

## Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность?

Мазо Г.Э.

ФБГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ

**Резюме.** Депрессивные состояния, расцененные в качестве терапевтически резистентных, представляют собой гетерогенную группу. Нераспознанная и неадекватно леченная биполярность может быть причиной терапевтической резистентности при депрессиях, расцененных как униполярные. Это предположение подкрепляется данными об эффективности применения стабилизаторов настроения для augmentation антидепрессивной терапии при терапевтически резистентных депрессиях.

**Ключевые слова:** терапевтически резистентные депрессии, биполярная депрессия, стабилизаторы настроения.

### The use of mood stabilizers in the treatment of treatment-resistant depression: antiresistant therapy or influence on the hidden bipolarity?

Mazo G.E.

St.Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** Regarded as therapeutically resistant depression represent a heterogeneous group. An undiagnosed and therefore inadequately treated bipolarity may be an important cause of drug resistance in depression diagnosed as unipolar. Additional evidence for such a connection may be the efficacy of mood-stabilizing drugs in the augmentation of antidepressants in treatment-resistant depression.

**Key words:** treatment resistant depression. Bipolar depression. Mood stabilizers.

#### Введение

Вопрос поиска противорезистентной терапии при невозможности достигнуть ремиссию в случаях применения монотерапии антидепрессантами у пациентов с депрессивным расстройством широко обсуждается в научной литературе. Интерес определяется высокой выявляемостью терапевтической резистентности у этой категории пациентов. Исследования последних лет показали, что у двух третей пациентов не удается достичь ремиссии при использовании инициального антидепрессанта и только у 15–33% из них успешно применение альтернативных терапевтических подходов (Cain R.A., 2007; Berlim M.T., Fleck M.P., Turecki G., 2008). Эти неутешительные цифры определяют остроту поиска новых возможностей для ведения пациентов с терапевтически резистентными депрессиями. При этом за последнее десятилетие на фармакологическом рынке не зарегистрирован ни один антидепрессант с принципиально новым механизмом действия. При отсутствии значимого прогресса многие крупные фармацевтические компании сократили научные исследования и инвестиции в соответствующие разработки (цитата по: Д.Н. Кучменко, В.Л. Козловский, 2014). В этой ситуации большинство исследований, направленных на оптимизацию лечения пациентов с терапевтически резистентными депрессиями (ТРД), нацелено на разработку augmentation стратегий, предполагающих применение препаратов, не относящихся к группе тимоаналептиков,

но потенцирующих эффективность используемых антидепрессантов. В настоящее время в качестве augmentation средств рассматриваются препараты из различных групп. Такой подход может представлять не только практический интерес, но на основании оценки его эффективности в ряде случаев уточняются механизмы формирования депрессивных состояний, а в определенных случаях высказываются предположения о причинах развития терапевтической резистентности.

#### Сложности дефиниции терапевтически резистентных депрессий

Разработка и постоянное усовершенствование критериев ТРД нацелены на гомогенизацию данной группы пациентов. Такой подход является перспективным для изучения механизмов формирования терапевтической резистентности, что в будущем может дать ответ на вопрос: является ТРД специфическим типом депрессивных состояний (Antonijevic I.A., 2006; Мазо Г.Э., Крижановский А.С., 2012). Но, несмотря на предложения различных подходов и введение в критерии не только показателей, определяющих ответ на применяемые терапевтические вмешательства, но и клинических характеристик, в настоящее время эта группа включает в себя разнообразные как по психопатологическим характеристикам, так и по особенностям течения состояния, что позволяет говорить о спектре терапевтической резистентности (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012, 2013).

Ситуация усложняется и диагностическими трудностями. Концепция ТРД изначально была разработана только для униполярного (рекуррентного) депрессивного расстройства (Fava M., 2003; Nemeroff C.B., 2006; Berlim M.T., Fleck M.P., Turecki G., 2008; Kennedy S., Lam R., Nutt D., Thase M., 2007). Адекватность диагноза рассматривается в качестве базовой характеристики для регистрации ТРД. Однако современные диагностические инструменты, в частности МКБ-10, весьма несовершенны. При этом основные критерии, необходимые для регистрации депрессивного эпизода, едины как при рекуррентной, так и при биполярной депрессии. Результат — частые диагностические ошибки у пациентов, первоначально расцененных в рамках рекуррентного депрессивного расстройства, проявляющих резистентность к антидепрессивной терапии (Nemeroff C.B., 2006).

Диагностические трудности, связанные с выявлением биполярной депрессии, широко обсуждаются в научной литературе (Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E., 2001; Мосолов С.Н., 2008; Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al., 2014). Причины кроются как в том, что биполярное расстройство часто манифестирует депрессивными фазами, так и в трудностях, сопряженных с ретроспективной оценкой перенесенных в прошлом маниакальных и гипоманиакальных состояний. При этом у пациентов с историей терапевтически резистентных депрессий, инициально расцененных в рамках рекуррентного расстройства, впоследствии биполярное расстройство регистрируется существенно чаще, чем в общей популяции депрессивных больных, т.е. до 80% случаев (Sharma V., Khan M., Smith A., 2005).

Необходимо акцентировать внимание и на том, что выделение заболеваний биполярного спектра базировалось на недостаточной терапевтической эффективности антидепрессантов при лечении биполярной депрессии (Akiskal H.S., Mallya G., 1987). Последующие исследования неоднократно подтверждали этот факт. Результатом изучения этого вопроса стало ограничение использования антидепрессантов для лечения биполярной депрессии, а их применение признано корректным только в сочетании со стабилизаторами настроения (Мосолов С.Н., 2008; Goodwin G.M., 2009; Nivoli A.M. et al., 2011). При этом именно стабилизаторы настроения — препараты первого выбора в терапии депрессивной фазы биполярного расстройства как первого, так и второго типа.

В научной литературе опубликованы исследования, нацеленные на поиск связи терапевтической резистентности и скрытой биполярности. В исследование TRES-DEP (Rybakowski J.K., Angst J., Dudek D. et al., 2010) были включены пациенты, расцененные в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. Из них 569 составили группу терапевтически резистентных, а 462 пациента с адекватным ответом на терапию. Группы были сопоставимы по основным демографическим показателям. Для оценки скрытой биполярности использовались Mood Disorder

Questionnaire (MDQ) и Hypomania Checklist-32 (HCL-32). Было выявлено, что биполярность существенно чаще регистрировалась в группе пациентов с терапевтически резистентными депрессивными состояниями (43,9 vs 30,0%,  $P < 0,001$ ). В этом же исследовании было показано, что терапевтическая резистентность чаще регистрируется у пациентов с началом заболевания в молодом возрасте и большим индексом эпизодов, что также рассматривается в качестве критериев вероятной биполярности (Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al., 2010). В обзоре 196 исследований, проведенных в период с 1998 по 2008 г., показана высокая выявляемость скрытой биполярности в популяции пациентов, расцененных как терапевтически резистентные (Correa R., Akiskal H., Gilmer W. et al., 2010). С этих позиций интерес представляет проведение анализа аугментации стабилизаторами настроения (нормотимиками) антидепрессивной активности при регистрации терапевтической резистентности при депрессии.

#### Применение стабилизаторов настроения при терапевтически резистентных депрессиях

Литий — первый стабилизатор настроения, который в течение многих лет используется в лечении терапевтически резистентных депрессий. Первоначально карбонат лития был известен как препарат, обладающий тиреостатической активностью, и использовался в эндокринологии для терапии легких форм гипертиреоза. В 1949 году австралийский врач Джон Кейд продемонстрировал, что назначение лития вызвало снотворный эффект у больных с маниакальным синдромом. *Изучение эффективности карбоната лития как препарата, обладающего противорезистентной активностью у пациентов с депрессией, началось с 1968 года, когда было проведено открытое исследование, в которое было включено 24 биполярных пациента (Zall H., Therman P.G., Myers J.M., 1968). В настоящее время, несмотря на появление атипичных антипсихотиков и широкое использование антиконвульсантов, этот препарат не утратил своего места при ведении пациентов с биполярным расстройством (Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al., 2008).*

Применение лития при монополярной депрессии в сочетании с антидепрессантами впервые было описано de Montigny в 1983 году. Эффективность аугментации литием была обнаружена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА (Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B. et al., 2001; Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al., 2003), СИОЗС (Joffe R.T., 1998) и СИОЗСН (Bertschy G., Ragama-Pardos E., Ait-Ameur A. et al., 2003). В метаобзоре исследований, посвященных этой проблеме (Bauer M., Adli M., Bschor T., 2010), было отмечено, что в настоящее время в научной литературе описано 30 открытых исследований и 10 двойных слепых рандомизированных исследований. Таким образом, назначение

карбоната лития для аугментации действия антидепрессантов у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями рассматривается как метод лечения, имеющий убедительную доказательную базу, соответствующую первому уровню доказательности, и широкое распространение в клинической практике (Bauer M., Forsthoff A., Baethge C. et al., 2010; Lam R.W., Kennedy S.H., 2009).

Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований в этом направлении, в настоящее время точный механизм действия солей лития в качестве аугментационного препарата остается неизвестным (Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A., 2006).

При изучении предикторов эффективности аугментации карбонатом лития наиболее убедительные результаты были получены о корреляции признаков биполярности с эффективностью такого терапевтического подхода (Rybakowski J., Matkowski K., 1992; Sugawara H., Sakamoto K., Narada T., Ishigooka J., 2010). Это дает основание сделать предположение, что в ряде случаев аугментационная активность лития определяется не только его противорезистентной активностью, а в определенных случаях решающее значение имеет его возможность влиять на биполярный паттерн, который по ряду причин не был учтен при диагностической оценке пациента.

Основные проблемы аугментации литием связаны с его побочными эффектами, которые могут ограничивать применение этого метода противорезистентной терапии. Литий имеет узкий терапевтический индекс и вызывает много побочных эффектов. Причем побочные эффекты могут развиваться как на фоне повышенной концентрации лития в крови, так и при нормальном ее значении (Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A., 2006), что определяет необходимость регулярного мониторинга не только концентрации лития, но и функционирования щитовидной железы и почек. Именно это определяет интерес к изучению возможности применения других стабилизаторов настроения, использование которых более безопасно и не сопряжено с необходимостью проведения дополнительных лабораторных исследований, удорожающих терапевтический процесс.

Другой препарат, который рассматривается как препарат первого выбора в качестве монотерапии при биполярном расстройстве, — это вальпроат натрия, применение которого при этом расстройстве изучается с 1970 года (Lambert et al., 1971). Этот препарат в качестве монотерапии имеет преимущество по эффективности и переносимости по сравнению с литием при купировании маниакальных эпизодов (Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д., 2009; Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L. et al., 2010). Но использование вальпроата натрия для купирования биполярной депрессии в течение многих лет не рассматривалось в качестве рекомендуемого метода лечения. Это связано с тем, что, как правило, предположения о целесообразности вальпроата в этой фазе бипо-

лярного расстройства базировались на проведении открытых исследований. Возможно, это и определяет факт отсутствия данных о возможности применения вальпроата натрия при лечении терапевтически резистентных депрессий (Rybakowski J.K., 2012; Perucca P., Mula M., 2013). Но интерес к использованию вальпроата в качестве монотерапии при биполярной депрессии существенно возрос в последние годы. Он совпал с публикацией в 2010 году на эту тему двух независимых мета-обзоров (Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M. et al., 2010; Bond D.J., Lam R.W., Yatham L. N., 2010). На основании анализа исследований, репрезентативных с точки зрения доказательной медицины, в обеих публикациях была показана эффективность применения монотерапии вальпроатом при биполярной депрессии. Как дополнительное преимущество этого препарата Smith L.A. с соавт. (2010) выделяют анксиолитическую активность. Эти данные открывают возможность для оценки возможности использования вальпроата натрия в терапии и терапевтически резистентных депрессивных состояний.

Антидепрессивный эффект карбамазепина известен с середины 80-х годов (Post et al., 1986; Аксенова И.О., Вовин Р.Я. с соавт., 1987). Но из-за недостатка клинических исследований (8 открытых, 4 небольших контролируемых) карбамазепин в настоящее время рассматривается в качестве препарата второй/третьей линии при терапии биполярной депрессии (Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н., 2012). Имеется несколько открытых исследований, положительно оценивающих возможность применения карбамазепина для аугментации действия антидепрессантов (De la Fuente and Mendlewicz, 1992, Navarre et al., 1994)). Наиболее репрезентативным является двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включающее 89 пациентов, демонстрирующее эффективность карбамазепина для лечения униполярной депрессии (Zhang et al., 2008). Авторы исследования декларируют исключение биполярных пациентов, но при этом специализированных скрининговых шкал, нацеленных на выявление скрытой биполярности, не используется. Но терапевтический эффект карбамазепина более доказан именно при лечении биполярной, а не униполярной депрессии (Matkowski and Rybakowski, 1992).

В течение последних почти 20 лет в качестве стабилизатора настроения рассматривается ламотридин. Необходимо отметить, что способность препарата влиять на аффективную симптоматику отмечалась и в более ранних исследованиях при анализе его применения у больных эпилепсией (Smith D., Baker G., Davies G. et al., 1993). Со второй половины 90-х годов была доказана эффективность ламотридина при лечении биполярного расстройства (Kotler M., Matar M.A., 1998; Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al., 1999).

Ламотридин — стабилизатор настроения, имеющий наиболее выраженную тропность к редукции депрессивной симптоматики (Ketter and

Calabrese, 2002), что делает его препаратом выбора при биполярной депрессии, протекающей в рамках биполярного расстройства второго типа. Но имеются данные о возможности использования препарата при терапевтически резистентной депрессии для аугментации действия антидепрессантов. Ретроспективный анализ терапии 34 пациентов показал целесообразность использования ламотриджина в сочетании с антидепрессантами при регистрации терапевтической резистентности (Guitierrez et al., 2005). Ряд открытых исследований показали сравнимую эффективность ламотриджина и лития в качестве аугментационного препарата при регистрации ТРД (Rybakowski and Tuszewska, 2006, Schindler and Anghelescu, 2007, Ivkovic et al., 2009). Анализ аугментации действия антидепрессантов ламотриджином показал, что терапевтического эффекта удается достичь при высоких дозах последнего при длительности терапии не менее 8 недель (Zavodnick and Ali, 2012). Длительность периода, необходимого для реализации терапевтического потенциала, вероятнее всего, определяется необходимостью медленной титрации препарата. Чаще всего для достижения терапевтической дозы необходимо не менее 4 недель. Доказана целесообразность использования ламотриджина у пациентов с ТРД, включая случаи с коморбидной тревогой и пограничными личностными расстройствами (Zavodnick and Ali, 2012).

Но эффективность присоединения ламотриджина к антидепрессантам не была подтверждена в плацебо контролируемом исследовании, в котором изначально не включались пациенты с признаками биполярности и психотическими депрессиями (Santos et al., 2008). Это исследование еще раз дает возможность артикулировать вопрос: преодоление резистентности или влияние на биполярность?

### Заключение

Вопрос о возможном биполярном диатезе терапевтически резистентных депрессий неоднократно поднимался в научной литературе. При этом основными аргументами, на который опирались исследователи, всегда были:

- высокая выявляемость заболеваний биполярного спектра в популяции пациентов, изначально расцененных в рамках рекуррентного депрессивного расстройства и проявляющих резистентность к монотерапии антидепрессантами;
- низкая эффективность антидепрессантов в популяции пациентов с биполярной депрессией.

Но результативность использования стабилизаторов настроения — препаратов первого выбора для терапии биполярной депрессии, в сочетании с антидепрессантами также дает возможность предположить наличие в этой группе пациентов скрытой биполярности. Необходимо признать, что приведенные в статье факты о результативности нормотимиков дают лишь косвенные подтверждения о купировании биполярности у пациентов, проявляющих терапевтическую резистентность. Для подтверждения влияния нормотимиков прежде всего на скрытую биполярность необходимо проведение специальных исследований с применением инструментов, позволяющих выявить вероятностный биполярный паттерн. Обзор существующих подходов к выявлению скрытой биполярности приведен в статье Симуткина Г.Г. (2012). Раннее выявление скрытой биполярности с применением Mood Disorder Questionnaire (MDQ) и Hypomania Checklist-32 (HCL-32) имеет и практическое значение, так как позволит на ранних этапах назначать корректную терапию пациентам с заболеваниями биполярного спектра.

### Литература

1. Аксенова И.О., Вовин Р.Я., Кнорр В., Кюне Г.Е. Роль антиконвульсантов в лечении аффективных психозов // Первый съезд психиатров социалистических стран. Материалы. — М.: Изд-во ВНИИ ОиСП им. В.П. Сербского, 1987. — С. 82–85.
2. Кучменко Д.Н., Козловский В.Л. Кетамин — атипичный антидепрессант или средство ургентной психотропной терапии? // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2014. — № 1. — С. 3–9.
3. Мазо Г.Э., Крижановский А.С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // Журнал «Современная терапия психических расстройств», № 1, — 2012, С. 2–8.
4. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — Издание второе, дополненное. — СПб, Ладога, 2013, 372 с.
5. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб, ООО «Береста». 2012, 448 с.
6. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: Диагностика и лечение. — М.: МЕДпресс-информ, 2008, 384 с.
7. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д. Сравнительная эффективность и переносимость профилактической терапии карбонатом лития и вальпроатом натрия у больных биполярным аффективным расстройством после купирования маниакального эпизода. — Психическое здоровье, № 11, 2009 г., с. 32–39.
8. Симуткин Г.Г. Современные инструменты скрининга биполярных аффективных расстройств (обзор литературы). — Обозрение психиатрии и медицинской психологии № 3, 2012, с. 34–41.
9. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современная терапия депрессивной фазы при биполярном аффективном расстройстве (обзор). — Журнал неврологии и психиатрии, № 11, 2012; Вып. 2, с. 67–74.
10. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 23, 1987, pp. 68–73.

11. Antonijevic I.A. Depressive disorders — Is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jan;31(1): pp. 1–15.
12. Bauer M., Forsthoef A., Baethge C. et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry*. 2003; 48(7): pp. 440–446.
13. Bauer M., Adli M., Bschor T. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: Augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology* Volume 62, Issue 1, June 2010, pp. 36–42.
14. Berlim M.T., Fleck M.P., Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008;40:pp. 149–59.
15. Bertschy G., Ragama-Pardos E., Ait-Ameur A. et al. Lithium augmentation in venlafaxine non-responders: an open study. *European Psychiatry* 18 2003, pp. 314–317.
16. 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. *Journal of Affective Disorders* 124 (2010) pp. 228–234.
17. Bowden C.L., Mosolov S., Hranov L. et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Mar;25(2):pp. 60–67.
18. Bschor T., Canata B., Muller-Oerlinghausen B., Bauer M. Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 2001, 64, pp. 261–265.
19. Cain R.A. Navigating the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Prim Care* 2007;34:pp. 505–19.
20. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:pp. 79–88.
21. Correa R., Akiskal H., Gilmer W. et al. (2010). Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord* 127, pp. 10–18.
22. De la Fuente J.M., Mendlewicz J. (1992). Carbamazepine addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Biol Psychiatry* 32, 369–374.
23. De Montigny C., Cournoyer G., Morissette R. et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression, Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Arch. Gen. Psychiatry* 40 1983, pp. 1327–1334.
24. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. (2010). Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 126, pp. 266–271.
25. Fava M. Diagnosis and Definition of Treatment-Resistant Depression *Biol Psychiatry* 2003; 53:pp. 649–659.
26. Ferrier N., Ferrie L.J., Macritchie K.A. Old drug, new data Revisiting. Lithium therapy. *Advances in Psychiatric Treatment* 2006; 12: pp. 256–264.
27. Goldberg J.F., Harrow M., Whiteside J.E. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:pp. 1265–1270.
28. Goodwin G.M. Consensus Group. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition — Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23: pp. 346–388.
29. Guitierrez R.L., McKercher R.M., Galea J., Jamison K.L. (2005). Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. *CNS Spectr* 10, pp. 800–805.
30. Ivkovic M., Damjanovic A., Jovanovic A. et al. M. (2009). Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. *Psychiatr Danub* 21, pp. 187–193.
31. Joffe R.T. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication // *J. Clin. Psychiatry*. 1998. Vol. 59. Suppl. 5. 25–29.
32. Kennedy S., Lam R., Nutt D., Thase M. Treating depression effectively. Applying clinical guidelines. 2007.
33. Kotler M., Matar M.A. Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:pp. 65–7.
34. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders* 117, 2009, pp. 26–43.
35. Lambert P.A., Borselli S., Marcou G. et al. (1971). Action thymoregulatrice a long terme de Depamide dans la psychose maniaco-depressive. *Ann Med Psychol* 2, 442–447.
36. Matkowski K., Rybakowski J. (1992). Carbamazepine in the treatment of depressive syndromes (in Polish). *Psychiatr Pol* 26, pp. 251–258.
37. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord* 2014; 16: 000–000. © 2014 John Wiley & Sons A.S. Published by John Wiley & Sons Ltd. doi: 10.1111/bdi.12192.
38. Navarre C., Maurin C., Colonna L. (1994). Intérêt de la carbamazépine en association avec un antidépresseur insuffisamment efficace. A propos de quatre observations. *Encephale* 20, pp. 79–80.
39. Nemeroff C.B. New concepts in treatment-resistant depression. Presented at the American Psychiatric Association 159th Annual Meeting; May 20–25, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 13A.
40. Nivoli A.M. et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review / *Journal of Affective Disorders* 129 (2011), pp. 14–26.

41. Perucca P., Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets/ *Epilepsy & Behavior* 26 (2013) pp. 440–449
42. Post R.M., Uhde T.W., Roy-Byrne P.P., Joffe R.T. (1986). Antidepressant effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 143, pp. 29–34.
43. Rybakowski J., Tuszewska M. (2006). Lithium or lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 9, Suppl.1, pp. 232.
44. Rybakowski J., Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2, 1992, pp. 161–165.
45. Rybakowski J.K. Antidepressant activity of mood stabilizers. *Clinical Neuropsychiatry* (2012) 9, 4, pp. 157–165
46. Rybakowski J.K., Angst J., Dudek D. et al. Polish version of the Hypomania Checklist (HCL-32) scale: the results in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci.* 2010, 260; pp. 139–44.
47. Santos M.A., Rocha F.L., Hara C. (2008). Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prime Care Companion J Clin Psychiatry* 10, pp. 187–190.
48. Schindler F., Anghelescu I.G. (2007). Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 22, pp. 179–182.
49. Sharma V., Khan M., Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders* 84, 2005, pp. 251–257.
50. Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: pp. 312–22.
51. Smith L.A., Cornelius V.R., Azorin J.M. et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 122 (2010) pp. 1–9
52. Sugawara H., Sakamoto K., Harada T., Ishigooka J. Predictors of efficacy in lithium augmentation for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, Volume 125, Issues 1–3, September 2010, pp. 165–168
53. Wilting L., Souverein P.C., Nolen W.A. et al. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996–2005. *Journal of Affective Disorders* 111, 2008, pp. 94–99.
54. Zall H., Therman P.G., Myers J.M. Lithium carbonate: A clinical study. *Am. J. Psychiatry* 4, 1968, pp. 125.
55. Zavadnick A.D., Ali R. (2012). Lamotrigine in the treatment of unipolar depression with and without comorbidities: a literature review. *Psychiatr Q.* 2012 Sep; 83 (3): 371–83
56. Zhang Z.J., Tan Q.R., Tong Y. et al. (2008). The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 109, pp. 91–97.

**Сведения об авторе**

**Мазо Галина Элевна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: Galina-mazo@yandex.ru