

УДК 616.895.4–07

## БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО – ФОКУС НА ДЕПРЕССИИ<sup>1</sup>

М. А. Фрайе

*Рочестер, США*

В начале статьи автор рассматривает различие между биполярным аффективным расстройством (БАР) первого и второго типов, состоящее в наличии тяжелых маний для БАР I и гипоманиакальных состояний для БАР II. По данным специального исследования, проведенного в США [20], болезненность в течение жизни для биполярного расстройства составляет 4,5% (для БАР I типа – 1,0%; для БАР II типа – 1,1%; для маниакальной и депрессивной симптоматики, которая не укладывается в диагностические критерии ни биполярного расстройства I типа, ни биполярного расстройства II типа – 2,4%). Биполярное расстройство является одной из ведущих причин нарушений функционирования лиц в возрасте от 15 до 44 лет [22]. Уровень завершенных суицидов составляет 5% среди никогда не госпитализировавшихся пациентов [16, 33]. Нередко отмечаются тревожные расстройства и злоупотребление психоактивными веществами [7, 28], что увеличивает риск появления суицидальных мыслей и инверсии аффекта [24, 29].

Подчеркивается, что помимо тяжелой маний выраженные нарушения функционирования развиваются в депрессивную фазу, причем они более значительны, чем при униполярной депрессии [18]. Депрессивная симптоматика обычно продолжается дольше, чем маниакальная фаза. Так, по результатам 12-летнего наблюдения за больными с БАР I типа, аффективные расстройства отмечались на протяжении половины этого периода, причем около 1/3 этого времени пациенты были депрессивны, 10% времени имелась маниакальная симптоматика и 6% – смешанное состояние [17]. При этом даже невыраженные депрессивные расстройства обуславливают функциональную несостоятельность и увеличивают вероятность развития повторных депрессивных фаз [11, 25].

Согласно рекомендациям Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (the Food and Drug Administration, FDA), для

лечения острой маний одобрено 10 препаратов: один традиционный нейрореплетик, литий, два антиэпилептических препарата (карбамазепин, дивалпрокс натрия<sup>2</sup>), шесть атипичных антипсихотиков (арипипразол, азенапин, zipразидон, кветиапин, оланзапин, рисперидон). Однако только два антипсихотических препарата (кветиапин и комбинация оланзапина с флуоксетином) разрешены FDA для лечения депрессии в рамках биполярного расстройства. Кветиапин и оланзапин относятся к антипсихотикам, обладающим согласно рекомендациям FDA также и нормотимическим действием, поэтому, учитывая имеющиеся показания в отношении терапии как маниакальных, так и депрессивных расстройств, автор указывает на преимущества этих препаратов, связанные с отсутствием необходимости смены лекарственного средства на различных этапах заболевания.

В четырех 8-недельных плацебо-контролируемых исследованиях [5, 18, 31, 38], включавших 2 593 больных с БАР I и II типов, показана эффективность монотерапии кветиапином (дозы 300 или 600 мг в сутки) биполярной депрессии: отмечалось более выраженное по сравнению с исходным уровнем снижение баллов по шкале Монтоммери-Асберг (MADRS), более высокий показатель терапевтического ответа (не менее 50% редукции симптоматики) и достижения ремиссии ( $\leq 12$  баллов по MADRS). Результаты, полученные при использовании различных дозировок, были сходными. В двух исследованиях использовался активный препарат сравнения: литий [38] или пароксетин [18]. Согласно полученным результатам и в этих случаях кветиапин также имел преимущества по всем перечисленным выше показателям (за исключением уровня ремиссий при назначении кветиапина 300 мг в сутки по сравнению с пароксетином) и частоте инверсии аффекта – развития маниакальных/гипоманиакальных состояний (3,1% vs 10,7% на пароксетине и 8,9% на плацебо).

В рандомизированном 8-недельном исследовании терапии больных (833 пациента) с БАР I типа

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи Frye M.A. Bipolar disorder – a focus on depression // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364, N 1. P. 51–59.

<sup>2</sup> Комбинация вальпроата натрия и вальпроевой кислоты (ред.).

лечение депрессии оланзапином (средняя доза 7,4 мг в сутки) в комбинации с флуоксетином (средняя доза 39,3 мг в сутки) или только оланзапином (монотерапия, средняя доза 9,7 мг в сутки) имело преимущества по сравнению с плацебо [32]. Снижение баллов по MADRS было существенно выше при комбинации оланзапин+флуоксетин, чем при монотерапии оланзапином. Инверсия аффекта развивалась примерно в одинаковом числе случаев при комбинированном лечении (оланзапин+флуоксетин) – 6,4% и при использовании плацебо (6,7%).

Выводы об антидепрессивном эффекте при назначении кветиапина и оланзапина, по мнению авторов, не могут быть распространены на другие атипичные антипсихотики. Так, в двух двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях (749 больных с БАР I типа) не был выявлен антидепрессивный эффект арипипразола, который был одобрен для лечения мании и поддерживающей терапии [30]. 6-недельное рандомизированное исследование зипразидона [6], также показанного для лечения мании и поддерживающей терапии, не выявило различий в эффективности между данным препаратом и плацебо при терапии депрессии.

Указывается, что ламотриджин, одобренный FDA для поддерживающей терапии при БАР I типа [15], кроме того имеет дополнительный антидепрессивный эффект. Так, в 7-недельном рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором ламотриджин назначался в дозе 200 мг 195 пациентам с БАР I типа, выявлено выраженное снижение уровня депрессивной симптоматики [4]. Четыре последующих плацебо-контролируемых исследования с различными критериями включения (БАР I типа, БАР II типа или оба), длительностью (7–10 нед.) и спектром используемых доз (фиксированная доза 50 мг vs 200 мг, гибкие дозы от 100 до 400 мг) не обнаружили преимуществ ламотриджина. Однако, в недавнем мета-анализе [12] всех пяти исследований (всего 1 072 пациента) выявлено некоторое преимущество ламотриджина, в частности, при оценке терапевтического ответа, критерием которого была 50-процентная и более выраженная редукция симптоматики по MADRS и шкале депрессии Гамильтона. Уровень достижения ремиссии не отличался при оценке по шкале депрессии Гамильтона, но был несколько выше в группе ламотриджина при использовании MADRS.

В 8-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 124 амбулаторных больных с БАР I и II типов, получавших поддерживающую терапию литием, дополненную ламотриджином в дозе 200 мг, было выявлено значимое улучшение при оценке по шкале депрессии Монгомери-Асберг и уровню терапевтического ответа по сравнению с плацебо (51,6% vs 31,7%) [35]. Небольшое (31 чел.) рандомизированное перекрестное 6-недельное исследование терапии депрессии [10] выявило, что число пациентов со

«значительным» или «очень значительным» улучшением было существенно выше при назначении ламотриджина (52%) по сравнению с габапентином<sup>3</sup> (26%) и плацебо (23%).

Дивалпрокс натрия, одобренный для лечения острой мании, также изучался на предмет возможности монотерапии биполярной депрессии. В мета-анализе четырех небольших плацебо-контролируемых исследований монотерапия дивалпроксом 142 больных с БАР I и II типов оказалась значительно более эффективной в отношении клинического ответа по сравнению с плацебо [3].

Автор отмечает, что, несмотря на малочисленность данных, которые позволили бы рекомендовать использование антидепрессантов для лечения биполярной депрессии (за исключением флуоксетина в комбинации с оланзапином, все остальные антидепрессанты одобрены FDA только для лечения униполярной депрессии), они обычно назначаются. В исследовании с использованием базы данных выписанных рецептов для более 7 500 пациентов 50% первоначальных назначений по поводу биполярного расстройства составляли антидепрессанты в виде монотерапии [2].

Пароксетин наиболее строго изучался в отношении его применения для лечения биполярной депрессии [18, 23, 26], и результаты этих исследований дают мало оснований для рекомендаций расширения показаний его использования. Данные о сравнении этого препарата с кветиапином приводились выше [18]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалась адъюнктивная терапия пароксетином (средняя доза 32,6 мг) или имипрамином (средняя доза 166,7 мг) пациентов с биполярной депрессией, получающих поддерживающее лечение литием, ни один из изученных препаратов не превзошел плацебо в отношении редукции депрессивной симптоматики на протяжении 10 недель [23]<sup>4</sup>. И, наконец, в длительном (26 нед.) исследовании больных с БАР I и II типов (366 чел.), получавших нормотимики, дополнительная антидепрессивная терапия (пароксетин или бупропион) не приводила к заметным различиям между группами пациентов, принимавших или не принимавших антидепрессант, в отношении стойкости интермиссии, под которой понималось 8 непрерывных недель эутимии без развития мании/гипомании [26].

Мета-анализ 15 рандомизированных двойных-слепых исследований, сопоставлявших краткосрочное антидепрессивное лечение (до 4 мес.) с назначением плацебо или активного препарата сравнения у 2 373 больных с БАР I и II типов, также не выявил значительных преимуществ антидепресс-

<sup>3</sup> Противозпилептическое средство (ред.).

<sup>4</sup> Данные результаты нуждаются в специальном анализе и, по-видимому, объясняются некоторыми особенностями методики проведения исследования, что обуславливает определенную осторожность выводов для их практического применения (ред.).

сивной терапии [27]. Шесть из этих исследований (участвовало 1 469 больных) были плацебо-контролируемыми и оценивали результаты терапии флуоксетином, пароксетином, имипрамином и бупропионом; более 2/3 участников получали стабилизаторы настроения. Анализ пула показал незначительные преимущества антидепрессантов по сравнению с плацебо в отношении ответа на терапию и уровня ремиссий. Назначение антидепрессантов в целом по группе не увеличивало риск инверсии аффекта (развития мании/гипомании), хотя в этом отношении были выявлены различия между исследуемыми препаратами: частота инверсии аффекта для дезипрамина (трициклический антидепрессант) составила 43%, для венлафаксина – 15%, для сертралина – 7% и для бупропиона – 5%.

Еще один мета-анализ включал 7 исследований (350 пациентов с БАР I или II типов) длительностью не менее 6 месяцев, изучающих результаты антидепрессивной терапии по сравнению с плацебо при наличии или отсутствии приема стабилизаторов настроения [13]. Результаты продемонстрировали, что назначение антидепрессантов уменьшает риск развития повторных депрессивных фаз, но увеличивает вероятность развития инверсии аффекта.

Антидепрессивная терапия обнаруживает лучшие результаты при биполярном расстройстве II типа [1]. Так, в рандомизированном исследовании поддерживающей терапии больных с БАР II типа, пациенты (81 чел.), отреагировавшие на терапию флуоксетином (открытая фаза), были рандомизированы для продолжения лечения флуоксетином, литием или плацебо на протяжении 50 недель. Период до рецидива депрессии был значительно длиннее при приеме флуоксетина (250 дней) по сравнению с литием (156 дней) или плацебо (187 дней); развитие гипомании у больных на флуоксетине наблюдалась реже, чем в группе плацебо: в 10,7% и 18,5% случаев соответственно (для лития данный показатель составлял 7,7%).

По сравнению с униполярной депрессией существует лишь ограниченное количество работ по психотерапии больных с депрессией при БАР. В наиболее крупном сравнительном исследовании 293 амбулаторных пациента с БАР I и II типов получали одну из трех форм интенсивной психотерапии (семейно-ориентированная, интерперсональная или когнитивно-поведенческая) еженедельно или через неделю (всего 30 сессий) или общее психообразование (3 сессии) [21]. Через год интермиссия, определенная как наличие не более 1–2 умеренных симптома депрессии на протяжении не менее 8 недель, чаще выявлялась в группе интенсивной психотерапии (64% и 52% соответственно).

Автор указывает, что необходимы дополнительные исследования с целью определить, какие пациенты с биполярной депрессией нуждаются в краткосрочной или долгосрочной терапии без риска инверсии аффекта. В то время как в одном из исследований более 40% пациентов при ретроспектив-

ной оценке сообщили о наличии когда-либо в анамнезе развития мании/гипомании в течение 12 недель после начала приема антидепрессанта [34], контролируемые клинические исследования демонстрируют значительно более низкий уровень инверсии аффекта [18]. Пациенты с БАР I типа, участвующие в исследованиях, тщательно отбираются, и риск возникновения у них мании может быть значительно ниже, чем в повседневной клинической практике. Кроме того, трициклические антидепрессанты [27], возможно, венлафаксин [27, 36], а также некоторые клинические факторы (например, имеется ли у пациента биполярное расстройство I или II типа, недостаток нормотимиков) способствуют увеличению риска развития мании, и эти обстоятельства должны быть приняты во внимание при принятии решения о назначении антидепрессанта [9].

Краткосрочное плацебо-контролируемое исследование [8] продемонстрировало эффективность модафинила при биполярной депрессии как препарата, одобренного для увеличения уровня бодрствования у пациентов с очевидными нарушениями сна<sup>5</sup>. Прамипиксол, частичный агонист дофаминовых рецепторов 2 и 3 типов, одобренный для лечения болезни Паркинсона [14, 39], также по результатам двух небольших краткосрочных исследований (одно из них касалось БАР I типа, другое – БАР II типа) обнаружил эффективность в отношении депрессивной симптоматики, хотя у одного пациента с БАР I типа развилась психотическая мания.

Согласно руководству Международного общества по изучению биполярного расстройства (the International Society for Bipolar Disorders), следующие препараты рекомендованы как выбор первой линии при БАР: монотерапия кветиапином, ламотриджином или литием; комбинация оланзапина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетином или другими лекарственными средствами данной группы; литий или дивалпрокс с СИОЗС или бупропионом [37]. При этом автор отмечает, что данное руководство появилось раньше, чем исследования, в которых было показано преимущество кветиапина над литием и пароксетином.

В заключение, автор, учитывая представленную информацию, рекомендует начинать лечение БАР с кветиапина (в дозе 300 мг в день). Если кветиапин плохо переносится или депрессивная симптоматика не редуцируется, высказывается предложение в качестве препарата второй линии назначать ламотриджин, постепенно повышая дозу до 200 мг. При этом автор в рассматриваемых случаях отрицательно относится к назначению монотерапии антидепрессантами. При комбинации антидепрессантов с другими препаратами требуется внимательный мониторинг в отношении наличия суицидальных мыслей и возможного развития в процессе лечения мании или гипомании.

<sup>5</sup> Препарат одобрен FDA для лечения дневной сонливости (ред.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Amsterdam J.D., Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo substitution study // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167. P. 792–800.
2. Baldessarini R.J., Leahy L., Arcona S. et al. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders // *Psychiatr. Serv.* 2007. Vol. 58. P. 85–91.
3. Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2010. Vol. 124. P. 228–234.
4. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients: a placebo-controlled proof of concept study // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 56. P. 54–60.
5. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 1351–1360.
6. ClinicalTrials.gov home page. (<http://www.clinicaltrials.gov/>)
7. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. P. 883–889.
8. Frye M.A., Grunze H., Suppes T. et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. P. 1242–1249.
9. Frye M.A., Helleman G., McElroy S.L. et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166. P. 164–172.
10. Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 20. P. 607–614.
11. Frye M.A., Yatham L.N., Calabrese J.R. et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials // *J. Clin. Psychiatr.* 2006. Vol. 67. P. 1721–1728.
12. Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials // *Br. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 194. P. 4–9.
13. Ghaemi S.N., Wingo A.P., Filkowski M.A., Baldessarini R.J. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks // *Acta Psychiatr. Scand.* 2008. Vol. 118. P. 347–356.
14. Goldberg J.F., Burdick K.E., Endick C.J. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment resistant bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 564–566.
15. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R. et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 432–441.
16. Inskip H.M., Harris E.C., Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 172. P. 35–37.
17. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 530–537.
18. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M. et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1561–1568.
19. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 163–174.
20. Merikangas K.E., 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. Vol. 64. P. 543–552.
21. Miklowitz D.J., Otto M.W., Frank E. et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. Vol. 64. P. 419–426.
22. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1498–1504.
23. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. P. 906–912.
24. Ostacher M.J., Perlis R.H., Nierenberg A.A. et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167. P. 289–297.
25. Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K. et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 217–224.
26. Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R. et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 1711–1722.
27. Sidor M.M., MacQueen G.M. Antidepressants for acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. October 5 (Epub ahead of print).
28. Simon N.M., Otto M.W., Wisniewski S.R. et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 2222–2229.
29. Simon N.M., Zalta A.K., Otto M.W. et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder // *J. Psychiatr. Res.* 2007. Vol. 41. P. 255–264.
30. Thase M.E., Jonas A., Khan A. et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28. P. 13–20. [Erratum, *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 29. P. 38.]
31. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study) // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 26. P. 600–609. [Erratum, *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27. P. 51.]
32. Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 1079–1088. [Erratum, *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 176.]
33. Tondo L., Isacson G., Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and preventions // *CNS Drugs*. 2003. Vol. 17. P. 491–511.
34. Truman C.J., Goldberg J.F., Ghaemi S.N. et al. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 1472–1479.
35. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. P. 223–231.
36. Vieta E., Martinez-Arán A., Goikolea J.M. et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 508–512.
37. Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // *Bipolar Disord.* 2009. Vol. 11. P. 225–255.
38. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I) // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 150–162.
39. Zarate C.A. Jr., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 56. P. 54–60.

**БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО – ФОКУС НА ДЕПРЕССИИ****М. А. Фрайе**

В работе представлены данные об особенностях терапии депрессивной симптоматики в рамках биполярного расстройства, основанные на результатах клинических исследований и рекомендациях Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA). Приводятся рекомендации Международного общества по изучению биполярного расстройства, согласно которым выбором первой линии при аффективном расстройстве являются монотерапия кветиапином, ламотриджином или литием; комбинация оланзапина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетином или другими лекарственными средствами данной группы; литий или дивалпрокс натрия с СИОЗС. По мнению

автора, лечение биполярного расстройства целесообразно начинать с кветиапина (в дозе 300 мг в день). Если кветиапин плохо переносится или депрессивная симптоматика не редуцируется, высказывается предложение в качестве препарата второй линии назначать ламотриджин, постепенно повышая дозу до 200 мг. При комбинации антидепрессантов с другими препаратами автор подчеркивает необходимость внимательного мониторинга в отношении наличия суицидальных мыслей и возможного развития в процессе лечения мании или гипомании.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство, депрессия, лечение, антидепрессанты.

**BIPOLAR DISORDER – A FOCUS ON DEPRESSION****M. A. Frye**

The article presents data on the peculiarities of depressive symptoms treatment in the framework of bipolar disorder. The author's considerations are based on the results of clinical trials and FDA recommendations. The Guidelines of the International Society for Bipolar Disorders recommend any of the following agents as the first-line treatments in affective disorder: quetiapine, or lamotrigine, or lithium monotherapy; olanzapine with an SSRI (fluoxetine or another SSRI); and lithium or divalproex sodium with an SSRI. The author

recommends the initiation of treatment with quetiapine (at a dose 300 mg daily). If quetiapine is poorly tolerated or if there is no change in depressive symptoms, lamotrigine is suggested as the second-line treatment (with a gradual increase to a dose of 200 mg). If antidepressant cotherapy is used, the author outlines the need for careful monitoring for suicidal ideation and a possible switch to mania or hypomania during treatment.

**Key words:** bipolar disorder, depression, treatment, antidepressants.

---

**Автор для переписки:** Frye Mark A. – the Department of Psychiatry, Mayo Clinic, 200 First St. Sw. Rochester, MN55901; e-mail: mfrye@mayo.edu