# Новые подходы к лечению депрессий при аффективных расстройствах биполярного типа

   Полярность аффективного состояния является одной из фундаментальных категорий, которая клинически отражает патогенетические особенности расстройства и как следствие определяет терапевтический выбор.  
   Известно, что депрессивный синдром в рамках биполярного расстройства имеет ряд характерных признаков. Психопатологически для него типичны высокий уровень психомоторной заторможенности, специфическое ощущение "свинцовой тяжести в теле", гиперфагия с увеличением массы тела и гиперсомния. Иными словами, такие депрессии близки к атипичным по DSM-IV. При биполярном аффективном расстройстве чаще возникают психотические депрессии. Особую важность для определения сроков начала терапии имеет факт большей выраженности суицидальных тенденций. Такие больные более склонны к развитию комор-бидных расстройств в виде формирования зависимости от психоактивных веществ. Инверсия аффекта с переходом в манию, гипоманию или смешанное состояние, а также изменение типа течения с формированием континуальной смены коротких по длительности биполярных фаз (течение по типу быстрый цикл) являются характерным исходом депрессивной фазы. Психофармакологические исследования убедительно показали, что реакция на антидепрессанты при депрессии такого рода и других вариантах депрессий значительно различается. Трудности дифференциальной диагностики при инверсии аффекта из депрессии в смешанное состояние, когда последнее ошибочно расценивают как ажи-тированную депрессию, часто приводят к ошибкам в терапевтическом выборе (G.Cassano и соавт, 1993). Все эти особенности предъявляют определенные требования к разработке тактики и стратегии терапии как клинически проявленной фазы, так и расстройств субклинического уровня и профилактики возникновения фаз в будущем. Как правило, монотерапия депрессий при биполярных расстройствах оказывается невозможной, что еще более осложняет подбор лекарственных средств из-за необходимости учитывать проблемы интеракции препаратов.

**Нормотимики**

    Специфической группой препаратов для лечения биполярного расстройства являются нормотимики. Именно нор-мотимики применяют в качестве препаратов первого выбора для монотерапии как маниакальной, так и депрессивной фаз. Из этой группы наиболее широко используются соли лития. Его противоманиакальная эффективность хорошо обоснована, подтверждается многочисленными испытаниями и признается подавляющим большинством исследователей. Современные рекомендации по терапии биполярной депрессии называют литий как основной препарат, с которого следует начинать лечение биполярной фазы любой полярности (A.Frances и соавт., 1998), хотя в отношении его антидепрессивной активности данные несколько менее доказательны. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемо-го исследования обнаружено, что литий в условиях монотерапии оказывается эффективным у 79% биполярных и только у 36% монополярных пациентов (F.Goodwin и KJamison, 1990). Косвенным доказательством не только противомани-акальной, но и антидепрессивной эффективности лития является тот факт, что при внезапной отмене препарата у 50% ранее стабильных больных в течение ближайших 3-4 мес развивается фаза не только маниакальная, но и депрессивная (T.Suppes и соавт., 1991). Результаты другого сравнительного исследования лития с имипрамином показали, что литий менее эффективен, чем имипрамин, у биполярных больных (RFieve и соавт., 1968), в то время как при исследовании смешанной группы моно- и биполярных пациентов эффективность лития и имипрамина оказалась равной (Watanabe и соавт., 1975). Недостаточно эффективным литий оказался при лечении смешанных состояний и расстройств, протекающих по типу быстрого цикла (RPrien, 1988; W.Potter, 1998).  
   Активность лития прямо зависит от его концентрации в крови. На сегодняшний день оптимальной для получения антидепрессивного эффекта считается доза лития, достаточная для поддержания концентрации его в крови в предела 0,6-0,8 ммоль/л (HAkiskal, 1989; AGelenburg и соавт., 1989, W.Potter, 1998). Однако в повседневной клинической практике такие дозы не всегда достижимы из-за побочных эффектов и токсических реакций.  
   Ограниченность активности лития обратила интерес исследователей на другую группу нормотимических препаратов - антиконвульсантов. Так, одним из наиболее активных средств этой группы в отношении биполярной депрессии как в периоде терапии текущей фазы, так и в периоде поддерживающей терапии, считается карбамазепин (Костюкова, 1988). Особенно убедительно это свойство препарл г л было доказано при изучении терапевтического ответа больных, резис-тентных к терапии солями лития, с тяжелыми депрессивными расстройствами на момент начала терапии (RPost и соавт., 1983, 1986; 1998). Сходные данные были получены для другого антиконвульсанта - вальпроата натрия. Результаты единичных исследований этого средства при биполярной депрессии также показали, что препарат обладает как актуальной антидепрессивной активностью, так и профилактическим действием в отношении депрессивных фаз (E.McElroy и P.Keck, 1993; S.Montgomery, 1997). Однако сведения об активности вальпроата при биполярной депрессии все еще недостаточны для того, чтобы сформировать обоснованное суждение о его преимуществах перед другими антиконвульсан-тами при этих состояниях. В последние годы на передний план вышел еще один препарат группы антиконвульсантов -ламотритжин, первые результаты исследований которого говорят об интересных перспективах его применения при биполярных расстройствах. Ламотритжин показал значительную антидепрессивную активность при монотерапии биполярной депрессии (J.Calabrese и соавт., 1997; P.Calabrese и соавт., 1999). Авторы, изучающие эффективность антиконвульсантов при биполярных расстройствах, обращают внимания на то, что препараты, составляющие эту группу, имеют различные механизмы действия, вследствие чего неэффективность в отдельном случае одного антиконвульсанта не говорит о том, что вся группа препаратов здесь не эффективна (W.Potter, 1998; E.McElroy и соавт., 1993). Так, те больные, которые не отвечали на терапию карбамазепином, дали хороший терапевтический ответ на вальпроат натрия (RPost и соавт., 1996). Усиление эффекта можно получить при использовании комбинации антиконвульсантов и солей лития. При течении биполярного расстройства по типу быстрого цикла была показана существенно большая эффективность комбинации (в частности, лития с карбамазепином), чем каждого из препаратов в отдельности (KDenicoff и соавт., 1997).

**Антидепрессанты** Как уже было сказано, литий и другие нормотимики являются препаратами первого выбора при лечении биполярной депрессии легкой и средней тяжести. Антидепрессанты добавляют к основной терапии в случае ее недостаточной эффективности или значительной тяжести депрессивного состояния, когда немедленное купирование суицидальных идей и тенденций становится жизненно важной задачей.  
   При выборе антидепрессантов для лечения депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства необходимо решить несколько ключевых вопросов:  
- Естъ ли преимущества у препаратов с разными механизмами действия в отношении их способности провоцировать инверсию аффекта?  
- Меняется ли эффективность антидепрессантов и вероятность развития инверсии аффекта при их комбинации с нормотимиками?  
- Каков оптимальный режим дозирования?  
- Какова оптимальная длительность поддерживающей терапии антидепрессантом после депрессивной фазы, если больной находится на терапии нормотимиком?  
    Инверсия аффекта - специфический побочный эффект антидепрессантов при лечении биполярной депрессии. Если при назначении антидепрессантов больным с монополярной депрессией это явление обнаруживается менее чем в 1% случаев, то при биполярном течении, по некоторым данным, достигает 79,5% (R.Botlender и соавт., 1998). F.Goodwin и KJamison (1990) в работе, обобщающей данные большого числа исследований по антидепрессивной терапии, отмечают, что показатели инверсии аффекта при отчетливом биполярном течении (биполярное расстройство I no DSM-IV), попадают в рамки 24-70%. При биполярном расстройстве с преобладанием депрессий (биполярное расстройство II по DSM-IV) частота инверсии аффекта на фоне терапии атиде-прессантами была незначительной и близкой к таковой у монополярных больных - не более 3%. Терапевтическая инверсия аффекта имеет некоторое прогностическое значение как ранний признак формирования течения по типу "быстрый цикл" (LAltshuler и соавт., 1995).  
   Существует широко распространенное мнение, что три-циклические антидепрессанты способны в большей степени вызывать инверсию аффекта и индуцировать "быстрый цикл", чем антидепрессанты других групп (T.Wehr и соавт., 1979; B.Lerer и соавт, 1988; M.Peet, 1994; RBottlender и соавт, 1998). Сравнительный анализ случаев инверсии аффекта у моно- и биполярных пациентов, получающих трицикличес-кие антидепрессанты, серотонинергические ингибиторы обратного захвата (флюоксетин, флювоксамин, сертралин, пароксетин) или плацебо, показал, что у монополярных больных терапевтически спровоцированный переход в манию или гипоманию на терапии трициклическими антидепрессантами происходит в 0,5% случаев, ингибиторами обратного захвата серотонина в 0,7%, плацебо в 0,2%, в то время как у больных с биполярным течением эти показатели составляли 11,2; 3,7 и 4,2% соответственно (M.Peet, 1994). Ряд исследователей (T.Wehr и F.Goodwin, 1979; B.Lerer, 1980; G.Oppenheim, 1982; A.Kukopoulos 1983, 1985) указывают на то, что у 10-20% больных биполярным расстройством при длительном применении высоких доз трициклических антидепрессантов происходит укорочение длительности депрессивной фазы и интервалов между фазами, утяжеляются последующие маниакальные фазы, повышается вероятность развития течения по типу быстрого цикла. Однако все же вопрос о способности трициклических антидепрессантов увеличивать вероятность инверсии аффекта остается до конца неясным. Существует ряд фактов, указывающих на то, что этот процесс не зависит от терапии, а отражает естественное развитие болезни. Так, JAngst (1985), проанализировав показатель инверсии аффекта у госпитализированных больных с 1920 по 1982 г., не обнаружил его роста после введения в широкую практику трициклических антидепрессантов (с середины 60-х годов). Сходные данные были получены J.Lewis и G.Winokur (1982). Тем не менее в настоящий момент подавляющее большинство психиатров считают, что трицикличес-кие антидепрессанты при биполярном аффективном расстройстве следует назначать только в случае значительной тяжести депрессивных расстройств коротким курсом и в комбинации с литием или другими нормотимиками. Предпочтение отдается антидепрессантам, относящимся к группе ингибиторов обратного захвата серотонина, или бупропиону(Препарат в России не зарегистрирован.), новому антидепрессанту с неясным механизмом действия. Результаты двойного слепого сравнительного исследования флюоксетина и имипрамина показали, что флюоксетин оказался эффективным у 86% больных, в то время как имипра-мин - лишь у 57% (T.Cohn и соавт, 1989)- Многие исследователи указывают на ингибиторы МАО (с предпочтением обратимых избирательных ингибиторов МАО, таких как мокло-бемид) как на адекватный выбор при лечении биполярной депрессии (F.Quitkin и соавт, 1981; A.Stoll и соавт, 1994). Интересно отметить, что именно эта группа антидепрессантов признана наиболее эффективной также в отношении сходной по клиническим признакам атипичной депрессии. Высокую эффективность с низким показателем индукции инверсии аффекта показал бупропион (F.Goodwin и соавт, 1989; Ferris и соавт, 1993; A.Stoll и соавт, 1994). Этот препарат оказался эффективен не только в отношении депрессий у больных с биполярным расстройство первого типа, но и у больных с биполярным расстройство второго типа с течением по типу быстрого цикла (R.Haykal и соавт, 1990, G.Sachs и соавт, 1994). По данным сравнительных исследований, бупропион обладает наименьшей из всех существующих антидепрессантов способностью провоцировать инверсию аффекта, а в случае, если развитие маниакального состояния все же произошло, фаза протекает значительно легче и короче (A.Stoll и соавт, 1994). Накапливается все больше данных об особом месте в терапевтической схеме таких состояний препаратов, механизм действия которых включает в себя блокаду альфа-2-адренорецепторов (W.Potter и соавт, 1998). В связи с этим изучение новых антидепрессантов с норадренерги-ческой активностью, таких как миртазапин, может открыть новые возможности для лечения этой группы больных (G.Burrows и соавт, 1997).  
   Специальных исследований, посвященных режиму дозирования и длительности поддерживающей терапии, не проводилось, в связи с этим существующие рекомендации основываются на обобщении сведений из исследований отдельных препаратов и анализа повседневной практики. Предполагается, что назначение субтерапевтических доз антидепрессантов не приводит к уменьшению вероятности инверсии аффекта или развития быстрого цикла, а лишь снижает эффективность терапии, что в случае биполярных расстройств особенно опасно при большой суицидальной опасности этих состояний. Поэтому рекомендуется применять те же дозы, которые показаны для лечения монополярной депрессии. В отношении титрования доз (постепенного наращивания с целью усиления эффекта) также нет особенностей. Значительное отличие от подходов к терапии монополярной депрессии обнаруживается при анализе поддерживающей и профилактической терапии: антидепрессанты при лечении биполярной депрессии применяют только в период клинически выраженных депрессивных симптомов, для поддерживающей и профилактической курации используют только нормотимики (A.Frances и соавт, 1998).

**Нейролептики**   Как указывалось, случаи психотических депрессий встречаются значительно чаще именно при биполярном течении аффективного расстройства. На сегодняшний день оптимальной схемой для лечения психотической депрессии считается присоединение к нормотимику не только антидепрессанта, но и нейролептика (J.Nelson и C.Mazure, 1979)- В повседневной практике комбинацию нейролептиков с нормотимиками в качестве поддерживающей терапии получают от  20 до 30% пациентов, хотя для этого нет серьезных научных оснований (F.Goodwin и K.Jamison, 1990). Более того, есть данные о том, что при биполярном течении аффективного психоза классические нейролептики могут спровоцировать развитие депрессивной фазы (F.Goodwin и K.Jamison, 1990). Исследования атипичных нейролептиков (клозапина и олан-запина) показали их активность в отношении депрессивных симптомов, возникающих в рамках шизофрении и шизоаф-фективных расстройств (Tollefson и соавт., 1998). Эти результаты обратили на себя внимание исследователей, работающих в области терапии биполярного аффективного расстройства. Уже появились первые публикации (Puri и соавт., 1995; R.Weisler и соавт., 1997; W.Glazer, 1997; C.Zarate и соавт., 1998), в которых представлены данные об активности клозапина и оланзапина в качестве средств для лечения психотической депрессии при биполярном аффективном расстройстве. Число таких работ ограничено, но данных, представленных в них, достаточно, чтобы говорить о перспективности дальнейших сравнительных исследований.

**Взаимодействие препаратов в терапевтической схеме**    Как следует из сказанного выше, для лечения биполярных депрессий наиболее часто используют не монотерапию, а терапевтическую схему, включающую в себя как минимум 2-3 лекарственных средства. В связи с этим учет возможных благоприятных и неблагоприятных последствий взаимодействий препаратов приобретает большое значение. Далее приводятся некоторые данные о результатах взаимодействия препаратов, которые наиболее часто используют совместно в схемах лечения биполярной депрессии. Хотя в подавляющем большинстве случаев больные хорошо переносят эти сочетания, описанные единичные случаи требуют внимания.  
   Сочетание антидепрессантов и солей лития. Усиление антидепрессивного эффекта при сочетании лития и антидепрессантов возможно за счет влияния лития на систему вторичных мессенджеров (фосфатидилинозитид), G-протеина и кальциевых каналов. Кроме того, высказывалось предположение об усилении серотонинергической нейротрансмис-сии под влиянием лития, что также может способствовать повышению антидепрессивной эффективности терапии. Комбинация лития с трициклическими антидепрессантами и селективными ингибиторами обратного захвата серотони-на обычно хорошо переносится больными. Описаны лишь редкие случаи судорог при применении лития в дозе 900 мг в день и амитриптилина в дозе 300 мг в день, а также появления признаков кардиотоксического эффекта и гипотиреоидизма при применении сочетания лития и трициклических антидепрессантов более полугода (D.Ciraulo и соавт., 1995). Существуют данные о появлении признаков нейротоксического эффекта в виде тремора, мнестических нарушений, отвлекаемо-сти, дезорганизации мышления даже при нормальной концентрации лития в крови и средних дозах амитриптилина. Серотониновый синдром (миоклонус, дрожь, тремор, диско-ординация движений, субфебрильная лихорадка) был диагностирован у ряда больных на фоне сочетания лития и кло-мипрамина. Нейротоксические признаки в виде атаксии, расстройства сознания и судорог в единичных случаях наблюдались при сочетании лития и ингибиторов обратного захвата серотонина (D.Ciraulo и соавт., 1995).  
   Сочетание лития и карбамазепина. В большинстве случаев эта комбинация хорошо переносится, однако у пациентов группы риска (с признаками нейротоксического действия лития или неврологическими заболеваниями в анамнезе) могут возникнуть симптомы нейротоксического эффекта даже на фоне средних концентраций препаратов в крови (D.Ciraulo и соавт., 1995).  
   Сочетание лития и нейролептиков. На фоне совместного применения лития и нейролептиков имеются случаи возникновения клинической картины, напоминающей злокачественный нейролептический синдром: расстройство сознания, ригидность мышц, тремор, акатизия, дискинезии, дистонии, гипертермия. Вероятность развития такого состояния была наибольшей при комбинации лития с галоперидолом. По данным RPrakash и соавт. (1982), при сочетании лития с не-ролептиками в 10% случаев неврологические нарушения бывают необратимы и после отмены психофармакотерапии. Однако все же эти случаи единичны и связь возникших тяжелых побочных эффектов именно с комбинацией препаратов, а не с отдельным препаратом, не может считаться полностью доказанной.  
   Сочетание нейролептиков с антидепрессантами. Синер-гическое действие обоих препаратов на холинергическую систему в некоторых случаях приводит к тяжелым побочным эффектам, таким как задержка мочи, судороги, делирий. В ряде исследований было показано, что нейролептики и антидепрессанты взаимно игибируют печеночный метаболизм, что, с одной стороны, может привести к усилению антидепрессивной активности антидепрессантов в присутствии нейролептиков, но с другой - к возникновению токсических реакций как вследствие опасного повышения концентрации антидепрессанта, так и нейролептиков в крови. Могут усилиться симптомы вегетативного дисбаланса и экстрапирамидных расстройств, а в очень редких случаях может быть спровоцировано развитие злокачественного нейролептиче-ского синдрома (D.Ciraulo и соавт., 1995).  
   Сочетание нейролептиков и карбамазепина. Карбамазе-пин способен индуцировать печеночные ферменты, в связи с чем возможно снижение эффективности нейролептика. Этот процесс может происходить в течение нескольких недель, поэтому при использовании такого сочетания, возможно, потребуется постепенное повышение дозы нейролептика на 30-50% для поддержания терапевтического эффекта (D.Ciraulo и соавт., 1995). В редких случаях такая комбинация может спровоцировать делирий.  
   Сочетание карбамазепина и антидепрессантов. Комбинация трициклических антидепрессантов и карбамазепина может привести к 50% снижению содержания антидепрессанта в крови и ускользанию антидепрессивного эффекта (D.Ciraulo и соавт., 1995). При сочетании карбамазепина с некоторыми ингибиторами обратного захвата серотонина (флюоксетин) в части случаев наблюдалось развитие состояния, сходного с серотониновым синдромом, у других же больных обнаруживались признаки карбамазепиновой токсичности (смазанность речи, нечеткость зрения, диплопия, тремор, головокружение). Все эти симптомы развивались при терапевтической концентрации того и другого препарата в крови (RPearson, 1990).  
   В целом нужно отметить, что новейшие препараты как в группе нейролептиков (атипичные нейролептики, в частности оланзапин), так и в группе антидепрессантов (например, миртазапин) обладают значительно лучшими показателями интеракции, практически не влияя на активность сопутствующих лекарственных средств.

**Заключение** Таким образом, лечение депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства является одной из сложных задач, требующих от врача не только знаний, тонкого понимания возможностей лекарственных средств и навыков в области психофармакологии, но и хорошей клинической интуиции. Несмотря на большое количество данных, накопленных в результате разнообразных масштабных исследований, терапия такого больного требует от клинициста проведения своего рода мини-исследования, так как залог успеха здесь, как нигде, лежит в области индивидуализации методов кура-ции. Общие современные рекомендации по ведению больных с биполярной депрессией сводятся к следующему:

* Терапия больных с биполярной депрессией должна начинаться при первых признаках развития депрессивной фазы, даже если это признаки депрессии средней тяжести (опасность суицидальных поступков, опасность осложнений в виде злоупотребления психоактивными веществами).
* Препаратом первого выбора при депрессии средней и легкой степени тяжести является литий, антидепрессанты присоединяют в случае неэффективности лития или при значительной тяжести депрессивных расстройств.
* Трициклические антидепрессанты применяют только в случаях особенно тяжелых депрессивных расстройств коротким курсом.
* Предпочтение отдают антидепрессантам группы ингибиторов обратного захвата серотонина и моноаминоксидазы.
* Режим дозирования и титрования антидепрессантов не отличается от такового при лечении монополярной депрессии, низкие дозы не уменьшают вероятность развития инверсии аффекта, но уменьшают вероятность хорошего терапевтического ответа.
* Поддерживающая и профилактическая терапия осуществляется нормотимиками, а в случае недостаточного эффекта -сочетанием нормотимиков с антидепрессантами группы ингибиторов обратного захвата серотонина и моноаминоксидазы.
* Для лечения психотической депрессии используют трех-компонентную схему: нормотимик, антидепрессант и нейро-лептик.
* При ведении больных с биполярной депрессией необходимо иметь в виду возможность развития побочных эффектов или осложнений, связанных с интеракцией препаратов.

Литература

1. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах. Журн. Невропатол. и психиатр. 1988; 12: 64- 71.  
2. Аkiskal H.S. Bipolar disorders. In Karasu TB: Treatment of psychiatric Disorders: a task force report of the American psychiatric association. Vol 3, Washington, DC, 1989; 1925- 40.  
3. Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S. et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy resisted. Am J Psychiatry 1995; 153(3):1130-8.  
4. Angst J. Switch from depression to mania- a record study over decades between 1920-1982. Psychopharmacology 1985; 18(2- 3): 140- 54.  
5. Burrows G.D., Kremer C.M.E. Mirtazapine: clinical advantages in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 1997; 17(2,s uppl1): 34S- 39S.  
6. Bottlender R., Rudolf D., Strauss A. et al. Antidepressant-associated maniform states in acute treatment of patients with bipolar depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience 1998; 248(6): 296- 300.  
7. Calabrese J., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J Clin Psychiatry 1999; 60: 313- 22.  
8. Cassano G.B., Musetti L., Soriani A., Savino M. The pharmacologic tretment of depression: drug selection criteria. Pharmacopsychiat 1993; 26(suppl): 17- 23.  
9. Ciraulo D.A., Shader R., Greenblatt D.J. Drug interaction in psychiatry. Williams &Wilkins. 1995.  
10. Cohn J.B., Collins, Ashbrook E. et al A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar disorders. Int Clin Psychopharmacol 1989; 4: 313- 22.  
11. Fieve R.R., Platman S.R., Plutchik R.R. The use of lithium in affective disorders I: acute endogenous depression. Am J Psychiatry 1968; 125: 487- 91. Watanabe S., Ishino H., Otsuki S. Double-blind comparison of lithium carbomate and imipramine in tretment of depression. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 659- 68.  
12. Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R. et al. Comparative profilactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58(11): 470- 8.  
13. Frances A.J., Kahn D.A., Carpenter D. et al. The expert consensus guidlines for tretment depression in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1998; 59(suppl.4): 73- 9.  
14. Goodwin P., Extin I. Bupropion and fluoxetine in depressive subtypes Ann Clin Psychiatry 1989; 1: 119- 22.  
15. Gelenberg A.J. Hopkins H.S. Report of the efficacy of treatment for bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 1994; 29: 447- 56.  
16. Glazer W.M. Olanzapine and new generation of antipsychotic agents:patterns of use. J Clin Psychiatry 1997; 58(suppl 10): 18- 21.  
17. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-depressive Illness NY: Oxford University Press; 1990.  
18. Haykal R.F., Akiskal H.S. Bupropion as a promissing approach to rapid cyclin bipolar II patients. J Clin Psychiatry 1990; 51: 450- 5.  
19. Kukopoulos A., Caliari B., Tundo A. et al. Rapid cyclers, temperament and antidepressants. Comr Psychiatry 1983; 24: 249- 58.  
20. Kukopoulos A., Minnai A., Muller-Oelinghausen B. The influence of mania and depression on the pharmacokinetics of lithium: a longitudinal single-case study. J Affect Disord, 1985; 8: 159- 66.  
21. Lerer B., Birmacher B., Ebstein R.P. et al. 48-hour depressive cycling induced by antidepressant. Br J Psychiatry 1980; 137: 183- 5.  
22. Lewis J.K, Winokur G. The induction of mania: a naturalistic history study with controls. Arch Gen Psychiatry 1982; 39(3): 303- 6.  
23. McElroy S.L., Keck P.E. Treatment guidlines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. Can J Psychiatry 1993; 38(suppl 3): S62- S66.