

Особенности некоторых препаратов, применяемых при биполярных расстройствах

Н.В. Стуров, Москва

Введение

Биполярные расстройства (БР) относятся к наиболее распространённым и тяжёлым патологиям настроения и характеризуются сменой (сочетанием) эпизодов маний (гипоманий) с эпизодами депрессий [1]. В отсутствии лечения или при назначении нерациональной фармакотерапии БР сопровождаются высокой летальностью от суицидальных попыток. Больные с БР находятся в группе повышенного риска развития некоторых соматических (в том числе онкологических) болезней [1, 2]. БР нарушают нормальное взаимодействие больных с социумом, что выражается в высоком уровне разводов, бездетности, безработицы [3]. Для медикаментозной терапии БР используются соли лития, противосудорожные средства, некоторые нейролептики и бензодиазепины. Знание особенностей применяемых при БР препаратов помогает достигать стойкого терапевтического эффекта, который, прежде всего, заключается в преодолении социальной дезадаптации, и снижает к минимуму затраты, связанные с обострениями заболевания и стационарным лечением пациентов.

Принципы выбора препаратов при БР сегодня сводятся к следующим положениям [4–6]:

- соли лития эффективны для профилактики обострений БР (в основном, острой мании);
- карbamазепин, вальпроат, соли лития, нейролептики (типичные, атипичные) эффективны при лечении острой мании;
- карbamазепин, вальпроат, оланзапин эффективны в профилактике маниакальных эпизодов;
- ламотриджин (наиболее достоверно), карbamазепин, вальпроат улучшают течение БР при быстрой цикличности;
- ламотриджин, соли лития и оланзапин способны улучшать течение биполярной депрессии.

Противосудорожные препараты

Карbamазепин (Финлепсин)

Широкое использование карbamазепина при БР началось в 60-х годах XX века в Японии, где препарат использовался в психиатрических стационарах, а соли лития не были зарегистрированы [7]. Карbamазепин является антиконвульсантом, нормотимиком (стабилизатором настроения) и обладает обезболивающей активностью, что используется при лечении БР, эпилепсии, тригеминальной невралгии. Механизм действия заключается в способности блокировать натриевые каналы в нейронах и тем самым снижать возбудимость и замедлять передачу сигналов в нервной ткани. Карbamазепин стимулирует свой собственный метаболизм в печени, поэтому при постоянном приёме в течение 3–4 недель период полувыведения препарата может снизиться в 2–3 раза, что потребует коррек-

ции назначенных доз. В целом, при мании доза постепенно наращивается до 1000–1200 мг/сут [8].

Несмотря на значительные методологические недостатки исследований с участием карbamазепина при БР [9], препарат по-прежнему широко используется в лечении этого заболевания. Карbamазепин (Финлепсин) можно использовать при наличии у больного смешанных эпизодов (т. е. одновременно соответствующих критериям мании и депрессии), а также при БР с быстрой цикличностью. Карbamазепин служит альтернативой препаратам лития при нарушении функции почек.

Эффективность карbamазепина при острой мании оценивалась в 15 контролируемых исследованиях и сравнивалась с плацебо, нейролептиками и солями лития. В этих исследованиях карbamазепин оказывал антимааниакальное действие примерно у 60 % больных [6]. Недавно показана эффективность пролонгированной формы карbamазепина при острой мании [10].

При использовании карbamазепина во время беременности повышается риск развития врождённых больших и малых аномалий. Среди других НПР наиболее опасными являются агранулоцитоз (риск особенно высок в сочетании с клозапином), гипонатриемия [11], но в ряду наиболее широко применяемых противосудорожных препаратов карbamазепин (Финлепсин) является одним из наиболее безопасных препаратов.

Окскарбазепин

Окскарбазепин является производным карbamазепина, механизм действия заключается в блокаде натриевых и кальциевых каналов на мембранах нейронов. В отличие от карbamазепина, окскарбазепин не индуцирует свой собственный метаболизм, что исключает необходимость контроля сыровоточных концентраций препарата. Спектр НПР аналогичен таковому у карbamазепина, однако считается более благоприятным. Случаи гипонатриемии и гипергидратации на фоне окскарбазепина регистрируются чаще [12], поэтому перед началом и на ранних этапах лечения рекомендуется мониторировать содержание электролитов в крови. Препарат проходит через плаценту и в грудное молоко, однако воздействие его на плод и грудных детей ввиду ограниченного использования изучено мало [13].

Начальная доза окскарбазепина при БР составляет 600–1200 мг/сут с последующим постепенным наращиванием до получения желаемого терапевтического действия (до 1400–2400 мг/сут) [14].

Эффективность окскарбазепина показана только в нескольких малых исследованиях, поэтому применением препарата при БР обосновывается сходством с карbamазепином.

Вальпроевая кислота (вальпроат)

Действие вальпроата заключается в способности усиливать ГАМК-ергическую передачу за счёт повышения синтеза и замедления катаболизма ГАМК. Помимо этого, при длительном применении вальпроат повышает плотность ГАМК-рецепторов типа В в головном мозге [15]. Вальпроат является препаратом с хорошей переносимостью и относительно благоприятным спектром неблагоприятных побочных реакций (НПР), преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы [16]. Наиболее тяжёлыми из известных НПР при использовании вальпроата считаются медикаментозный гепатит и панкреатит, однако эти осложнения регистрируются редко и обычно связаны с параллельным приёмом средств, токсичных в отношении печени и поджелудочной железы.

При лечении эпизода мании дозу вальпроата быстро наращивают до достижения желаемого



Полноценная жизнь



-  **Топсавер**
-  **Финлепсин[®] 200**
-  **Финлепсин[®] ретард 200, 400**
-  **Конвульсофин[®]**

терапевтического эффекта (максимальная доза 60 мг/кг/сут), а оптимальная плазменная концентрация составляет 50–120 мкг/мл [16–18].

Эффективность вальпроата была продемонстрирована более чем в 20 крупных исследованиях, однако большинство из них были по дизайну неконтролируемыми. Как правило, на фоне вальпроата необходимый терапевтический эффект достигался у 60 % больных с острой манией. В сравнительных испытаниях вальпроат оказывался эффективнее препаратов лития, выступал в качестве альтернативы при предшествующем отсутствии терапевтического ответа на литий [6, 19]. Лечение эпизодов мании вальпроатом было наиболее успешно у пациентов с наличием сопутствующих симптомов депрессии, смешанными эпизодами или быстрой цикличностью [20]. Некоторые открытые исследования показали высокую профилактическую активность вальпроата в отношении маниакальных эпизодов [6, 20].

Вальпроат противопоказан при беременности, особенно в первом триместре. Считается, что препарат мало проникает в молоко кормящей матери, однако это не исключает необходимости мониторинга гематологических показателей, функции нервной системы и печени у грудных детей [21].

Габапентин

Габапентин является аминокислотой, похожей по структуре на ГАМК. Препарат активизирует ГАМК-ергические процессы, усиливая синтез ГАМК и способствуя её накоплению, а также блокирует кальциевые каналы нейронов. Препарат не метаболизируется и выводится почками, поэтому при снижении почечной функции может накапливаться в организме. К положительным свойствам можно отнести широкий диапазон терапевтических доз при БР (900–3600 мг/сут). К основным НПР относятся седация, атаксия (мягкого течения, обратимая), отёк нижних конечностей [22].

Габапентин продемонстрировал эффективность при острой мании в ряде открытых исследований, которая, однако, не была подтверждена в сравнительных испытаниях [23]. Эффективность габапентина в профилактике острых маниакальных эпизодов не изучалась [6].

Топирамат

Механизм действия топирамата заключается в усилении ГАМК-ергических процессов и блокировании кальциевых каналов мембран нейронов, ингибировании карбоангидразы и антагонизме с глутаматом [24]. Основными НПР являются: патологическая сонливость, повышенная утомляемость,

Информация о препарате

ФИНЛЕПСИН (ПЛИВА Хрватска д.о.о.)

Карбамазепин

Таблетки пролонг. 200 мг; таблетки пролонг. 400 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат. Полагают, что действие препарата связано с понижением способности нейронов поддерживать высокую частоту развития повторных потенциалов действия посредством инактивации натриевых каналов. Кроме того, по-видимому, имеет значение торможение высвобождения нейромедиаторов путём блокирования пресинаптических натриевых каналов и развития потенциалов действия, что в свою очередь снижает синаптическую передачу. Оказывает умеренное аниманиакальное, антипсихотическое и нормотимическое действие, а также анальгезирующее действие при нейрогенных болях.

ПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия: парциальные припадки со сложной симптоматикой (психомоторные припадки, парциальные припадки с элементарной симптоматикой (фокальные припадки); большие припадки, в основном фокального генеза (большие припадки во время сна, диффузные большие припадки); смешанные формы эпилепсии; предупреждение развития судорожных припадков при синдроме алкогольной абстиненции (применяют в условиях стационара); невралгия тройничного нерва; глоссофарингеальная невралгия; болевой синдром при диабетической невропатии; эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе, спазмы мышц лица при невралгии тройничного нерва, тонические судороги, пароксизмальная дизартрия и атаксия, пароксизмальные парестезии и приступы боли; психозы (в основном при маниакально-депрессивных состояниях, ипохондрических депрессиях); вторичная профилактика аффективных и шизоаффективных психозов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учётом показаний и состояния пациента. При эпилепсии взрослым назначают в начальной суточной дозе 200–400 мг; затем дозу постепенно повышают до поддерживающей дозы, равной 0,8–1,2 г/сут. Детям препарат назначают в дозе 10–20 мг/кг/сут. Рекомендуются следующая схема дозирования (см. таблицу). Лечение эпилепсии проводится годами. Снизить дозу препарата или отменить его можно только после двух-трёхлетнего отсутствия припадков. Лечение прекращают постепенным понижением дозы препарата в течение одного-двух лет. Для предупреждения развития судорожных припадков при синдроме алкогольной абстиненции в условиях стационара препарат назначают в средней суточной дозе 200 мг утром и 400 мг вечером. В тяжёлых случаях в первые дни лечения суточную дозу можно повысить до 1,2 г. Лечение прекращают постепенным снижением дозы в течение

7–10 дней. В ходе лечения необходимо регулярно контролировать уровень карбамазепина в плазме крови.

При невралгии тройничного нерва и глоссофарингеальной невралгии

Возраст	Начальная доза	Поддерживающая доза
Взрослые	по 200–300 мг вечером	по 200–600 мг утром и по 400–600 мг вечером
Дети от 6 до 10 лет	по 200 мг вечером	по 200 мг утром и по 200–400 мг вечером
Дети от 11 до 15 лет	по 150–200 мг вечером	по 200–400 мг утром и по 400–600 мг вечером

препарат назначают в начальной дозе 200–400 мг/сут. Эту дозу повышают вплоть до полного исчезновения болей до 400–800 мг/сут, которые распределяют на один-два приёма. После этого лечение можно продолжать поддерживающей дозой, составляющей 400 мг/сут и распределённой на два приёма.

При болевом синдроме при диабетической невропатии средняя суточная доза составляет 200 мг утром и 400 мг вечером. В исключительных случаях можно назначать до 1,2 г/сут.

При эпилептиформных судорогах при рассеянном склерозе средняя суточная доза составляет 400–800 мг, распределённая на два приёма. Для лечения и профилактики психозов препарат назначают в дозе 200–400 мг/сут. При необходимости эту дозу можно повышать до 800 мг/сут.

Пациентам с тяжёлыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени и почек, а также пациентам пожилого возраста препарат назначают в более низких дозах.

Таблетки ретард следует принимать во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетки ретард можно принимать после предварительного растворения их в воде (в виде суспензии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Поражение костного мозга; АВ-блокада; острая перемежающаяся порфирия; одновременный приём ингибиторов MAO; одновременный приём препаратов лития; повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам; абсансы; повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Лекарственное взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

анорексия и потеря массы тела. НПР обычно наиболее выражены в начале лечения и вызваны быстрым наращиванием дозы препарата. Также описаны повреждения печени [25].

Эффективность топирамата, в т. ч. при быстрой цикличности, продемонстрирована в нескольких открытых исследованиях [26]. Данные сравнительных испытаний на сегодняшний день можно назвать противоречивыми. Уточнения требует так же вопрос о профилактической эффективности топирамата при маниакальных эпизодах.

Ламотриджин

Ламотриджин блокирует натриевые и кальциевые каналы нейронов, снижая возбудимость нервной ткани. При БР дозу наращивают постепенно до 50–200 мг/сут. Основной НПР является кожная сыпь, которая появляется примерно у 10 % пациентов на ранних этапах лечения (в течение первых 8 недель) и иногда носит токсический характер [27]. В случае развития кожной сыпи ламотриджин отменяют. Препарат не вызывает повышения массы тела, неврологические расстройства в сравнении с другими антиконвульсантами регистрируются реже.

Вальпроат ингибирует метаболизм ламотриджина и удлинняет период полувыведения в 2 раза, поэтому при совместном назначении начальную дозу последнего удваивают. При назначении с карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, фенитоином плазменная концентрация ламотриджина снижается практически вдвое [6, 28].

Эффективность ламотриджина при мании показана в ограниченном количестве непродолжительных исследований. В них продемонстрирована эффективность при эпизодах маний, биполярной депрессии, в профилактике быстрой цикличности [29, 30]. По выраженности эффекта ламотриджин сравним с солями лития [31].

Ламотриджин провоцирует развитие врождённых аномалий, причём риск их развития возрастает при совместном назначении с вальпроатом. Препарат проходит в грудное молоко и может вызывать кожную сыпь у грудного ребёнка.

Соли лития (карбонат лития, оксидбутират лития)

Механизм действия лития до конца не изучен. Известно, что ионы лития конкурируют с ионами натрия в нервных клетках. В присутствии лития усиливается внутриклеточная деградация норадреналина и серотонинергическая активность. Ионы лития повышают чувствительность нейронов гиппокампа и других структур мозга к дофамину.

Противоманиакальные свойства солей лития известны довольно давно – с начала XIX века. Соли лития оказывают наиболее выраженное терапевтическое действие при классических маниях (у 62–80 % пациентов), менее эффективны при смешанных состояниях (35–40 %), при быстрой цикличности положительный результат терапии достигается лишь у 22–30 % больных [32].

Для успешной терапии чрезвычайно важно определять концентрацию лития, что делают обычно через 8–12 ч после приёма последней дозы. Наиболее оптимальным считается содержание лития в пределах 0,5–1,4 ммоль/л [32].

К достоинству солей лития следует отнести способность к равномерной редукции маниакальных симптомов без избыточной седации и риска развития депрессии. Преимуществом перед нейролептиками считается отсутствие экстрапирамидных расстройств. К недостаткам относится медленное развитие терапевтического эффекта (10–14 дней) и токсичность. Соли лития негатив-

но влияют на функцию почек и щитовидной железы, противопоказаны при беременности и грудном вскармливании.

Бензодиазепины

При острой мании возможно применение клоназепама [33], который обладает антиманиакальным действием. Клоназепам способен замедлять учащённую смену циклов и может выступать в качестве альтернативы нейролептикам при наличии противопоказаний к последним или плохой переносимости [34]. Антиманиакальные свойства лоразепама изучены недостаточно. В целом, снотворное действие бензодиазепинов при маниях можно считать благоприятным, поскольку сопутствующая бессонница утяжеляет течение мании.

Нейролептики

Применение антипсихотических средств (нейролептиков) при маниакальных состояниях обусловлено необходимостью купирования психической симптоматики. Так, половина случаев острой мании сопровождается бредовыми идеями, у значительной части пациентов формируются галлюцинации и тяжёлые расстройства мышления [35]. Следует помнить, что длительное применение нейролептиков при БР зачастую не обосновано клинически и приводит к формированию неврологических расстройств, утяжелению депрессии и хронизации аффективно-бредовых расстройств [36].

В настоящее время при лечении БР используют атипичные нейролептики ввиду их лучшей переносимости при длительном применении (прежде всего, благодаря отсутствию неблагоприятного действия на экстрапирамидную систему). Терапевтическая активность нейролептиков при БР связана со способностью блокировать дофаминовые D2-рецепторы мезолимбического пути [37].

Нейролептики проходят гематоплацентарный барьер и способны негативно воздействовать на передачу нервных импульсов в развивающемся мозге, поэтому их назначение беременным предпочтительно только по жизненным показаниям. Из-за возможного влияния на организм ребёнка при назначении матери нейролептиков грудное вскармливание прекращают.

Хлорпромазин (аминазин) и галоперидол являются наиболее изученными нейролептиками, которые применяются при острых маниях. Большинство исследований посвящено сравнению этих препаратов с нормотимиками, при этом показано, что добавление нейролептика к нормотимику повышает эффективность лечения БР [38].

Эффективность клозапина при БР изучена на очень малом количестве пациентов. Препарат при острой мании оказался сравним с хлорпромазином, а также продемонстрировал активность у пациентов с резистентными психотическими симптомами [39].

Рisperидон (Риссет) и оланзапин усиливают эффект нормотимиков при острой мании [40, 41]. В сравнении с галоперидолом, оланзапин обладает той же эффективностью, но реже вызывает экстрапирамидные расстройства, однако способен повышать массу тела [42].

Имеются работы, демонстрирующие возможность использования при острой мании других антипсихотических средств (арипипразола, zipрасидона, кветиапина) [20, 43, 44]. В целом, ни одно из исследований не продемонстрировало их достоверных преимуществ перед другими нейролептиками и нормотимиками.

В мировой литературе практически нет работ, посвящённых изучению воздействия нейролептиков на больных при депрессивных эпизодах. Пока-

зано лишь, что оланзапин в качестве монотерапии или в сочетании с флуоксетином достоверно улучшает состояние пациентов в депрессивную фазу биполярного расстройства [45].

Заключение

Итак, при БР возможно использование значительного числа разнообразных психотропных средств. Применение большинства препаратов обосновывается опытом и наличием доказательной базы в виде открытых испытаний, при этом ощущается дефицит сравнительных исследований, демонстрирующих преимущества тех или иных средств перед другими при разных вариантах течения БР. Рациональная терапия невозможна и без учёта кинетических особенностей назначаемых медикаментов. Знание особенностей препаратов обеспечивает возможность индивидуального подхода к терапии БР у каждого пациента.

Литература

1. Ушколова А.В. Биполярные расстройства: классификация, эпидемиология, диагностика и лечение // Фарматека. 2007; 7: 142: 18–27.
2. Angst J., Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder // Biol Psychiatry. 2000; 48: 6: 445–57.
3. Michalak E.E., Yatham L.N., Lam R.W. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature // Health Qual Life Outcomes. 2005; 3: 72.
4. Goodwin F.K. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder // J Clin Psychiatry. 2003; 64: Suppl 5: 18–24.
5. Zarate C.A. Jr., Quiroz J.A. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials // Bipolar Disord. 2003; 5: 3: 217–25.
6. Moreno R.A., Moreno D.H., Soares M.B. et al. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder // Rev Bras Psiquiatr. 2004 Oct; 26: Suppl 3: 37–43.
7. Harris M., Chandran S., Chakraborty N. et al. Mood-stabilizers: the archeology of the concept // Bipolar Disord. 2003; 5: 6: 446–52.
8. Licht R.W., Vestergaard P., Kessing LV. et al. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark // Acta Psychiatr Scand. 2003; 419: 1–22.
9. Bowden C.L. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine // Neuropsychopharmacology. 1998 Sep; 19: 3: 194–9.
10. Weisler R.H., Keck P.E., Swann A.C. et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Clin Psychiatry. 2005; 66: 3: 323–30.
11. Eastham J.H., Jeste D.V., Young R.C. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly // Drugs Aging. 1998; 12: 3: 205–24.
12. Ghaemi S.N., Berv D.A., Klugman J. et al. Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder // J Clin Psychiatry. 2003; 64: 8: 943–5.
13. Iqbal M.M., Gundlapalli S.P., Ryan W.G. et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants // South Med J. 2001; 94: 3: 304–22.
14. Treatment of bipolar disorder. The Expert Consensus Guideline Series // J Clin Psychiatry. 1996; 57: Suppl 12A: 3–88.
15. McElroy S.L., Pope H.G. Jr. Keck P.E. Jr. Valproate. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 2289–99.
16. McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Pope H.G. Jr. et al. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines // J Clin Psychopharmacol. 1992; 12: 1: Suppl: 42S–52S.
17. Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Tugrul K.C. et al. Valproate oral loading in the treatment of acute mania // J Clin Psychiatry. 1993; 54: 8: 305–8.
18. Bowden C.L., Janicak P.G., Orsulak P. et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania // Am J Psychiatry. 1996; 153: 6: 765–70.
19. Post R.M., Ketter T.A., Denicoff K. et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness // Psychopharmacology (Berl). 1996; 128: 2: 115–29.
20. Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Strakowski S.M. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder // J Clin Psychiatry. 1998; 59: Suppl: 6: 74–82.
21. Chaudron L.H., Jefferson J.W. Mood stabilizers during breastfeeding: a review // J Clin Psychiatry. 2000; 61: 2: 79–90.
22. Carta M.G., Hardoy M.C., Hardoy M.J. et al. The clinical use of gabapentin in bipolar spectrum disorders // J Affect Disord. 2003; 75: 1: 83–91.
23. 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; 20: 6: 607–14.
24. Calabrese J.R., Shelton M.D., Rapport D.J. et al. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants // J Clin Psychiatry. 2002; 63: Suppl 3: 5–9.
25. Suppes T. Review of the use of topiramate for treatment of bipolar disorders // J Clin Psychopharmacol. 2002; 22: 6: 599–609.
26. Hussain M.Z., Chaudry Z.A., Hussain S. Topiramate in treatment refractory bipolar depression // Bipolar Disord. 2001; 3: 1: 43.
27. Calabrese J.R., Sullivan J.R., Bowden C.L. et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management // J Clin Psychiatry. 2002; 63: 11: 1012–9.
28. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder // Eur Neuropsychopharmacol. 1999; 9: Suppl 4: S119–23.
29. Ichim L., Berk M., Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial // Ann Clin Psychiatry. 2000; 12: 1: 5–10.
30. Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L. et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder // J Clin Psychiatry. 2000; 61: 11: 841–50.
31. Calabrese J.R., Vieta E., Shelton M.D. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder // Eur Neuropsychopharmacol. 2003; 13: Suppl 2: S57–66.
32. Клинические рекомендации по терапии маниакальных и смешанных состояний при биполярном расстройстве (проект) // Современная терапия психических расстройств, 2007; 4: 33–46.
33. Curtin F., Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis // J Affect Disord. 2004; 78: 3: 201–8.
34. Winkler D., Willeit M., Wolf R. et al. Clonazepam in the long-term treatment of patients with unipolar depression, bipolar and schizoaffective disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2003; 13(2): 129–34.
35. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness. Oxford University Press, New York, 1990; 369–596.
36. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Современные подходы к диагностике и фармакотерапии биполярного аффективного расстройства // Трудный пациент 2005; 12: 16–21.
37. Licht R.W. Drug treatment of mania: a critical review // Acta Psychiatr Scand. 1998; 97: 6: 387–97.
38. Sachs G.S., Grossman F., Ghaemi S.N. et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety // Am J Psychiatry. 2002; 159: 7: 1146–54.
39. Green A.I., Tohen M., Patel J.K. et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania // Am J Psychiatry. 2000; 157: 6: 982–6.
40. Yatham L.N., Grossman F., Augustyns I. et al. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial // Br J Psychiatry. 2003; 182: 141–7.
41. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T. et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy // Arch Gen Psychiatry. 2002; 59: 1: 62–9.
42. Tohen M., Goldberg J.F., Gonzalez-Pinto Arrillaga A.M. et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania // Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 12: 1218–26.
43. Delbello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002; 41: 10: 1216–23.
44. Zarate C.A. Jr., Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients // Am J Psychiatry. 2004; 161: 1: 169–71.
45. Suppes T., Webb A., Paul B. et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania // Am J Psychiatry. 1999; 156: 8: 1164–9.