставимы по численности и клинико-демографическим показателям. Эффективность определялась сравнением показателей динамики заболевания за 2 года до и после начала терапии. **Результаты:** положительный эффект терапии КРБ (90,9 % пациентов) > ПАР (90,5 %) > КЛ (73,9 %) > ФЛУ (60,7 %). В группе НТ преобладали частичные респондеры, в группе АД – полные. КЛ в отличие от других вызывал нарастание удельного веса субдепрессий. АД превосходили НТ по переносимости. В группе КРБ среднее число НЯ на одного больного было выше ($p < 0,001$) по сравнению с ПАР и ФЛУ и ниже по сравнению с КЛ ($p < 0,05$). **Выводы:** препараты первого выбора при длительной противорецидивной терапии РДР – АД нового поколения. КРБ может использоваться при недостаточной эффективности, плохой переносимости АД и у пациентов с высоким риском инверсии фазы. При невозможности терапии АД и КРБ можно использовать КЛ с тщательным клиническим контролем для исключения тяжелых субдепрессий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рекуррентное депрессивное расстройство, вторичная профилактическая терапия, карбонат лития, карбамазепин, пароксетин, флуоксетин, нормотимики, антидепрессанты нового поколения

КОНТАКТ: Костюкова Елена Григорьевна, ekostukova@gmail.com ORCID: 0000-0002-9830-1412

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Костюкова Е.Г., Алфимов П.В., Шафаренко А.А., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость двухлетней противорецидивной терапии карбамазепином, карбонатом лития, флуоксетином и пароксетином у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 31–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.38.56.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative Efficacy and Tolerability of Two-Year Relapse Prevention Therapy with Carbamazepine, Lithium Carbonate, Fluoxetine and Paroxetine in Patients with Recurrent Depressive Disorder

E.G. Kostyukova¹, P.V. Alfimov², A.A. Shafarenko³, S.N. Mosolov^{1, 4}

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Clinic “MHS Mental Health Service”, Yerevan

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “Psychiatric Clinical Hospital No. 1 named after N.A. Alekseev of the Moscow Department of Health”

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia

SUMMARY

Relevance. The high risk of recurrence in recurrent depressive disorder (RD) determines the need for maintenance therapy. Before the introduction of a new generation of antidepressants (AD), mood stabilizers (MS) were used. Comparative studies of lithium carbonate (Li) or carbamazepine (CRB) and a new generation of AD have not been found. Objective: Comparative study of the features of the clinical action of MS (CRB, Li) and AD (paroxetine (PAR) and fluoxetine (FLU)). Design: open, prospective, comparative. **Duration** – 2 years. **Material and methods:** 89 patients (40 men and 49 women), diagnosed with RD (F33 ICD-10); at least 3 depressive episodes in the last 2 years; no preventive therapy in the anamnesis. The average age is 43.32 ± 2.4 years. The groups (Li, CRB, PAR, FLU) were comparable in patients number and clinical and demographic indicators. The effectiveness was determined by comparing the indicators of the dynamics of the disease course for 2 years before and after the start of therapy. **Results:** Positive effect of CRB therapy (90.9 % of patients) > PAR (90.5 %) > Li (73.9 %) > FLU (60.7 %). Partial responders revalenced in MS-group, full responders – in AD-group. AD were superior to MS in tolerability. In the CRB group, the average number of adverse events per patient was higher ($p < 0.001$) compared to PAR and FL and lower compared to Li ($p < 0.05$). **Conclusions:** first-choice drugs are a new generation of AD. CRB can be used with insufficient efficacy, intolerance of AD (selective serotonin reuptake inhibitors) and in patients with a high risk of phase inversion. If it is impossible to treat AD or CRB, a Li can be used with careful clinical control to exclude prolonged subdepressions.

KEY WORDS: recurrent depressive disorder, secondary preventive therapy, lithium carbonate, carbamazepine, paroxetine, fluoxetine, mood stabilizers, new generation antidepressants

CONTACT: Kostyukova Elena Grigorievna, ekostukova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9830-1412

CITATION: Kostyukova E.G., Alfimov P.V., Shafarenko A.A., Mosolov S.N. Comparative Efficacy and Tolerability of Two-Year Relapse Prevention Therapy with Carbamazepine, Lithium Carbonate, Fluoxetine and Paroxetine in Patients with Recurrent Depressive Disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 31–42. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.38.56.004 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является хроническим рецидивирующим заболеванием. У 50–85 % пациентов с депрессивным эпизодом развивается повторный эпизод [1–4]. Вероятность рецидива возрастает с увеличением числа предыдущих депрессивных эпизодов и тяжести текущего эпизода. Среди пациентов, перенесших три эпизода депрессии, 90 % переносят в будущем новые эпизоды [5].

Высокий риск рецидивов, приводящих к дезадаптации и инвалидизации пациента, определяет необходимость проведения вторичной профилактической терапии РДР. Под профилактическим эффектом подразумевается способность ряда препаратов при длительном непрерывном приеме подавлять развитие рецидива или уменьшать выраженность очередной аффективной фазы [6]. Психотерапия была и остается до настоящего времени основным методом предотвращения рецидивов РДР [7]. До введения в клиническую практику антидепрессантов (АД) нового поколения в этих целях использовались препараты нормотимического действия. Эффективность противорецидивного действия солей лития при РДР доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [8, 9]. Для карбамазепина (КРБ) имеются положительные результаты ряда открытых исследований [10, 11]. Однако в настоящее время более изученными и признанными для профилактики РДР препаратами являются АД. Уже первые исследования противорецидивной эффективности трициклических антидепрессантов (ТЦА) амитриптилина, имипрамина, нортриптилина

[12–14] при РДР показали их преимущество перед плацебо. Способность достоверно уменьшать риск рецидива депрессии выявлена также у препаратов тетрациклической структуры (с различным механизмом действия) – мапротилина [15], миансерина [16], пирлиндолла [17]. В то же время препятствием для длительного использования гетероциклических АД является почти неизбежное развитие побочных эффектов, ограничивающее возможность применения адекватных доз препаратов [18]. В отличие от ТЦА АД нового поколения обладают хорошей переносимостью во всем диапазоне дозировок, что является важным преимуществом при проведении длительной терапии. Противорецидивная эффективность препаратов этой группы АД при РДР изучена в многочисленных слепых, плацебо-контролируемых и сравнительных зарубежных исследованиях [19–26 и др.].

Существует относительно небольшое количество исследований, в которых непосредственно сравнивались различные препараты для противорецидивной терапии РДР [26], и результаты их неоднородны. Два метаанализа исследований, в которых сравнивали карбонат лития (КЛ) с АД, не показали убедительного преимущества КЛ при профилактике РДР [27, 28], в то время как комбинированное лечение КЛ с АД оказалось более эффективным, чем монотерапия КЛ или АД [29, 30]. В одном относительно небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом двухлетнем исследовании КЛ (уровень в сыворотке крови 0,8–1,2 ммоль/л) превосходил имипрамин (100–150 мг/сут); комбинация КЛ и имипрамина не превосходила по эффективности

монотерапию КЛ [30]. В другом более крупном рандомизированном плацебо-контролируемом двухлетнем исследовании сообщалось о большем противорецидивном эффекте имипрамина (средняя суточная доза на начало поддерживающей фазы составляла 137 мг, диапазон 75–150 мг/сут) по сравнению с КЛ (средний уровень лития в сыворотке крови в начале поддерживающей фазы составлял 0,66 ммоль/л, диапазон 0,43–1,05 ммоль/л) [31]. В последнем исследовании комбинация имипрамина и КЛ не давала преимуществ по сравнению с одним только имипрамином в предотвращении рецидивов депрессии. Одно рандомизированное открытое 2,5-летнее исследование, в котором сравнивался КЛ (средний уровень лития в сыворотке крови 0,59 ммоль/л) с амитриптилином (средняя доза 98 мг/сут), показало значительно лучшую профилактическую эффективность КЛ [31, 32].

Рандомизированное трехлетнее исследование показало равную эффективность КЛ и КРБ при профилактике рецидивов РДР [33]. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном двухлетнем исследовании [11]. Однако отсутствие превосходства не обязательно подразумевает эквивалентную эффективность [34]. Сравнительных исследований особенностей профилактического действия КЛ или КРБ и АД нового поколения в литературных источниках не обнаружено.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение особенностей клинического действия нормотимиков (КРБ, КЛ) и АД нового поколения (пароксетина (ПАР) и флуоксетина (ФЛУ)) при длительной при длительной противорецидивной терапии РДР.

Исследование было открытым, сравнительным, проспективным с «зеркальным» дизайном (сравнением показателей течения заболевания с аналогичным по длительности ретроспективным периодом наблюдения). Длительность исследования составляла 2 года.

Критериями включения были: возраст от 18 до 70 лет; диагноз РДР по МКБ-10 (F33); наличие не менее трех депрессивных эпизодов умеренной тяжести или тяжелых (включая текущий эпизод) за последние 2 года, отсутствие в анамнезе истории проведения длительной профилактической терапии нормотимиками или АД. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись беременность и период лактации у женщин; высокий суицидальный риск; наличие декомпенсированных заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы; онкологические заболевания, эпилепсия, органические заболевания ЦНС, клинически значимые отклонения от нормы лабораторных показателей, лекарственная или алкогольная зависимость в анамнезе. Также в исследование не включались больные, получавшие лечение любым из перечисленных методов в указанные временные интервалы до начала исследования: ингибиторы моноаминоксидазы или ФЛУ – 2 недели; депо-формы нейролептиков – 4 недели, профилактическая терапия нормотимиками или АД.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводи-

лось в соответствии с правилами Хельсинской декларации о надлежащей клинической практике. Дизайн исследования и текст информированного согласия были одобрены этическим комитетом Московского НИИ психиатрии Министерства здравоохранения РФ 8 сентября 2014 г. (протокол № 18).

Учитывая, что основным показанием для назначения АД в профилактических целях является его эффективность в активной фазе терапии депрессии [2, 3, 35–41], группы пациентов для изучения профилактических свойств АД формировали следующим образом. На этапе купирующей терапии депрессии пациентам, соответствующим критериям включения в исследование, ПАР и ФЛУ назначались случайным образом независимыми врачами. В последующем из числа этих больных для участия в исследовании отбирали пациентов, у которых был достигнут положительный эффект АД в период купирующей терапии настоящего депрессивного эпизода. В период купирующей терапии текущей депрессии использовали общепринятый режим дозирования препаратов. ПАР назначали в начальной дозе 20 мг/сут с ее увеличением при недостаточной эффективности терапии по 10 мг в 7–10 дней до 50 мг/сут (средняя доза $35,2 \pm 10,7$ мг/сут). ФЛУ назначали в дозе 20 мг/сут с возможностью ее увеличения до 80 мг/сут (средняя доза $37,5 \pm 12,4$ мг/сут).

После купирования симптоматики дозу АД, используемую для последующей профилактической терапии, преимущественно сохраняли неизменной. В случае побочных эффектов, имевших место в период купирующей терапии, профилактическая доза могла корректироваться в сторону уменьшения до максимально переносимой. Увеличение дозы допускалось при развитии рецидива депрессии.

Формирование групп исследования профилактического действия нормотимиков при РДР осуществлялось следующим образом. Назначение КЛ и КРБ проводили в период купирования очередной депрессивной фазы на фоне антидепрессивной терапии, с переходом к монотерапии нормотимиками в период ремиссии или в период уже сформированной ремиссии. Использовали стандартную тактику подбора дозировок независимо от того, начиналась ли терапия в период очередной фазы или в период ремиссии.

КРБ назначали в начальной дозе 100 мг. Постепенное наращивание дозы препарата (по 100 мг каждые 2–3 дня до достижения максимально переносимой дозы) проводили по мере адаптации больного к препарату. Суточную дозу распределяли равномерно на трехразовый прием. Если доза не была кратна трем, большее количество препарата назначали на ночь, чтобы избежать побочных явлений. По мере адаптации к препарату в случае развития фазы в период профилактической терапии доза карбамазепина могла быть вновь увеличена в таком же медленном темпе, как и в начале терапии, под контролем переносимости. Диапазон доз КРБ варьировался от 200 до 1000 мг/сут. Средняя суточная доза препарата составляла $641,8 \pm 35,6$ мг/сут.

КЛ назначали 3 раза в день в таблетках по 300 мг. Дозы у разных больных варьировались от 0,6 до 1,5 г/сут (средняя суточная доза составляла

0,86 ± 0,03 г). Корректировку дозы препарата выполняли под контролем концентрации лития в крови таким образом, чтобы его концентрация в плазме крови составляла 0,6–0,8 ммоль/л.

В случае развития рецидива допускалось назначение купирующей терапии АД, которые постепенно отменяли в течение трех недель после достижения ремиссии.

Контроль состояния пациентов осуществлялся ежемесячно с регистрацией всех обострений, их степени тяжести, времени возникновения и продолжительности. Под рецидивом понимали развитие депрессивной симптоматики, сохраняющейся в течение не менее 2 недель и соответствующей критериям МКБ-10 для легкого (F33.0), умеренного (F33.1) и тяжелого эпизода рекуррентной депрессии (F33.2). При возникновении депрессивного эпизода между плановыми визитами проводили дополнительное обследование. Учитывали также степень тяжести и длительность симптоматики в рецидивах в связи с тем, что в процессе проведения терапии КЛ клинически наблюдалось затягивание депрессивных фаз на уровне субдепрессий. Отдельно было проанализировано изменение частоты и длительности эпизодов, клинические характеристики которых удовлетворяли критериям МКБ-10 для легкого депрессивного эпизода (F32.8).

Для оценки эффективности профилактической терапии проводилось сравнение показателей динамики течения заболевания у каждого больного за равные по продолжительности отрезки времени, обозначенные как контрольный (непосредственно перед началом терапии) и лечебный (с момента начала терапии) периоды. Длительность контрольного и лечебного периодов составляла 2 года. В последующем для удобства сравнения все показатели пересчитывали на 1 год.

При анализе результатов исследования в группах АД и нормотимиков проводилось сравнение основных показателей эффективности профилактической терапии, таких как сокращение суммарной длительности периодов болезни и частота рецидивов [42–44].

Основным критерием результативности терапии была глобальная оценка эффективности профилактической терапии с определением числа респондеров (полных или частичных) и нонреспондеров. Критерии оценки были следующими: полные респондеры (ПР) – отсутствие депрессивных рецидивов; частичные респондеры (ЧР) – сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики не менее чем

на 30 % и/или переход аффективных расстройств на амбулаторный уровень; нонреспондеры (НР) – сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики менее чем на 30 % или увеличение степени тяжести течения аффективного расстройства, т. е. все остальные варианты динамики [42–44].

Межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, при нормальном распределении рассчитывались по ординарному *t*-критерию Стьюдента, для относительных величин – по критерию *F* (Фишера). В случае асимметричного распределения для количественных переменных и для качественных признаков использовались методы непараметрической статистики (χ^2 , Манна – Уитни).

Больные отбирались в период с 2015 по 2019 год в клиниках отдела терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ РФ, а также из числа госпитализированных в ПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина.

Всего было обследовано 89 больных (40 мужчин 49 женщин). Средний возраст обследованных составлял 43,32 ± 2,4 года, средняя давность заболевания – 12,47 ± 1,3 года.

Характеристики сравниваемых групп по полу, возрасту, длительности заболевания к моменту начала профилактической терапии не имели статистически достоверных различий (табл. 1), что позволило исключить влияние этих факторов на эффективность профилактической терапии и дало возможность произвести статистически корректную сравнительную оценку препаратов.

Результаты

Динамика показателей течения РДР в процессе длительной противорецидивной терапии представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ эффективности исследуемых нормотимиков и АД при профилактической терапии РДР показал, что по общей эффективности в соответствии с процентом больных с положительным эффектом терапии (суммарное число полных и частичных респондеров) исследуемые препараты могут быть расставлены в следующем порядке (рис. 1): КРБ (90,9 %), ПАР (90,5 %), КЛ (73,9 %), ФЛУ (60,7 %). Отметим, что общая эффективность проводимой терапии варьируется от 60 до 90 %, что позволяет говорить о сопоставимой противорецидивной эффективности всех исследуемых препаратов.

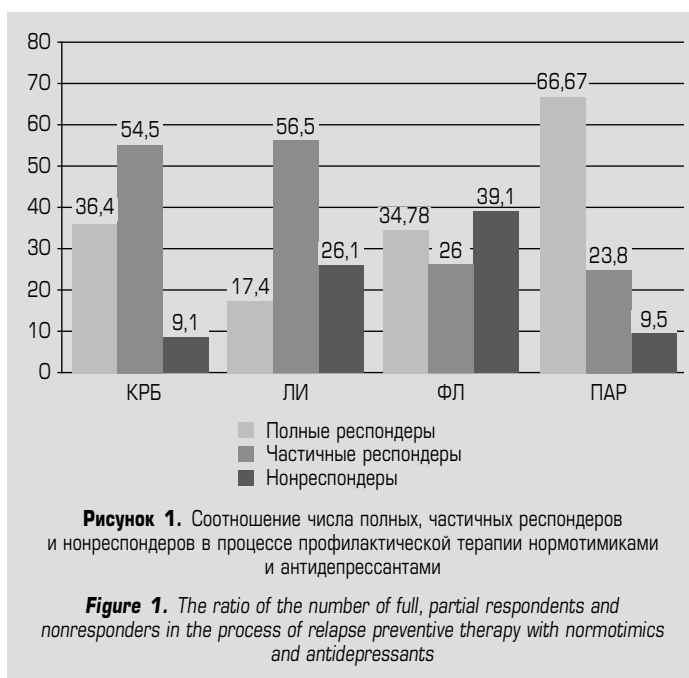
Таблица 1. Распределение больных в терапевтических группах по полу, возрасту и длительности заболевания
Table 1. Distribution of patients in therapeutic groups by gender, age and duration of the disease

Показатель	Карbamазепин	Карбонат лития	Пароксетин	Флуоксетин
Число больных в группе	22	23	21	23
Пол м/ж (% от числа больных в группе)	8/14 (36,4/63,6)	9/14 (39,1/60,9)	5/16 (23,8/76,2)	6/17 (26,1/73,9)
Возраст в годах ($M \pm m$)	47,6 ± 1,9	44,8 ± 1,4	43,2 ± 2,7	45,9 ± 2,9
Длительность заболевания	14,9 ± 5,3	13,8 ± 3,7	15,2 ± 4,4	14,2 ± 2,2

Таблица 2. Динамика показателей течения рекуррентного депрессивного расстройства в процессе длительной противорецидивной терапии нормотимиками (карбамазепином и карбонатом лития) и антидепрессантами (пароксетином и флуоксетином)**Table 2.** Dynamics of indicators of recurrent depressive disorder during long-term relapse preventive therapy with mood stabilizers (carbamazepine and lithium carbonate) and antidepressants (paroxetine and fluoxetine)

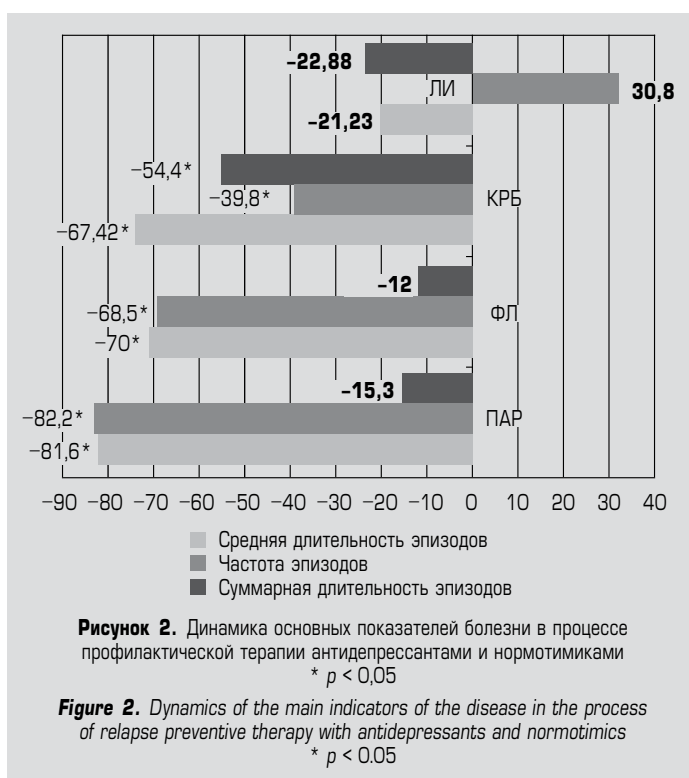
Показатель	КРБ (N = 22)	КЛ (N = 23)	ПАР (N = 21)	ФЛУ (N = 23)
<i>Суммарная длительность депрессивной симптоматики в абсолютном (дней/год) и относительном (%) выражении (на 1 больного в год)</i>				
Контрольный период	156,8 ± 10,8	125,3 ± 12,25	143 ± 15,4	153 ± 14,1
Лечебный период	51,1 ± 4,23	98,7 ± 7,33	26,4 ± 9,5	46,0 ± 10,7
Изменение в процентах	-67,4	-21,23	-81,6	-70
Вероятность p	< 0,05	н/д	< 0,01	< 0,01
<i>Субдепрессивная симптоматика</i>				
Контрольный период	62,58 ± 3,98	49,7 ± 6,25	33,2 ± 8,4	45,7 ± 5,2
Лечебный период	29,5 ± 1,8	70,7 ± 7,33	7,2 ± 3,4	18,2 ± 4,3
Редукция в %	37,7	42,25	78,3	60
Вероятность p	< 0,01	н/д	< 0,05	< 0,05
<i>Среднее число перенесенных эпизодов (на 1 больного в год)</i>				
Число депрессивных фаз (включая субдепрессии):				
Контрольный период	1,76 ± 0,28	1,3 ± 0,1	2,14 ± 0,07	2,0 ± 0,0
Лечебный период	1,06 ± 0,22	1,7 ± 0,5	0,38 ± 0,12	0,63 ± 0,15
Изменение в процентах	-39,8	+30,7	-82,2	-68,5
Вероятность p	< 0,05	н/д	< 0,05	< 0,05
Из них число субдепрессий:				
Контрольный период	0,54 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2
Лечебный период	0,62 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,10 ± 0,02
Изменение в процентах	+14,8	+200	-50	-67
Вероятность p	н/д	< 0,05	< 0,05	< 0,05
<i>Средняя длительность симптоматики (включая субдепрессии)</i>				
Контрольный период	110,6 ± 12,28	107,1 ± 14,75	71,2 ± 12,6	80,2 ± 5,5
Лечебный период	50,4 ± 6,22	82,6 ± 8,35	60,3 ± 9,3	70,57 ± 6,8
Изменение в процентах	-54,4	-22,9	-15,3	-12
Вероятность p	< 0,05	н/д	н/д	н/д
<i>Субдепрессия</i>				
Контрольный период	145,54 ± 6,2	49,7 ± 5,25	14,2 ± 0,02	18,2 ± 0,01
Лечебный период	54,62 ± 4,2	92,4 ± 8,33	8,1 ± 0,03	9,4 ± 0,02
Изменение в процентах	-62,48	+85,9	-43	+48,3
Вероятность p	< 0,05	н/д	н/д	н/д
<i>Глобальная оценка профилактической эффективности</i>				
Полные респондеры	8 (36,4 %)	4 (17,4 %)	14 (66,7 %)	8 (34,7 %)
Частичные респондеры	12 (54,5 %)	13 (56,5 %)	5 (23,8 %)	6 (26 %)
Нонреспондеры	2 (9,1 %)	6 (26,1 %)	2 (9,5 %)	9 (39,1 %)
Вероятность p (респондеры (полные + частичные респондеры vs нонреспондеры))	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: КРБ – карбамазепин, КЛ – карбонат лития, ПАР – пароксетин, ФЛУ – флуоксетин.**Note:** CRB – carbamazepine, CL – lithium carbonate, PAR – paroxetine, FLU – fluoxetine.



В то же время более детальный анализ позволяет установить ряд закономерностей, определяющих особенности профилактического действия нормотимиков и АД при РДР, которые проявляются прежде всего различием вариантов редукции фазообразования. Соотношение числа больных с полным подавлением фаз (ПР) и частичной их редукцией (ЧР) представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, для нормотимиков в отличие от АД оказалось более характерным частичное подавление фазообразования. АД чаще приводили к полной редукции фаз.



Анализ динамики показателей частоты, суммарной и средней длительности фаз в совокупности позволяет проанализировать особенности действия препаратов, прежде всего у больных с частичным эффектом терапии, и таким образом дать характеристику фазообразования у тех больных, у которых полного подавления симптоматики в процессе профилактической терапии не наступает.

Как видно на рис. 2, влияние ПАР и ФЛУ на среднюю длительность фаз было малозначительным. Оно составляло не более 15 % (т. е. менее 7 дней в абсолютных числах) и могло быть связано с более точной диагностикой в период активного наблюдения пациентов по сравнению с данными медицинской документации, которые являлись основанием для оценки показателей течения болезни в контрольном периоде. В связи с этим, с нашей точки зрения, изменениями этого показателя можно пренебречь. В таком случае можно говорить, что эффект этих препаратов связан прежде всего с редукцией частоты приступов, т. е. со способностью предотвращать развитие очередной фазы. При этом сохранявшиеся в процессе профилактики фазы имели меньшую степень выраженности по сравнению с периодом до профилактики и меньшую частоту развития. В этом смысле ПАР и ФЛУ оказались похожими. У КРБ отмечалось отчетливое сокращение частоты, суммарной и средней длительности развивающихся в процессе профилактики фаз. Клинически наиболее характерным вариантом видоизменения клинической картины заболевания при частичном эффекте терапии было уменьшение тяжести и средней длительности развивающихся депрессий.

Для КРБ и КЛ наиболее частым вариантом профилактического эффекта было сокращение частоты и длительности депрессивных фаз. Как видно из табл. 2, число ЧР было сопоставимо в группе КРБ (54,5 %) и КЛ (56,5 %). В то же время полное подавление аффективной симптоматики значительно чаще наблюдалось при лечении КРБ (в 36,4 % случаев) по сравнению с КЛ (у 17,4 % больных). Общее число больных с положительным эффектом терапии также было существенно выше в группе КРБ (90,9 %) по сравнению с КЛ (73,9 %).

КРБ оказался также более эффективным, чем КЛ, по сокращению продолжительности депрессивной симптоматики. При лечении КРБ сокращение суммарной длительности депрессивной симптоматики было статистически достоверным и составляло 67,4 %, в то время как в группе КЛ уменьшение значений этого показателя на 21,23 % не достигало статистической значимости. В группе больных, получавших КРБ, происходила гармоничная редукция симптомокомплекса, т. е. наряду с уменьшением общего числа приступов наблюдалась равномерная редукция средней длительности депрессивных и субдепрессивных состояний. В отличие от КРБ, в процессе терапии КЛ общее число депрессивных фаз увеличилось на 30,7 %, при этом число развернутых депрессивных фаз сокращалось за счет увеличения в 2 раза числа субдепрессивных состояний. Кроме того, наряду с уменьшением суммарной и средней длительности депрессивной симптоматики наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению

на 42 % суммарной и на 85,9 % средней длительности периодов субдепрессии.

Оценивая всю совокупность полученных результатов и принимая во внимание глобальную оценку эффективности терапии, в соответствии с которой у подавляющего большинства больных (82,6 % суммарное число ЧР и НР) не наблюдалось полного подавления симптоматики, а также опираясь на клинические наблюдения, можно заключить, что применение КЛ при РДР приводило к видоизменению клинической картины заболевания с нарастанием удельного веса субдепрессивной симптоматики (рис. 3). У большинства больных, получавших с профилактической целью КЛ, депрессивные фазы, утрачивая остроту симптоматики, затягивались, «застывая» на субклиническом уровне. Такой эффект КЛ, вероятно, можно назвать специфическим, поскольку ни при использовании АД, ни при лечении КРБ затягивания депрессивных фаз не наблюдалось.

В случае частичного эффекта терапии клиническая картина фаз, наблюдавшихся в процессе терапии КРБ и АД, как правило, мало отличалась по структуре от развивавшихся в контрольном периоде. Можно отметить лишь некоторое нарастание удельного веса астенических проявлений, которые возникали как первые симптомы в начале очередной депрессивной фазы

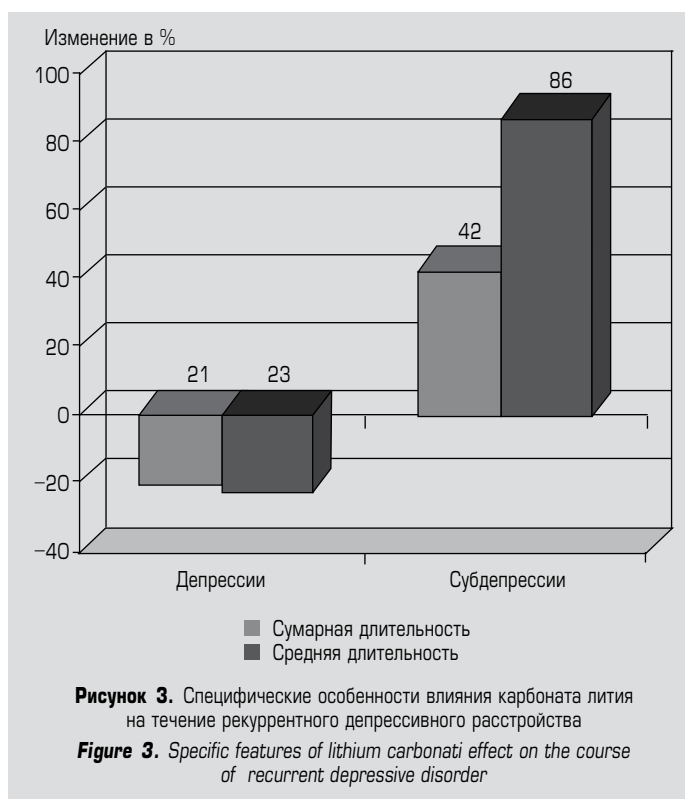


Таблица 3. Сравнительная частота нежелательных явлений при лечении нормотимиками

Table 3. Comparative frequency of Adverse events in the treatment with normotimics

Нежелательные явления Число больных (%)	КРБ N = 22	КЛ N = 23	ПАР N = 21	ФЛУ N = 23
Слабость, вялость, быстрая утомляемость	3 (13,6 %)	8 (34 %)	—	—
Сонливость	5 (22,7 %)	3 (13%)	—	—
Повышение аппетита и увеличение веса тела	2 (9 %)	7 (30,4%)	—	—
Головокружения, головные боли	1 (4,5%)	1 (4,3 %)	1 (4,76 %)	4 (17,4 %)
Тремор	—	2 (8,6 %)	—	—
Диспептические жалобы (тошнота, гастралгия, рвота)	1 (4,5 %)	2 (8,6 %)	1 (4,76 %)	—
Несахарное мочеизнурение (жажда, повышенный диурез)	—	2 (8,6 %)	—	—
Нарушения аккомодации (диплопия)	3 (13,6 %)	—	—	—
«Феномен автоматического существования» (жалобы на притупленность чувств, утрата живости эмоционального отклика)	1 (4,5 %)	4 (17,4 %)	—	—
Диарея	1 (4,5 %)	1 (4,3 %)	—	—
Аллергические кожные реакции	2 (9 %)	—	—	—
Атактические расстройства	4 (18,1 %)	—	—	—
Извращение вкуса пищи (металлический привкус во рту)	—	3 (13 %)	—	—
Нарушение функции щитовидной железы	—	1 (4,3%)	—	—
Колебания АД	—	—	1(4,76 %)	—
Всего	22	34	3	4
Среднее число НЯ на одного больного*	1	1,4	0,14	0,17

Примечание: ПАР, ФЛУ vs КРБ, КЛ ($p < 0,001$);

КРБ vs КЛ ($p < 0,05$);

ПАР — пароксетин, ФЛУ — флуоксетин, КРБ — карбамазепин, КЛ — карбонат лития.

Note: PAR, FLU vs CRB, CL ($p < 0.001$);

CRP vs CL ($p < 0.05$);

PAR — paroxetine, FIU — fluoxetine, CRB — carbamazepine, CL — lithium carbonate.

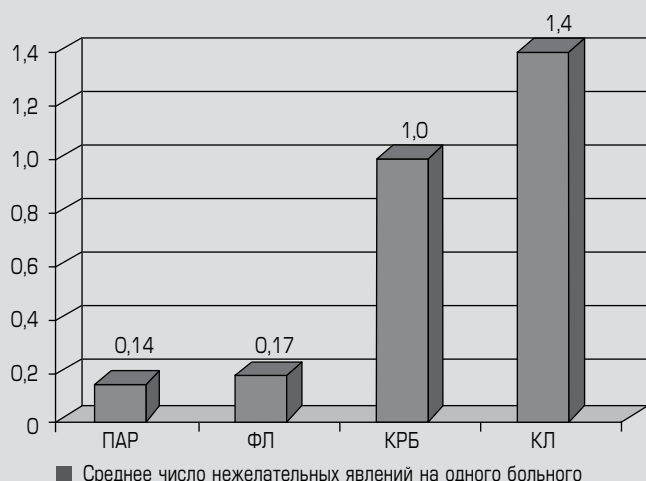


Рисунок 4. Сравнительная переносимость антидепрессантов и нормотимиков при профилактической терапии рекуррентного депрессивного расстройства

Примечание: ПАР, ФЛУ vs КРБ, КЛ ($p < 0,001$);

КРБ vs КЛ ($p < 0,05$);

ПАР – пароксетин, ФЛУ – флуоксетин,

КРБ – карбамазепин, КЛ – карбонат лития.

Figure 4. Comparative tolerability of antidepressants and mood stabilizers in the prophylactic therapy of recurrent depressive disorder

Note: PAR, FLU vs CRB, CL ($p < 0.001$);

CRB vs CL ($p < 0.05$);

PAR – paroxetine, FLU – fluoxetine, CRB – carbamazepine, CL – lithium carbonate.

или сохранялись в качестве доминирующей симптоматики в клинической картине субдепрессивной фазы. При лечении КЛ развивавшиеся фазы чаще всего носили характер субдепрессий с преобладанием адинамической симптоматики, ощущением душевного дискомфорта и нерезко выраженным компонентом идеаторной заторможенности.

Таким образом, результаты исследования показали преимущества в эффективности исследуемых АД перед нормотимиками. При лечении АД по сравнению с нормотимиками в большей степени ($p < 0,05$) сокращалась суммарная длительность периодов болезни и частота обострений. Полное подавление депрессивных фаз чаще достигалось в процессе терапии АД, в то время как при лечении нормотимиками был более характерен частичный эффект терапии, когда фазы сохранялись в редуцированном виде.

Сравнительная частота НЯ, возникавших при лечении исследуемыми препаратами, показана в табл. 3 и на рис. 4. Анализ результатов сравнительного исследования переносимости этих препаратов при профилактической терапии РДР продемонстрировал существенные преимущества КРБ по сравнению с КЛ. В группе КЛ суммарное число НЯ по группе и число НЯ на одного больного было статистически достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с КРБ.

Сравнительный анализ переносимости исследуемых АД и нормотимиков показал существенное преимущество АД нового поколения перед нормотимиками (см. рис. 4). При этом в группе КРБ среднее число НЯ на одного больного было статистически выше ($p < 0,001$) по сравнению с группами ПАР и ФЛУ и ста-

тистически достоверно ниже по сравнению с группой КЛ ($p < 0,05$).

Анализ результатов исследования показал, что исследуемые АД имеют значительные преимущества перед исследованными нормотимиками при проведении длительной профилактической терапии РДР. Также были установлены недостаточная эффективность КЛ при РДР и риск его отрицательного влияния на течение заболевания с формированием затяжных субдепрессивных состояний.

Дискуссия

Настоящее исследование показало, что общая эффективность профилактической терапии в группах АД и нормотимиков не имела статистически достоверных различий. Все они достигали эффекта в 60–90 % случаев. Некоторыми преимуществами по показателю общей эффективности терапии, т. е. по доле больных с положительным эффектом терапии (суммарное число полных и частичных респондеров), обладали КРБ и ПАР (90,9 и 90,5 % респондеров соответственно) по сравнению с КЛ (73,9 %), ФЛУ (60,7 %).

В то же время препараты различались по характеру редукции аффективных фаз в процессе профилактической терапии. При этом АД оказывали более гармоничное влияние на течение болезни, чаще приводя к полному подавлению рецидивирования и формированию стойкой ремиссии. При лечении нормотимиками чаще наблюдался частичный эффект терапии, т. е. сокращение частоты, длительности и уменьшение степени тяжести депрессий. Наиболее специфичным было действие КЛ. В отличие от других исследуемых препаратов он наряду с уменьшением суммарной и средней длительности фаз приводил к некоторому учащению фазообразования за счет развития и затяжного течения субдепрессивных состояний. Чаще всего они носили характер анестетических субдепрессий [45] или приближались по клинической картине к синдрому «автоматического существования», описанному в [46].

Очевидным преимуществом исследуемых АД нового поколения перед нормотимиками была их статистически значимо лучшая переносимость. КРБ продемонстрировал достоверно лучшую переносимость по сравнению с КЛ. Для лекарственного препарата, рассчитанного на его непрерывный длительный прием, особенно важны показатели переносимости. Различные проявления интолерантности могут существенно повлиять на успех профилактики, формируя у больных негативное отношение к лечению и нарушая приверженность терапии. Поэтому при выборе препарата для профилактической терапии наряду со спектром его нормотимического действия необходимо учитывать и его возможные соматотропные и нейротропные эффекты.

Несмотря на очевидные преимущества АД нового поколения перед нормотимиками при профилактике рецидивов РДР, в ряде клинических случаев их использование может быть ограничено. Это касается пациентов с интолерантностью к АД. В частности, имеются указания на способность селективных

ингибиторов обратного захвата серотонина снижать минеральную плотность костной ткани с формированием повышенного риска переломов [47, 48 и др.]. Многие исследователи отмечают влияние АД на массу тела [49–52]. Есть данные об изменении когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [53]. Описан также феномен «эмоционального притупления» как результат длительного лечения АД [54–57].

Другим ограничением назначения АД на длительный срок является риск развития инверсии фазы, связанный с их использованием, и переход к биполярному течению заболевания [58]. Изменение диагноза с течением времени с РДР на биполярное расстройство было описано примерно у 10–20 % пациентов [59–61], с коэффициентом конверсии от 1,5 до 2,0 % униполярных пациентов в год [62–65]. В связи с этим пациентам, имеющим повышенный риск формирования биполярного течения, представляется важным избегать назначения АД на длительный срок и использовать для противорецидивной терапии препараты нормотимического действия. К таким пациентам можно отнести тех, у кого в анамнезе имел место эпизод инверсии фазы при лечении АД, а также существовали признаки смешанного аффекта [66, 67]. Наряду с этим такие факторы, как ранний возраст начала РДР, большое количество эпизодов в раннем возрасте, значительная острота и полиморфизм симптоматики, симптомы атипичной депрессии в соответствии с критериями Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition [68], злоупотребление психоактивными веществами [59, 64, 66, 69] и семейный анамнез биполярного расстройства, были определены как клинические предикторы высокой вероятности инверсии фазы [70].

Основными ограничениями настоящего исследования являются отсутствие рандомизации, плацебо-контроля и слепой оценки, а также ретроспективный анализ оценки течения заболевания до начала изучаемой терапии. Кроме того, не использовались фиксированные дозировки. Дозы препаратов подвергались коррекции в зависимости от переносимости. Таким образом, условия проведения терапии в рамках ис-

следования были максимально приближены к практике, что является скорее его достоинством, чем недостатком. Поскольку в этом исследовании ставилась задача сравнительного изучения особенностей клинического действия препаратов, такая методика представляется правомерной и позволяющей установить закономерности, существующие в реальной клинической практике. Плацебо-контроль и ослепление требуется обязательно в тех случаях, когда ставится цель установить наличие или отсутствие эффекта препарата, что предполагает необходимость исключения любого плацебо-эффекта. В данном случае все пациенты сравниваемых групп находились в идентичных условиях. Поэтому нам представляется возможным пренебречь плацебо-эффектами. Более того, использование плацебо-контроля в длительном исследовании противорецидивной монотерапии невозможно по этическим соображениям. Другим недостатком исследования является малая численность выборки, что, вероятно, стало причиной отсутствия статистической достоверности различий ряда показателей.

Выводы

Результаты настоящего исследования показывают, что препараты, используемые для длительной вторичной профилактики рецидивов РДР, имеют различный спектр клинического действия, который может быть основой для дифференцированного выбора препарата. Препаратами первого выбора являются АД нового поколения. КРБ может быть определен как препарат второго выбора при невозможности проведения или недостаточной эффективности профилактической терапии АД (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина). При неэффективности АД и КРБ можно использовать КЛ с условием тщательного контроля НЯ и динамики течения заболевания с целью своевременного вмешательства при развитии затяжных субдепрессивных состояний.

С учетом указанных выше ограничений исследования для уточнения полученных результатов необходимо проводить более масштабные исследования с большим объемом клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (7). – Pp. 1000–1006. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000>
- Malhi G.S., Bell E., Singh A.B., Bassett D., Berk M., Boyce P., Bryant R., Gitlin M., Hamilton A., Hazell P., Hopwood M., Lyndon B., McIntyre R.S., Morris G., Mulder R., Porter R., Yatham L.N., Young A., Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 788–804. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13035>
- Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? // *Br Med J.* – 2001. – Vol. 322 (7283). – Pp. 419–421. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7283.419>
- Барденштейн Л.М. Современные подходы к терапии депрессий // *Российский медицинский журнал.* – 2010. – № 5. – С. 28–30.
- NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Panel / Consensus Development Panel // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142 (4). – Pp. 469–476.
- Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (7). – Pp. 1000–1006. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000>
- Malhi G.S., Bell E., Singh A.B., Bassett D., Berk M., Boyce P., Bryant R., Gitlin M., Hamilton A., Hazell P., Hopwood M., Lyndon B., McIntyre R.S., Morris G., Mulder R., Porter R., Yatham L.N., Young A., Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary // *Bipolar Disord.* – 2020. – Vol. 22. – Pp. 788–804. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13035>
- Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? // *Br Med J.* – 2001. – Vol. 322 (7283). – Pp. 419–421. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7283.419>
- Bardenshtein L.M. Sovremennye podkhody k terapii depressii // *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* – 2010. – 5. – S. 28–30.
- NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Panel / Consensus Development Panel // *Am J Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142 (4). – Pp. 469–476.

6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 566 с.
7. Hirschfeld R.M.A. Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2001. – Vol. 42. – Pp. 4–8. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.179.42.s4>
8. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1973. – Vol. 29 (3). – Pp. 420–425. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200030104017>
9. Fieve R.R., Dunner D.L., Kumbarchi T., Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders. 4. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1976. – Vol. 32 (12). – Pp. 1541–1544. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01760300079006>
10. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // *J Clin Psychiatry.* – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
11. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J Affect Disord.* – 1993. – Vol. 28 (4). – Pp. 221–231. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90057-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90057-q)
12. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J.E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // *Brit J Psychiat.* – 1978. – Vol. 133. – Pp. 28–33. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.133.1.28>
13. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
14. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49 (10). – Pp. 769–773. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100013002>
15. Rouillon F et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // *J Clin Psychiat.* – 1991. – Vol. 52 (10). – Pp. 423–431.
16. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression // *Asta Psychiat Scand.* – 1994. – Vol. 89 (1). – Pp. 46–51. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01484.x>
17. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов нового поколения. Пособие для врачей МЗ РФ. – Москва, 2002. – С. 33.
18. Montgomery S.A., Green. M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // *Neuropsychobiology.* – 1989. – Vol. 22. – P. 216. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000118619>
19. Sim K., Lau W.K., Sim J., Sum M.Y., Baldessarini R.J. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19 (2). – pyv076. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv076>
20. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
21. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 18. – Pp. 3–7.
22. Williams J.W. Jr, Gerrity M., Holsinger T., Dobscha S., Gaynes B., Dietrich A. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2007. – Vol. 29 (2). – Pp. 91–116. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.12.003>
23. Hengartner M.P. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320921694. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320921694>
24. Solomon D.A., Bauer M.S. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16 (3). – Pp. 515–540.
25. Wang Z., Ma X., Xiao C. Standardized Treatment Strategy for Depressive Disorder // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1180. – Pp. 193–199. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_10
26. Shinohara K., Efthimiou O., Ostinelli E.G., Tomlinson A., Geddes J.R., Nierenberg A.A., Ruhe H.G., Furukawa T.A., Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (5). – e027574. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027574>
27. Souza F.G., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 158. – Pp. 666–675. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.158.5.666>
28. Cipriani A., Smith K., Burgess S., Carney S., Goodwin G., Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD003492. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003492.pub2>
29. Kim H.R., Delva N.J., Lawson J.S. Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication // *Can J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 35 (2). – Pp. 107–114. – DOI: <https://doi.org/10.1177/070674379003500201>
6. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – 566 s.
7. Hirschfeld R.M.A. Clinical importance of long-term antidepressant treatment // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2001. – Vol. 42. – Pp. 4–8. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.179.42.s4>
8. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1973. – Vol. 29 (3). – Pp. 420–425. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.04200030104017>
9. Fieve R.R., Dunner D.L., Kumbarchi T., Stallone F. Lithium carbonate in affective disorders. 4. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1976. – Vol. 32 (12). – Pp. 1541–1544. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01760300079006>
10. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // *J Clin Psychiatry.* – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
11. Simhandl C., Denk E., Thau K. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders // *J Affect Disord.* – 1993. – Vol. 28 (4). – Pp. 221–231. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90057-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90057-q)
12. Coppen A., Chose K., Montgomery S., Bailey J.E., Jorgensen A. Continuation therapy with amitriptyline in depression // *Brit J Psychiat.* – 1978. – Vol. 133. – Pp. 28–33. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.133.1.28>
13. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
14. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49 (10). – Pp. 769–773. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820100013002>
15. Rouillon F et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse // *J Clin Psychiat.* – 1991. – Vol. 52 (10). – Pp. 423–431.
16. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression // *Asta Psychiat Scand.* – 1994. – Vol. 89 (1). – Pp. 46–51. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01484.x>
17. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye antidepressantov novogo pokoleniya. Posobie dlya vrachei Minzdrava PF. – Moskva, 2002. – С. 33
18. Montgomery S.A., Green. M., Baldwin D. Prophylactic Treatment of depression: A public health issue // *Neuropsychobiology.* – 1989. – Vol. 22. – P. 216. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000118619>
19. Sim K., Lau W.K., Sim J., Sum M.Y., Baldessarini R.J. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19 (2). – pyv076. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv076>
20. Frank E., Kupfer D.J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – Pp. 1093–1099. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810240013002>
21. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, suppl. 18. – Pp. 3–7.
22. Williams J.W. Jr, Gerrity M., Holsinger T., Dobscha S., Gaynes B., Dietrich A. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2007. – Vol. 29 (2). – Pp. 91–116. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.12.003>
23. Hengartner M.P. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 2045125320921694. – DOI: <https://doi.org/10.1177/2045125320921694>
24. Solomon D.A., Bauer M.S. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders // *Psychiatr Clin North Am.* – 1993. – Vol. 16 (3). – Pp. 515–540.
25. Wang Z., Ma X., Xiao C. Standardized Treatment Strategy for Depressive Disorder // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1180. – Pp. 193–199. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_10
26. Shinohara K., Efthimiou O., Ostinelli E.G., Tomlinson A., Geddes J.R., Nierenberg A.A., Ruhe H.G., Furukawa T.A., Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (5). – e027574. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027574>
27. Souza F.G., Goodwin G.M. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 158. – Pp. 666–675. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.158.5.666>
28. Cipriani A., Smith K., Burgess S., Carney S., Goodwin G., Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 4. – CD003492. – DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003492.pub2>
29. Kim H.R., Delva N.J., Lawson J.S. Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication // *Can J Psychiatry.* – 1990. – Vol. 35 (2). – Pp. 107–114. – DOI: <https://doi.org/10.1177/070674379003500201>

30. Kane J.M., Quitkin F.M., Rifkin A., Ramos-Lorenzi J.R., Nayak D.D., Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – Vol. 39 (9). – Pp. 1065–1069. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090053011>
31. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B. 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 a lithium carbonate-imipramine combination // Arch Gen Psychiatry. – 1984. – Vol. 41 (11). – Pp. 1096–1104. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790220086014>
32. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N. et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study // J Affect Disord. – 1996. – Vol. 40 (3). – Pp. 179–190. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00070-5](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00070-5)
33. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
34. Vieta E., Cruz N. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22 (11). – Pp. 800–803. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>
35. Каспер С. Обоснование длительной терапии антидепрессантами // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – № 1. – С. 80–91.
36. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. – 566 с. – С. 486.
37. Montgomery S.A. Treatment of recurrent depression // WPA Bulletin on Depression. – 2004. – Vol. 7, no. 26. – Pp. 6–7.
38. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 347–378.
39. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 211–231.
40. Костюкова Е.Г. Современные подходы к противорецидивной терапии рекуррентной депрессии // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 47–56. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.92.95.005>
41. Михайленко И.Н., Нуллер Ю.Л. Профилактическое применение солей лития при МДП // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1971. – № 5. – С. 752–757.
42. Костюкова Е.Г. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах / Е. Г. Костюкова // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, № 12. – С. 64–69.
43. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
44. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Мосолов С.Н., Вейн А.М. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1994. – С. 72–128.
45. Вовин Р.Я., Кируничева А.С. Терапевтический патоморфоз психозов в процессе длительного лечения солями лития // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1977. – № 8. – С. 1221–1225.
46. Arnold O.H. Weitere Beobachtungen zum 'automatenhaften Dasein' unter Lithium-Langzeit-therapie // Arzneimittel-Forschung. – 1974. – Vol. 24. – Pp. 1125–1127.
47. Schwan S., Hallberg P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures – a review // Eur Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19 (10). – Pp. 683–692. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.05.001>
48. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. Вып. III. – М.: Эко, 2002.
49. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // Biol Psychiatry. – 2003. – Vol. 54. – Pp. 330–337. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00608-5)
50. Fava M. Weight gain and antidepressants // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, suppl. 11. – Pp. 37–41.
51. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – Pp. 1259–1272. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
52. McIntyre R.S., Park K.Y., Law C.W., Sultan F., Adams A., Lourenco M.T. et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 741–753. – DOI: <https://doi.org/10.2165/11533280-000000000-00000>
53. Галкин С.А., Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бокан Н.А. Изменение когнитивных функций у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 1. – С. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.78.55.001>
30. Kane J.M., Quitkin F.M., Rifkin A., Ramos-Lorenzi J.R., Nayak D.D., Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison // Arch Gen Psychiatry. – 1982. – Vol. 39 (9). – Pp. 1065–1069. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290090053011>
31. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A., Small J.G., Tuason V.B., Voss C.B. 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 a lithium carbonate-imipramine combination // Arch Gen Psychiatry. – 1984. – Vol. 41 (11). – Pp. 1096–1104. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790220086014>
32. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N. et al. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study // J Affect Disord. – 1996. – Vol. 40 (3). – Pp. 179–190. – DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00070-5](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00070-5)
33. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients // J Clin Psychiatry. – 1986. – Vol. 47 (10). – Pp. 490–494.
34. Vieta E., Cruz N. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials // Eur Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 22 (11). – Pp. 800–803. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>
35. Kasper S. Obosnovanie dlitel'noi terapii antidepressantami // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 1995. – 1. – S. 80–91.
36. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Med. inform. agentstvo, 1995. – 566 s. – S. 486. 35.
37. Montgomery S.A. Treatment of recurrent depression // WPA Bulletin on Depression. – 2004. – Vol. 7, no. 26. – Pp. 6–7.
38. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lecheniye bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroystvom // Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 347–378.
39. Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressii // Mosolov S.N. Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy. – M.: BINOM, 2002. – S. 211–231.
40. Kostyukova E.G. Sovremennyye podkhody k protivoretsidivnoi terapii rekurrentnoi depressii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2021. – № 3. – S. 47–56. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.92.95.005>
41. Mikhailenko I.N., Nuller Yu.L. Profilakticheskoe primeneniye soley litiya pri MDP // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1971. – № 5. – S. 752–757.
42. Kostyukova E.G. Sravnitel'nye osobennosti profilakticheskogo deystviya karbamazepina i karbonata litiya pri affektivnykh i shizoaffectivnykh psikhozakh / E. G. Kostyukova // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1989. – T. 89, № 12. – S. 64–69.
43. Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina, val'proata natriya pri affektivnykh i shizoaffectivnykh psikhozakh // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 1991. – 4. – S. 78–83.
44. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Profilakticheskoe primeneniye antikonvulsantov pri faznoprotekayushchikh endogennykh psikhozakh (sravnitel'noe izucheniye karbamazepina, val'proata natriya i soley litiya) // Mosolov S.N., Vein A.M. Antikonvulsanty v psikiatricheskoi i nevrologicheskoi praktike. – SPb.: Med. inform. agentstvo, 1994. – S. 72–128.
45. Vovin R.Ya., Kiryunicheva A.S. Terapevticheskii patomorfiz psikhovozov v protsesse dlitel'nogo lecheniya solyami litiya // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. – 1977. – 8. – S. 1221–1225.
46. Arnold O.H. Weitere Beobachtungen zum 'automatenhaften Dasein' unter Lithium-Langzeit-therapie // Arzneimittel-Forschung. – 1974. – Vol. 24. – Pp. 1125–1127.
47. Schwan S., Hallberg P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures – a review // Eur Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 19 (10). – Pp. 683–692. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.05.001>
48. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina. Vyp. III. – M.: Ekho, 2002.
49. Stunkard A.J., Faith M.S., Allison K.C. Depression and obesity // Biol Psychiatry. – 2003. – Vol. 54. – Pp. 330–337. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00608-5)
50. Fava M. Weight gain and antidepressants // J Clin Psychiatry. – 2000. – Vol. 61, suppl. 11. – Pp. 37–41.
51. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – Pp. 1259–1272. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
52. McIntyre R.S., Park K.Y., Law C.W., Sultan F., Adams A., Lourenco M.T. et al. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24. – Pp. 741–753. – DOI: <https://doi.org/10.2165/11533280-000000000-00000>
53. Galkin S.A., Vasil'eva S.N., Simutkin G.G., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Izmeneniye kognitivnykh funktsii u patsientov s depressivnymi rasstroystvami v protsesse terapii selektivnymi inhibitorami obratnogo zakhvata serotoninina // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2021. – № 1. – S. 2–7. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.78.55.001>

54. Goodwin G., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 221. – Pp. 31–35. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
55. Price J., Cole V., Goodwin G.M. Emotional side-effects of selective serotonin re-uptake inhibitors: qualitative study // *Br J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 195 (3). – Pp. 211–217. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
56. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-induced indifference // *Psychiatry (Edmont).* – 2010. – Vol. 7 (10). – P. 14–8.
57. El-Mallakh R.S., Waltrip C., Peters C., Rothschild A.J., Byrne S.E. Can long-term antidepressant use be depressogenic? // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60 (4). – Pp. 263–264. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0412e>
58. Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (8). – Pp. 1130–1138. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1130>
59. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., Endicott J., Coryell W., Keller M. et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52 (2). – Pp. 114–123. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950140032004>
60. Angst J., Felder W., Frey R., Stassen H.H. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness // *Arch Psychiatr Nervenkr.* – 1978. – Vol. 226 (1). – Pp. 57–64. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00344124>
61. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.J., Shea M.T., Warshaw M. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54 (11). – Pp. 1001–1006.
62. Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 149–157. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00195-2)
63. Baldessarini R.J., Faedda G.L., Offidani E., Vazquez G.H., Marangoni C., Serra G. et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 148 (1). – Pp. 129–135. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.033>
64. Dudek D., Siwek M., Zielinska D., Jaeschke R., Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 144 (1–2). Pp. 112–115. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.014>
65. Осипова Н.Н., Барденштейн Л.М., Славгородский Я.М., Беглянкин Н.И., Алешкина Г.А., Туранский М.М. Биполярное аффективное расстройство II типа // *Российский медицинский журнал.* – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162>
66. Valenti M., Pacchiarotti I., Bonnin C.M., Rosa A.R., Popovic D., Nivoli A.M. et al. Risk factors for antidepressant-related switch to mania // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (2). – Pp. e271–e276. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07166>
67. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E., Azorin J.-M., Angst J., Bowden C.L., Mosolov S., Young A., Perugi G. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders.* – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
68. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Text Revision (DSM-5-TR™) / American Psychiatric Association. – Retrieved April 18, 2022.
69. Pacchiarotti I., Baldessarini R.J., Nolen W., Grunze H., Licht R., Post R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task-Force report on antidepressants use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (11). – Pp. 1249–1262. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
70. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – DOI: [https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327(03)00194-0)
54. Goodwin G., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 221. – Pp. 31–35. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048>
55. Price J., Cole V., Goodwin G.M. Emotional side-effects of selective serotonin re-uptake inhibitors: qualitative study // *Br J Psychiatry.* – 2009. – Vol. 195 (3). – Pp. 211–217. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110>
56. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-induced indifference // *Psychiatry (Edmont).* – 2010. – Vol. 7 (10). – P. 14–8.
57. El-Mallakh R.S., Waltrip C., Peters C., Rothschild A.J., Byrne S.E. Can long-term antidepressant use be depressogenic? // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60 (4). – Pp. 263–264. – DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0412e>
58. Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am J Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152 (8). – Pp. 1130–1138. – DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1130>
59. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., Endicott J., Coryell W., Keller M. et al. Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1995. – Vol. 52 (2). – Pp. 114–123. – DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950140032004>
60. Angst J., Felder W., Frey R., Stassen H.H. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness // *Arch Psychiatr Nervenkr.* – 1978. – Vol. 226 (1). – Pp. 57–64. – DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00344124>
61. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.J., Shea M.T., Warshaw M. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch Gen Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54 (11). – Pp. 1001–1006.
62. Angst J., Sellaro R., Stassen H.H., Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 149–157. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00195-2)
63. Baldessarini R.J., Faedda G.L., Offidani E., Vazquez G.H., Marangoni C., Serra G. et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 148 (1). – Pp. 129–135. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.033>
64. Dudek D., Siwek M., Zielinska D., Jaeschke R., Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 144 (1–2). Pp. 112–115. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.014>
65. Osipova N.N., Bardenshtein L.M., Slavgorodskiy Ya.M., Beglyankin N.I., Aleshkina G.A., Turan'skii M.M. Bipolyarnoe aффективное rasstroistvo II tipa // *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* – 2018. – T. 24, 3. – S. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162>
66. Valenti M., Pacchiarotti I., Bonnin C.M., Rosa A.R., Popovic D., Nivoli A.M. et al. Risk factors for antidepressant-related switch to mania // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (2). – Pp. e271–e276. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07166>
67. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E., Azorin J.-M., Angst J., Bowden C.L., Mosolov S., Young A., Perugi G. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study // *Journal of Affective Disorders.* – 2017. – Vol. 219, no. 5. – Pp. 187–192. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035>
68. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Text Revision (DSM-5-TR™) / American Psychiatric Association. – Retrieved April 18, 2022.
69. Pacchiarotti I., Baldessarini R.J., Nolen W., Grunze H., Licht R., Post R. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task-Force report on antidepressants use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (11). – Pp. 1249–1262. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>
70. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – Pp. 117–125. – DOI: [https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327\(03\)00194-0](https://doi.org/doi:10.1016/S0165-0327(03)00194-0)