Полярность аффективного состояния является одной из фундаментальных категорий, которая клиническиотражает патогенетические особенности расстройства и как следствие определяет терапевтический выбор.  
Известно, что депрессивный синдром в рамках биполярного расстройства имеет ряд характерных признаков. Психопатологически для неготипичны высокий уровень психомоторной заторможенности, специфическое ощущение "свинцовой тяжести в теле", гиперфагия с увеличением массы тела игиперсомния. 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 развитиюкомор-бидных расстройств в виде формирования зависимости от психоактивных веществ. Инверсия аффекта с переходом в манию, гипоманию или смешанноесостояние, а также изменение типа течения с формированием континуальной смены коротких по длительности биполярных фаз (течение по типу быстрый цикл) являютсяхарактерным исходом депрессивной фазы. Психофармакологические исследования убедительно показали, что реакция на антидепрессанты при депрессии такого родаи других вариантах депрессий значительно различается. Трудности дифференциальной диагностики при инверсии аффекта из депрессии в смешанноесостояние, 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 расстройствсубклинического уровня и профилактики возникновения фаз в будущем. Как правило, монотерапия депрессий при биполярных расстройствах оказывается невозможной, чтоеще 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 наиболеешироко используются соли лития. Его противоманиакальная эффективность хорошо обоснована, подтверждается многочисленными испытаниями и признается подавляющимбольшинством исследователей. Современные рекомендации по терапии биполярной депрессии называют литий как основной препарат, с которого следует начинатьлечение 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 толькоу 36% монополярных пациентов (F.Goodwin и KJamison, 1990). Косвенным доказательством не только противомани-акальной, но и антидепрессивнойэффективности лития является тот факт, что при внезапной отмене препарата у 50% ранее стабильных больных в течение ближайших 3-4 мес развивается фаза не толькоманиакальная, но и депрессивная (T.Suppes и соавт., 1991). Результаты другого сравнительного исследования лития с имипрамином показали, что литий менееэффективен, чем имипрамин, у биполярных больных (RFieve и соавт., 1968), в то время как при исследовании смешанной группы моно- и биполярных пациентовэффективность лития и имипрамина оказалась равной (Watanabe и соавт., 1975). Недостаточно эффективным литий оказался при лечении смешанных состояний ирасстройств, 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 впредела 0,6-0,8 ммоль/л (HAkiskal, 1989; AGelenburg и соавт., 1989, W.Potter, 1998). Однако в повседневной клинической практике такие дозы не всегдадостижимы из-за побочных эффектов и токсических реакций.  
Ограниченность активности лития обратила интересисследователей на другую группу нормотимических препаратов - антиконвульсантов. Так, одним из наиболее активных средств этой группы в отношении биполярнойдепрессии как в периоде терапии текущей фазы, так и в периоде поддерживающей терапии, считается карбамазепин (Костюкова, 1988). Особенно убедительно этосвойство препарл г л было доказано при изучении терапевтического ответа больных, резис-тентных к терапии солями лития, с тяжелыми депрессивнымирасстройствами 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 прибиполярной депрессии все еще недостаточны для того, чтобы сформировать обоснованное суждение о его преимуществах перед другими антиконвульсан-тами приэтих состояниях. В последние годы на передний план вышел еще один препарат группы антиконвульсантов -ламотритжин, первые результаты исследований которогоговорят об интересных перспективах его применения при биполярных расстройствах. Ламотритжин показал значительную антидепрессивную активность при монотерапиибиполярной 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, вследствиечего неэффективность в отдельномслучае одного антиконвульсанта не говорит о том, что вся группа препаратов здесь не эффективна (W.Potter, 1998; E.McElroy и соавт., 1993). Так, тебольные, которые не отвечали на терапию карбамазепином, дали хороший терапевтический ответ на вальпроат натрия (RPost и соавт., 1996). Усилениеэффекта можно получить при использовании комбинации антиконвульсантов и солей лития. При течении биполярного расстройства по типу быстрого цикла былапоказана 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 нормотимикиявляются препаратами первого выбора при лечении биполярной депрессии легкой и средней тяжести. Антидепрессанты добавляют к основной терапии в случае еенедостаточной эффективности или значительной тяжести депрессивного состояния, когда немедленное купирование суицидальных идей и тенденций становится жизненноважной задачей.  
При выборе антидепрессантов для лечения депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства необходимо решить несколько ключевыхвопросов:  
- Естъ ли преимущества у препаратов с разными механизмами действия в отношенииих способности провоцировать инверсию аффекта?  
- Меняется ли эффективность антидепрессантов и вероятность развития инверсииаффекта при их комбинации с нормотимиками?  
- Каков оптимальный режим дозирования?  
- Какова оптимальная длительность поддерживающей терапии антидепрессантом последепрессивной фазы, если больной находится на терапии нормотимиком?  
Инверсия аффекта - специфический побочный эффектантидепрессантов при лечении биполярной депрессии. Если при назначении антидепрессантов больным с монополярной депрессией это явление обнаруживаетсяменее чем в 1% случаев, то при биполярном течении, по некоторым данным, достигает 79,5% (R.Botlender и соавт., 1998). F.Goodwin иKJamison (1990) вработе, обобщающей данные большого числа исследований по антидепрессивной терапии, отмечают, что показатели инверсии аффекта при отчетливом биполярномтечении (биполярное расстройство I no DSM-IV), попадают в рамки 24-70%. При биполярном расстройстве с преобладанием депрессий (биполярное расстройство IIпо 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 инверсиюаффекта и индуцировать "быстрый цикл", чем антидепрессанты других групп (T.Wehr и соавт., 1979; B.Lerer и соавт, 1988; M.Peet, 1994; RBottlenderи соавт, 1998). Сравнительный анализ случаев инверсии аффекта у моно- и биполярных пациентов, получающих трицикличес-кие антидепрессанты, серотонинергическиеингибиторы обратного захвата (флюоксетин, флювоксамин, сертралин, пароксетин) или плацебо, показал, что у монополярных больных терапевтическиспровоцированный переход в манию или гипоманию на терапии трициклическими антидепрессантами происходит в 0,5% случаев, ингибиторами обратного захватасеротонина 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 депрессивнойфазы и интервалов между фазами, утяжеляются последующие маниакальные фазы, повышается вероятность развития течения по типу быстрого цикла. Однако все жевопрос о способности трициклических антидепрессантов увеличивать вероятность инверсии аффекта остается до конца неясным. Существует ряд фактов, указывающихна то, что этот процесс не зависит от терапии, а отражает естественное развитие болезни. Так, JAngst (1985), проанализировав показатель инверсии аффекта угоспитализированных больных с 1920 по 1982 г., не обнаружил его роста после введения в широкую практику трициклических антидепрессантов (с середины 60-хгодов). Сходные данные были получены J.Lewis и G.Winokur (1982). Тем не менее в настоящий момент подавляющее большинство психиатров считают, чтотрицикличес-кие антидепрессанты при биполярном аффективном расстройстве следует назначать только в случае значительной тяжести депрессивных расстройствкоротким курсом и в комбинации с литием или другими нормотимиками. Предпочтение отдается антидепрессантам, относящимся к группе ингибиторов обратного захватасеротонина, или бупропиону(Препарат в России не зарегистрирован.), новому антидепрессанту с неясным механизмом действия. Результаты двойногослепого сравнительного исследования флюоксетина и имипрамина показали, что флюоксетин оказался эффективным у 86% больных, в то время как имипра-мин - лишьу 57% (T.Cohn и соавт, 1989)- Многие исследователи указывают на ингибиторы МАО (с предпочтением обратимых избирательных ингибиторов МАО, таких какмокло-бемид) как на адекватный выбор при лечении биполярной депрессии (F.Quitkin и соавт, 1981; A.Stoll и соавт, 1994). Интересно отметить, чтоименно эта группа антидепрессантов признана наиболее эффективной также в отношении сходной по клиническим признакам атипичной депрессии. Высокую эффективностьс низким показателем индукции инверсии аффекта показал бупропион (F.Goodwin и соавт, 1989; Ferris и соавт, 1993; A.Stoll и соавт, 1994). Этот препаратоказался эффективен не только в отношении депрессий у больных с биполярным расстройство первого типа, но и у больных с биполярным расстройство второготипа с течением по типу быстрого цикла (R.Haykal и соавт, 1990, G.Sachs и соавт, 1994). По данным сравнительных исследований, бупропион обладаетнаименьшей из всех существующих антидепрессантов способностью провоцировать инверсию аффекта, а в случае, если развитие маниакального состояния все жепроизошло, фаза протекает значительно легче и короче (A.Stoll и соавт, 1994). Накапливается все больше данных об особом месте в терапевтической схеме такихсостояний препаратов, механизм действия которых включает в себя блокаду альфа-2-адренорецепторов (W.Potter и соавт, 1998). В связи с этим изучениеновых антидепрессантов с норадренерги-ческой активностью, таких как миртазапин, может открыть новые возможности для лечения этой группы больных (G.Burrows исоавт, 1997).  
Специальных исследований, посвященных режиму дозирования и длительности поддерживающей терапии, не проводилось, в связи с этимсуществующие рекомендации основываются на обобщении сведений из исследований отдельных препаратов и анализа повседневной практики. Предполагается, чтоназначение субтерапевтических доз антидепрессантов не приводит к уменьшению вероятности инверсии аффекта или развития быстрого цикла, а лишь снижаетэффективность терапии, что в случае биполярных расстройств особенно опасно при большой суицидальной опасности этих состояний. Поэтому рекомендуется применятьте же дозы, которые показаны для лечения монополярной депрессии. В отношении титрования доз (постепенного наращивания с целью усиления эффекта) также нетособенностей. 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 профилактическойкурации используют только нормотимики (A.Frances и соавт, 1998).

**Нейролептики**Как указывалось, случаи психотических депрессийвстречаются значительно чаще именно при биполярном течении аффективного расстройства. На сегодняшний день оптимальной схемой для лечения психотическойдепрессии считается присоединение к нормотимику не только антидепрессанта, но и нейролептика (J.Nelson и C.Mazure, 1979)- В повседневной практике комбинациюнейролептиков с нормотимиками в качестве поддерживающей терапии получают от20 до 30% пациентов, хотя для этого нет серьезных научныхоснований (F.Goodwin и K.Jamison, 1990). Более того, есть данные о том, что при биполярном течении аффективного психоза классические нейролептики могутспровоцировать развитие депрессивной фазы (F.Goodwin и K.Jamison, 1990). Исследования атипичных нейролептиков (клозапина и олан-запина) показали ихактивность в отношении депрессивных симптомов, возникающих в рамках шизофрении и шизоаф-фективных расстройств (Tollefson и соавт., 1998). Эти результатыобратили на себя внимание исследователей, работающих в области терапии биполярного аффективного расстройства. Уже появились первые публикации (Puri исоавт., 1995; R.Weisler и соавт., 1997; W.Glazer, 1997; C.Zarate и соавт., 1998), в которых представлены данные об активности клозапина и оланзапина вкачестве 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 лечениябиполярных депрессий наиболее часто используют не монотерапию, а терапевтическую схему, включающую в себя как минимум 2-3 лекарственныхсредства. В связи с этим учет возможных благоприятных и неблагоприятных последствий взаимодействий препаратов приобретает большое значение. Далееприводятся некоторые данные о результатах взаимодействия препаратов, которые наиболее часто используют совместно в схемах лечения биполярной депрессии. Хотяв 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 засчет влияния лития на систему вторичных мессенджеров (фосфатидилинозитид), G-протеина и кальциевых каналов. Кроме того, высказывалось предположение обусилении 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 лишьредкие 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 игипотиреоидизма при применении сочетания лития и трициклических антидепрессантов более полугода (D.Ciraulo и соавт., 1995). Существуют данные опоявлении признаков нейротоксического эффекта в виде тремора, мнестических нарушений, отвлекаемо-сти, дезорганизации мышления даже при нормальнойконцентрации 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. Нейротоксическиепризнаки 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 комбинацияхорошо 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 клиническойкартины, 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 сне-ролептиками в 10% случаев неврологические нарушения бывают необратимы и после отмены психофармакотерапии. Однако все же эти случаи единичны и связьвозникших 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 случаяхприводит к тяжелым побочным эффектам, таким как задержка мочи, судороги, делирий. В ряде исследований было показано, что нейролептики и антидепрессантывзаимно игибируют печеночный метаболизм, что, с одной стороны, может привести к усилению антидепрессивной активности антидепрессантов в присутствиинейролептиков, 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 развитиезлокачественного нейролептиче-ского синдрома (D.Ciraulo и соавт., 1995).  
Сочетание нейролептиков и карбамазепина. Карбамазе-пинспособен индуцировать печеночные ферменты, в связи с чем возможно снижение эффективности нейролептика. Этот процесс может происходить в течение несколькихнедель, поэтому при использовании такого сочетания, возможно, потребуется постепенное повышение дозы нейролептика на 30-50% для поддержаниятерапевтического 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% снижениюсодержания антидепрессанта в крови и ускользанию антидепрессивного эффекта (D.Ciraulo и соавт., 1995). При сочетании карбамазепина с некоторымиингибиторами обратного захвата серотонина (флюоксетин) в части случаев наблюдалось развитие состояния, сходного с серотониновым синдромом, у других жебольных обнаруживались признаки карбамазепиновой токсичности (смазанность речи, нечеткость зрения, диплопия, тремор, головокружение). Все эти симптомыразвивались 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 группеантидепрессантов (например, миртазапин) обладают значительно лучшими показателями интеракции, практически не влияя на активность сопутствующихлекарственных средств.

**Заключение**Таким образом, лечение депрессивной фазы биполярногоаффективного расстройства является одной из сложных задач, требующих от врача не только знаний, тонкого понимания возможностей лекарственных средств инавыков в области психофармакологии, но и хорошей клинической интуиции. Несмотря на большое количество данных, накопленных в результате разнообразныхмасштабных исследований, терапия такого больного требует от клинициста проведения своего рода мини-исследования, так как залог успеха здесь, какнигде, 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 ишизоаффективных психозах. Журн. Невропатол. и психиатр. 1988; 12: 64- 71.  
2. Аkiskal H.S. Bipolar disorders. In Karasu TB: Treatment of psychiatricDisorders: 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 decadesbetween 1920-1982. Psychopharmacology 1985; 18(2- 3): 140- 54.  
5. Burrows G.D., Kremer C.M.E. Mirtazapine: clinical advantages in the treatmentof depression. J Clin Psychopharmacol 1997; 17(2,s uppl1): 34S- 39S.  
6. Bottlender R., Rudolf D., Strauss A. et al. Antidepressant-associatedmaniform 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 bipolarI depression. J Clin Psychiatry 1999; 60: 313- 22.  
8. Cassano G.B., Musetti L., Soriani A., Savino M. The pharmacologic tretmentof 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 bipolardisorder. J Clin Psychiatry 1997; 58(11): 470- 8.  
13. Frances A.J., Kahn D.A., Carpenter D. et al. The expert consensus guidlinesfor 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-casestudy. J Affect Disord, 1985; 8: 159- 66.  
21. Lerer B., Birmacher B., Ebstein R.P. et al. 48-hour depressive cyclinginduced by antidepressant. Br J Psychiatry 1980; 137: 183- 5.  
22. Lewis J.K, Winokur G. The induction of mania: a naturalistic history studywith controls. Arch Gen Psychiatry 1982; 39(3): 303- 6.  
23. McElroy S.L., Keck P.E. Treatment guidlines for valproate in bipolar andschizoaffective disorders. Can J Psychiatry 1993; 38(suppl 3): S62- S66.