

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-74-79>

УДК 616.89-07-08

Одновременное применение карбамазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с биполярным расстройством с быстрыми циклами без сопутствующей психической патологии: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование*

Алиев Н.А.¹, Алиев З.Н.²

¹Кафедра психиатрии и наркологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

²Кафедра психиатрии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Цель: биполярное аффективное расстройство (БАР) с быстрыми циклами может быть более устойчивым к терапии, чем другие варианты биполярного расстройства. Эффект сочетанного применения карбамазепина и лития для лечения амбулаторных пациентов с БАР с быстрыми циклами ранее не изучался в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

Пациенты и методы: в исследование включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом БАР с быстрыми циклами по критериям DSM-5. Ответ на терапию и побочные эффекты карбамазепина, лития и плацебо сравнивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и тестов χ^2 . **Результаты:** респондеры продемонстрировали лучшие результаты при использовании карбамазепина и лития, чем в случае плацебо. Карбамазепин и литий в целом хорошо переносились пациентами, участвовавшими в исследовании, но у двух пациентов, получавших карбамазепин и литий, лечение было прекращено раньше срока из-за побочных эффектов. Двадцать семь из 36 участников, принимавших комбинацию карбамазепина и лития, ответили на терапию через 12 недель по сравнению с шестью из 38 участников, получавших плацебо ($p < 0,001$). В двух случаях побочными эффектами, приведшими к прекращению приема карбамазепина и лития, были аллергическая реакция и сонливость. Частые жалобы на потливость и головную боль при приеме плацебо возникли у двух из 38 пациентов. Не было неожиданных или серьезных нежелательных явлений. **Выводы:** комбинированное применение карбамазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с биполярным расстройством с быстрыми циклами оказалось более эффективным, чем плацебо.

Ключевые слова: биполярное расстройство; быстрые циклы; карбамазепин; литий; лечение.

Для цитирования: Алиев Н.А., Алиев З.Н. Одновременное применение карбамазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с биполярным расстройством с быстрыми циклами без сопутствующей психической патологии: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Психиатрия*. 2021;19(1):74–79. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-74-79>

Конфликт интересов отсутствует

Simultaneous Use of Carbamazepine and Lithium in the Treatment of Outpatients with Rapid Cycle Bipolar Disorder: Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study*

Aliev N.A.¹, Aliev Z.N.²

¹Department of Psychiatry and Drug Addiction, Azerbaijan State Advanced Training Institute, Baku, Azerbaijan

²Department of Psychiatry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

RESEARCH

Summary

Purpose: rapid cycle bipolar disorder may be more resistant to treatment than other bipolar disorders. However, the effect of the synergistic use of carbamazepine and lithium in the treatment of outpatients with rapid cycle bipolar disorder without psychiatric comorbidity has not been studied in a double-blind, placebo-controlled design. **Patients and methods:** participants in a double-blind, placebo-controlled study met DSM-5 criteria for bipolar disorder with a rapid cycle between the ages of 18 and 65 years. The response and side effects of carbamazepine, lithium, and placebo were compared using analysis of variance (ANOVA) and chi-square tests. The respondent underwent χ^2 , demonstrating superiority with respect to carbamazepine and lithium than in the case of placebo. Carbamazepine and lithium were generally well tolerated by the study patients, although a larger number of patients receiving carbamazepine and lithium ($n = 2$) early discontinued the study due to side effects. **Results:** twenty-seven of the 36 participants taking the combined carbamazepine and lithium regimen responded at 12 weeks, compared with six of 38 participants who received a placebo ($p < 0.001$). Two common side effects that led to discontinuation of carbamazepine and the lithium group were allergic reaction and drowsiness. Frequent complaints of sweating and headache during placebo

* Статья была впервые опубликована на английском языке: Aliev N.A., Aliev Z.N. The Combined Use of Carbamazepine and Lithium in the Treatment of Outpatients with Rapid Cycle Bipolar Disorder without Psychiatric Comorbidity: Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of Depression and Anxiety*. | <https://scienceforecastoa.com/> 2020 | Volume 3 | Edition 1 | Article 1013 1 1 без индексации Doi.

treatment occurred in two out of 38 men. There were no unexpected or serious adverse events. **Conclusions:** the combined use of carbamazepine and lithium in the treatment of outpatients with rapid cycle bipolar disorder has demonstrated superior use of carbamazepine and lithium than placebo.

Keywords: bipolar disorder; rapid cycle; carbamazepine; lithium; treatment.

For citation: Aliev N.A., Aliev Z.N. Simultaneous Use of Carbamazepine and Lithium in the Treatment of Outpatients with Rapid Cycle Bipolar Disorder: Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):74–79. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-74-79>

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

По эпидемиологическим данным распространенность биполярного расстройства (по критериям DSM-5) в течение 12 месяцев и в течение всей жизни составляет 1,5 и 2,1% соответственно. Эти два показателя не различаются у мужчин (1,6 и 2,2%) и женщин (1,5 и 2,0%) [1].

Общие расходы на биполярное расстройство I типа (БАР I) в 2015 г. оценивались в 202,1 млрд долларов, что соответствует в среднем 81 559 долларов на человека, в то время как избыточные расходы на БАР I составляли в 119,8 млрд долларов, что соответствует в среднем 48 333 долларам на человека [2].

Общая стоимость психических заболеваний превышает 4% ВВП, или 600 млрд евро, в 28 странах ЕС. Тяжелые психические заболевания, такие как биполярное расстройство, поражают почти 5 млн человек (1,0% населения), в то время как шизофренические расстройства поражают еще 1,5 млн человек (0,3%) [3].

В доступной литературе мало указаний на успешность фармакотерапии БАР с быстрыми циклами и нет единого мнения относительно оптимального лекарственного лечения этого варианта БАР. Некоторые авторы считают, что БАР с быстрыми циклами является частым заболеванием, но на практике недостаточно распознается. Нет убедительных доказательств того, что БАР с быстрыми циклами представляет собой его отдельный подтип. Раннее распознавание этого паттерна течения БАР может привести к улучшению результатов долгосрочного курсового лечения. Клинические исследования возможностей терапии БАР с быстрыми циклами направлены на разработку оптимального ведения больных с этим расстройством [4]. Предполагается, что клиническая оценка БАР с быстрыми циклами в соответствии с результатами этих исследований должна стать важным шагом в осмыслении патогенеза этого заболевания [5].

Фармакотерапия биполярного расстройства с быстрыми циклами представляет область актуальных исследований. Показано, что несколько групп лекарственных средств эффективны в лечении различных типов БАР с быстрыми циклами. Известно, что ламотриджин увеличивает период эуимии у пациентов по сравнению с плацебо [6]. Кроме того, было показано, что прамипексол в большей степени способствует устранению резистентности биполярных депрессий у пациентов по сравнению с плацебо [7]. У пациентов с сопутствующими патологическими состояниями, такими как гипотиреоз, при приеме левотироксина достигается более быстрое устранение симптомов БАР,

чем при приеме плацебо [8]. Обнаружено, что назначение кетамина может быть полезным для пациентов с активными суицидальными идеями [9].

Биполярное расстройство характеризуется повторными приступами патологически измененного настроения. Варианты БАР, при которых наблюдается не менее четырех аффективных эпизодов в течение 12 месяцев, классифицируются как «быстрые циклы» [10]. Этот термин впервые был использован для описания пациентов с биполярным расстройством, которые не ответили на лечение литием [3]. Однако теперь ясно, что все препараты (включая литий) менее эффективны для пациентов с быстрыми циклами, чем для пациентов с другими видами БАР [9]. БАР с быстрыми циклами может быть более устойчивым к лечению, чем другие виды БАР. В открытой фазе двухфазного исследования 133 пациента с депрессией и БАР с быстрыми циклами начали принимать литий в комбинации с дивалпроексом натрия. Только в 14% случаев аффективное расстройство редуцировалось до стабилизации настроения; 10% пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании из-за побочных эффектов; 17% курсов терапии не были завершены по другим причинам. В двойной слепой фазе 49 респондентов были рандомизированы в группы плацебо или ламотриджина. Обе группы пациентов не показали различий в частоте ответа на терапию [3].

Исследования показывают, что быстрые циклы отличаются от других форм биполярного расстройства. Пациенты с такими изменениями настроения могут иначе реагировать на стандартные и экспериментальные методы лечения, чем пациенты с другими видами БАР. Быстрые циклы с внезапными и непредсказуемыми изменениями настроения могут быть более трудными для терапии, чем другие типы БАР.

Диагноз БАР с быстрыми циклами может использоваться для БАР I или II, если не менее четырех аффективных эпизодов в течение предыдущих 12 месяцев соответствуют критериям маниакального, гипоманиакального или большого депрессивного эпизода. Эпизоды перемежаются с частичной или полной ремиссией длительностью не менее 2 месяцев или переходом к эпизоду противоположного полюса, например от эпизода большой депрессии к эпизоду маниакального состояния, аффективные эпизоды могут развиваться в любом сочетании и в любом порядке. Эпизоды БАР с быстрыми циклами должны соответствовать критериям продолжительности и наличия симптомов большого депрессивного, маниакального или гипоманиакального

эпизода и должны завершаться либо периодом полной ремиссии, либо переходом к эпизоду противоположного полюса аффекта. Маниакальные и гипоманиакальные эпизоды находятся на одном полюсе. За исключением того факта, что они возникают чаще в режиме быстрых циклов, они не отличаются от эпизодов с более редкой частотой. Аффективные эпизоды, которые принимаются во внимание при определении паттерна быстрых циклов, исключают те состояния, которые напрямую вызваны психоактивными или иными веществами (например, кокаином, кортикостероидами) или обусловлены другим заболеванием [10].

Как следует из анализа соответствующих публикаций, эффект комбинированного применения карбамазепина и лития при лечении амбулаторных пациентов с БАР с быстрыми циклами без сопутствующих психических заболеваний не изучался ранее в двойном слепом плацебо-контролируемом дизайне.

В настоящем сообщении приводятся результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого изучения опыта использования карбамазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с БАР с быстрыми циклами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности карбамазепина в сочетании с литием в лечении БАР I типа с быстрыми циклами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включены пациенты с диагнозом БАР с быстрыми циклами в соответствии с критериями DSM-5 для диагностики этого вида БАР. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», принятой 18-й Всемирной медицинской ассамблеей (Финляндия, 1964 г., пересмотрена в Японии в 1975 г., Италия — 1983 г., Гонконг — 1989 г., ЮАР — 1996 г., Эдинбург — 2000 г.); Конституцией Азербайджанской Республики, а также с Законом «О психиатрической помощи» (принят 12.06.2001 г., с изменениями и дополнениями 11.11.2011 г.) и Постановлением Кабинета министров Азербайджанской Республики № 83 от 30 апреля 2010 г. «Об утверждении Правил проведения научных, доклинических и клинических исследований лекарственных средств». Условия проведения исследования соответствовали общепринятым нормам морали, требованиям этических и правовых норм в соблюдении прав человека, интересов и личного достоинства участников исследований.

Проведенное исследование адекватно теме исследовательской работы. Для объекта исследования риска нет. Участников исследования проинформировали о целях, методах, ожидаемых преимуществах исследования и связанных с ним рисках и неудобствах.

Было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Решением Этического комитета Азербайджанской психиатрической ассоциации статья Н.А. Алиева, З.Н. Алиева «Одновременное применение карбамазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с биполярным расстройством с быстрыми циклами без сопутствующей психической патологии: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование» рекомендована для размещения в психиатрических журналах.

Критерии включения в клиническую группу: пациенты наблюдались в Центре психического здоровья Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики. Исследование проводилось с 1 января 2017 г. по январь 2020 г. Структурированное клиническое интервью для DSM-5 Axis I Disorder, Patient Edition было использовано для диагностики БАР с быстрыми циклами. Восемьдесят обследованных нами пациентов (40 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет находились под наблюдением в Амбулаторной психиатрической клинике города Баку Азербайджанской Республики. Продолжительность wash-out-периода составила две недели. В это время пациенты переставали принимать все лекарства. Метод рандомизации включал лотерейный выбор. Каждый пациент был рандомизирован для получения комбинированного применения карбамазепина по 200 мг трижды в день и лития в дозах 300 мг три раза в день в течение 12 недель. В рамках двойного слепого исследования 40 пациентов получали комбинацию карбамазепина и лития, другие 40 пациентов получали плацебо. Все пациенты были обследованы опытными клиницистами. Средний уровень концентрации карбамазепина в плазме крови пациентов составлял $7,8 \pm 5,9$ мкг/мл, лития — $0,6-0,8$ ммоль/л.

Критерии не включения: другие психические расстройства (БАР II типа, шизофрения, нестабильная эпилепсия, другие генетические синдромы или врожденные инфекции, связанные с аутистическими синдромами). В исследование не включались пациенты с реальным суицидальным или смертельным риском, зависимостью от психоактивных препаратов, с тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями, а также лица, которые лечились в течение предыдущих 30 дней любыми лекарствами с определенным потенциалом токсичности или какими-либо психотропными препаратами. Не включались лица с анамнестическими данными о гиперчувствительности или серьезных побочных эффектах, связанных с использованием карбамазепина и лития, а также пациенты, которые в течение предыдущих трех месяцев начали новые немедикаментозные виды лечения, такие как диета, витаминотерапия и психосоциальная коррекция. Подробное клиническое интервью с родственниками, проведенное клиническим экспертом, использовалось для того, чтобы убедиться в отсутствии у пациентов критериев не включения. Пациенты с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей или ЭЭГ не включались в исследование.

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с биполярным расстройством быстрых циклов**Table 1.** Social and demographic characteristics of patients with BD I rapid cycling

Характеристики пациентов/ Patients' characteristics	Карбамазепин + литий/ Carbamazepine + lithium n = 40	Плацебо/ Placebo n = 40
	Mean SD	Mean SD
Возраст, лет	38,0 ± 10,2	37,4 ± 9,8
Продолжительность болезни	10,2 ± 6,0 n = 40%	10,0 ± 5,8 n = 40%
Образование:		
начальная школа	28 (70)	30 (75)
средняя школа	12 (30)	10 (25)
Семейный статус:		
никогда не был женат	10 (25)	10 (25)
женат/замужем	20 (50)	18 (45)
разведены или проживают отдельно	10 (25)	12 (30)
Статус занятости:		
безработные	18 (45)	20 (50)
работают	22 (55)	20 (50)

Примечание. Различия между группами статистически не достоверны.

Таблица 2. Результаты анализа с использованием χ^2
Table 2. The results of chi-square analysis

Терапевтические группы	Observed number	Expected number	Chi-square (χ^2)
	Есть улучшение	Нет улучшения	Общее количество
Плацебо	6 (16,43) 26	32 (21,57)	38
Carbamazepine + lithium	27 (15,56)	9 (20,43)	36
Общее количество	33	41	74

Примечание: в скобках указаны ожидаемые числа. $\chi^2 = 22,68$; df (degree of freedom) = 1, $p < 0,001$.

До начала исследования пациенты принимали антидепрессанты (СИОЗС и венлафаксин), нейролептики, анксиолитики, бензодиазепины. Перед началом настоящего исследования больные в течение двух недель никаких препаратов не принимали.

Анализ респондентов проводился с использованием хи-квадрат (χ^2) и дисперсионного анализа (ANOVA), по Glantz [11]. Характеристики пациентов до начала терапии приведены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в исследованных группах шесть пациентов не вернулись для дальнейшего наблюдения, в результате чего осталось 74 пациента (36 принимали

карбамазепин и литий и 38 получали плацебо). Анализ результатов по χ^2 продемонстрировал превосходство карбамазепина и лития по сравнению с плацебо (см. табл. 2). Карбамазепин и литий в целом хорошо переносились пациентами, участвовавшими в исследовании, хотя двое пациентов из общего числа получавших карбамазепин и литий прервали исследование раньше срока из-за побочных эффектов. В обоих случаях побочными эффектами, приведшими к прекращению приема карбамазепина и лития, были аллергическая реакция и выраженная сонливость. В плацебо-группе у двух из 38 пациентов отмечена повышенная потливость. Других неожиданных или серьезных нежелательных явлений не было.

История открытия, взаимосвязь структуры и активности, фармакологические профили, механизмы действия, фармакокинетика и распределение, показания и эффективность, побочные эффекты и токсикология, лекарственные взаимодействия лития и карбамазепина подробно описаны в литературе [9]. Настоящее сообщение — это первый отчет о рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании комбинации карбамазепин + литий в лечении амбулаторных пациентов с БАР с быстрыми циклами без сопутствующих психических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанная терапия карбамазепином и литием эффективна в отношении БАР с быстрыми циклами, поскольку у участников наблюдалось клинически и статистически значимое улучшение в течение 36 недель лечения.

Из 80 пациентов шесть не завершили участие в исследовании по крайней мере для одной последующей оценки, в результате чего 74 пациента (36 получавших карбамазепин + литий и 38 — плацебо) оказались в группе оценки результатов исследования. Двадцать шесть (72%) из 36 участников, получавших карбамазепин + литий, оказались респондентами через 12 недель, в то время как улучшение показали всего шесть (16%) из 38 участников, получавших плацебо. Наиболее частым и проблемным побочным эффектом в группе карбамазепина и лития были аллергическая реакция и сонливость. В качестве нежелательных эффектов в группе плацебо указывались жалобы на головную боль и бессонницу.

Как было отмечено вначале, изучение возможностей фармакотерапии БАР с быстрыми циклами активно продолжается. Разработка проблемы лечения БАР с быстрыми циклами сохраняет актуальность [12–14].

Полученные в настоящем исследовании данные частично совпадают с некоторыми результатами других авторов [15, 16]. Ранее было обнаружено, что карбамазепин обладает очень ограниченными возможностями в лечении быстрых циклов, особенно в форме монотерапии. Считается, что препарат имеет умеренно выраженную эффективность в маниакальной фазе и слабую эффективность в депрессивной фазе [17]. По крайней мере восемь плацебо-контролируемых рандомизированных исследований продемонстрировали, что литий является профилактическим средством при БАР [13].

Проведенный метаанализ 16 исследований биполярного расстройства показал, что литий можно рассматривать как средство первой линии для предотвращения быстроциклического БАР [9]. Многие исследования подтверждают эффективность лития как стабилизатора настроения [4, 9, 18–21].

Как указывалось ранее, быстро рецидивирующие биполярные расстройства трудно поддаются лечению. Лечение должно основываться на имеющихся практических рекомендациях и заключениях экспертных групп по лечению БАР. Быстрые циклы хуже поддавались монотерапии литием или карбамазепином, что показано в пятилетнем проспективном исследовании долгосрочного результата литиевой профилактики БАР у 402 пациентов специализированной литиевой клиники. Данные масштабного проспективного плацебо-контролируемого исследования БАР с быстрыми циклами продемонстрировали эффективность ламотриджина у пациентов с эутимией или эпизодами частой изменчивости настроения. Использовали шестинедельное титрование ламотриджина до 200 мг/сут. В результате оказалось, что монотерапия ламотриджином была эффективной, особенно у пациентов с быстроциклическим БАР II типа [3, 13]. Более поздние сравнения лития и вальпроевой кислоты не обнаружили значительных различий в эффективности между литием и дивальпроатом при длительном лечении БАР с быстрыми циклами, но показали, что ламотриджин может дополнять оба препарата при лечении депрессии [22]. В других работах рассмотрены современные возможности и проблемы лекарственной терапии БАР с учетом дифференцированного подхода к выбору препарата в зависимости от особенностей течения заболевания [23].

Несмотря на очевидное ограничение этого исследования небольшим количеством пациентов, представляется возможным утверждать, что получены многообещающие данные о полезности комбинированного применения карбамазепина и лития в лечении амбулаторных пациентов с БАР с быстрыми циклами. Тем самым обоснована необходимость дальнейшего изучения эффективности комбинированного применения карбамазепина и лития при лечении БАР с быстрыми циклами на большом количестве пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективное исследование проводилось с 1 января 2017 г. по 1 января 2020 г. Результаты его показали, что пациенты, получавшие карбамазепин в сочетании с литием, находились в состоянии полной ремиссии в течение трех лет. С учетом итогов настоящего исследования можно сделать следующее заключение. Быстро рецидивирующее БАР трудно поддается лечению. Лечение должно основываться на практических рекомендациях и экспертных заключениях по лечению биполярного расстройства. Комбинированное применение карбамазепина и лития при лечении амбулаторных пациентов с БАР с быстрыми циклами

продемонстрировало более высокую эффективность комбинации карбамазепина и лития, чем плацебо. Следует принимать во внимание лекарственные взаимодействия карбамазепина и лития. Необходимо учитывать наличие в анамнезе аллергических реакций.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра психического здоровья Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики за оказание помощи в проведении данной научной работы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, Grant BF. Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *J. Psychiatr. Res.* 2017;84:310–317. PMID: 27814503 PMCID: PMC7416534 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.10.003
2. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J. Affect. Disorder.* 2018;226:45–51. PMID: 28961441 DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.011
3. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The long-term result of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients in a lithium clinic. *Am. J. Psychiatry.* 1998;155:30–35. PMID: 9433335 DOI: 10.1176/ajp.155.1.30
4. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;15:115–137. PMID: 23437958 DOI: 10.1111/bdi.12045
5. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J. Clin. Psychiatry.* 2014;75:e578–586. PMID: 25004199 DOI: 10.4088/JCP.13r08905
6. Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA, Suppes T, Post RM. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol. Psychiatry.* 2008;63:125–130. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.12.031
7. Aditya H, Aditi S, Malvika R, Janardhanan CN, Suresh BM. Pramipexole in the treatment of refractory depression in a patient with rapid cycling bipolar disorder. *Indian J. Psychol. Med.* 2015;37:473–474. PMCID: PMC4676223 PMID: 26702189 DOI: 10.4103/0253-7176.168614
8. Chen P, Huang Y. Remission of classic rapid cycling bipolar disorder with levothyroxine augmentation therapy in a male patient having clinical hypothyroidism. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2015;11:339–342. DOI: 10.2147/NDT.S76973
9. Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord.* 2001;3:245–252. PMID: 11903207 DOI: 10.1034/j.1399-5618.2001.30503.x
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association. 2013.

11. Glantz SA. Primer of Biostatistics. Seventh Edition. 2012:321. ISBN-13: 978-0071781503; ISBN-10: 0071781501
12. Huber J, Burke D. ECT and lithium in old age depression —cause or treatment of rapid cycling? *Australas Psychiatry*. 2015;23:500–502. PubMed DOI: 10.1177/1039856215591328
13. Maj M, Pirozzi R, Formicola AMR, Tortrella A. Reliability and validity of four alternative definitions of bipolar disorder with fast cycling. *Am. J. Psychiatry*. 1999;158:303–305. PMID: 10484955. DOI: 10.1176/ajp.156.9.1421
14. Sampath H, Sharma I, Dutta S. Treatment of suicidal depression with ketamine in rapid cycling bipolar disorder. *Asia Pac. Psychiatry*. 2016;8:98–101. PMID: 26871425 DOI: 10.1111/appy.12220
15. Goldberg JF, Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Dann RS, Frye MA, Suppes T, Post RM. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*. 2008;63:125–130. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.12.031
16. Bobo WV, Vande Voort JL, Croarkin PE, Leung JG, Tye SJ, Frye MA. Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: critical review and implications for clinical practice. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):698–710. DOI: 10.1002/da.22505. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27062450
17. Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, Woyshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1996;16:24–31. PMID: 8707997 DOI: 10.1097/00004714-199604001-00004
18. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is Lithium Still Worth Using? An Update of Selected Recent Research. *Harvard Review of Psychiatry*. 2002; 10(2):59–75. DOI: 10.1080/hrp.10.2.59.75
19. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Ganocy SJ, Findling RL. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2005;162:2152–2161. PMID: 16263857. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.11.2152
20. Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiatry*. 1980;13:156–167. PMID: 6108577. DOI: 10.1055/s-2007-1019628
21. Health at a Glance: Europe 2018. State of Health in the EU Cycle. OECD Publishing. 2018:216.
22. Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Findling RL. New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Eur. Psychiatry*. 2005;20(2):92–95. PMID: 15797691 DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.12.003
23. Костюкова ЕГ, Шафаренко АА, Ладыженский МЯ. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;4:8–14. Kostyukova EG, Shafarenko AA, Ladyzhenskii MJ. Challenges and opportunities of differentiated therapy of patients with bipolar disorder. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2014;4:8–14. (In Russ.).

Сведения об авторах

Алиев Надир Аббасали оглы, доктор медицинских наук, профессор, кафедра психиатрии и наркологии, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан, <https://orcid.org/0000-0003-4825-7270>

E-mail: allyevnadir@yahoo.com

Алиев Зафар Надир оглы, доктор медицинских наук, профессор, кафедра психиатрии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан, <https://orcid.org/0000-0001-8028-9294>

E-mail: zafar_aliev@yahoo.com

Information about the authors

Nadir A. Aliev, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Psychiatry and Narcology, Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan, <https://orcid.org/0000-0003-4825-7270>

E-mail: allyevnadir@yahoo.com

Zafar Nadir oglu Aliev, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, <https://orcid.org/0000-0001-8028-9294>

E-mail: zafar_aliev@yahoo.com

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Алиев Надир Аббасали оглы/Nadir A. Aliev

E-mail: allyevnadir@yahoo.com

Дата поступления 25.08.2020 Received 25.08.2020	Дата рецензии 12.10.2020 Revised 12.10.2020	Дата принятия 12.11.2020 Accepted for publication 12.11.2020
--	--	---