

ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России

Кафедра психиатрии и наркологии

На правах рукописи

Коробкова Ирина Григорьевна

**ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИЙ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ
РАССТРОЙСТВЕ**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.06 – психиатрия

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Тювина Нина Аркадьевна

Москва – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	13
1.1. История изучения и вопросы классификации биполярного аффективного расстройства.....	13
1.2. Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве.....	19
1.3. Современные подходы к терапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве.....	21
1.3.1. Применение нормотимиков при лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве.....	22
1.3.2. Применение нейролептиков при лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве.....	25
1.3.3. Применение антидепрессантов при лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве.....	26
ГЛАВА 2. Клинический материал и методы исследования.....	32
2.1. Критерии включения и невключения больных в исследование.....	32
2.2. Основные методы исследования.....	33
2.3. Дизайн исследования.....	35
2.4. Общая характеристика обследованных.....	38
ГЛАВА 3. Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве.....	41
ГЛАВА 4. Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве.....	56
4.1. Оценка эффективности различных схем психофармакотерапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве I типа.....	60

4.2. Оценка эффективности различных схем психофармакотерапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве II типа.....	73
4.3. Оценка риска развития инверсии аффекта при применении различных схем психофармакотерапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве I и II типа	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большой интерес к теме биполярного аффективного расстройства со стороны исследователей и клиницистов в последние несколько десятков лет, проблема диагностики и лечения этого заболевания по настоящее время во многом остается актуальной.

Взгляды на многие проблемы, связанные с выявлением и терапией БАР, изменились за последние годы. Так, если в середине прошлого столетия биполярное расстройство считалось редко диагностируемым заболеванием (не более 0.5% в популяции) [59, 61], то, по современным данным, его распространенность достигает 5%, то есть превосходит предыдущие показатели до 10-ти раз [128, 132]. Представление о том, что БАР имеет типичную клиническую картину и не вызывает особых сложностей в плане диагностики и лечения [61], сменилось пониманием того, что заболевание имеет массу субсиндромальных форм, которые зачастую трудны для выявления и терапии даже для опытных врачей [26]. Наконец, относительно благоприятный прогноз, ранее также считавшийся типичным для расстройства [61], в настоящее время отмечается далеко не у всех пациентов, растет частота быстроциклических и континуальных форм заболевания, резистентных к стандартной медикаментозной терапии, резко снижающих уровень социальной адаптации больных и быстро приводящих их к инвалидизации [93, 96, 108].

Несмотря на кажущуюся простоту выявления аффективных расстройств, в том числе БАР, практикующие врачи в этом вопросе по настоящее время сталкиваются с рядом существенных трудностей [5, 16]. Диагностику БАР определяет развитие на том или ином этапе заболевания маниакальной/гипоманиакальной фазы, однако, более чем в половине случаев заболевание манифестирует с депрессии [63, 64, 185], а до развития первой мании/гипомании пациент может перенести несколько депрессивных эпизодов [64]. В результате в течение длительного времени заболевание квалифицируется как рекуррентное депрессивное расстройство. Если

диагностика развернутой мании, во время которой пациент попадает в поле зрения врача-психиатра, обычно не вызывает больших сложностей, то состояния гипомании зачастую не диагностируются даже опытными специалистами, оценивающими их как личностные особенности пациента или как «нормальное хорошее настроение» на момент приема у врача [26]. Ситуацию также осложняет и тот факт, что пациенты в маниакальном и тем более в гипоманиакальном состоянии в целом значительно реже, чем при депрессии, обращаются за медицинской помощью, считая свое состояние субъективно приятным, комфортным, нормальным [126].

Тем не менее, важность выявления маниакальных/гипоманиакальных фаз неоднократно показана в различных исследованиях, так как недостаточное внимание к наличию таких состояний в анамнезе ведет к ошибочной диагностике других заболеваний, в первую очередь – рекуррентного депрессивного расстройства [50, 123, 154], а следовательно, и к выбору неверной тактики лечения. Именно этим большинство исследователей объясняет патоморфоз заболевания, заключающийся во все более частом появлении быстроциклических и континуальных форм течения БАР, плохо поддающихся терапии. Все это приводит к более высокой частоте обострений заболевания, ухудшению общеклинического и социально-трудового прогноза и снижению качества жизни пациентов [93, 96, 108].

Случаи БАР, при которых пациент не сталкивается с развернутыми маниями, а переносит лишь сравнительно мягкие гипоманиакальные фазы, в настоящее время принято относить к биполярному аффективному расстройству II типа. Само понятие БАР II – сравнительно «молодое» и было введено D. Dunner и соавт. около 30 лет назад [10, 98]. В последующих исследованиях, в том числе генетических, было показано, что БАР II является самостоятельным заболеванием с крайне низкой вероятностью перехода в БАР I [92, 99, 194].

В соответствии с указанными данными в Американском руководстве по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-V)

БАР-I и БАР-II отнесены к разным диагностическим категориям, тем самым закреплены различия в их клинике, течении, наследственной предрасположенности и, как следствие, лечении. В МКБ-10 это разделение фактически отсутствует, что еще больше затрудняет правильную диагностику аффективных расстройств, в частности, для российских врачей.

Несмотря на важность выявления гипоманиакальных/маниакальных состояний для постановки правильного диагноза пациентам с БАР, значительно больший социально-экономический ущерб приносят депрессивные эпизоды [65, 132]. Это связано с рядом факторов: большей средней длительностью и частотой депрессий, по сравнению с гипоманиями/маниями [131, 150], более выраженным снижением социальной адаптации больных во время депрессивных эпизодов [84], высоким риском коморбидных соматических заболеваний [84], зависимостей от ПАВ [106, 137] и суицида [66, 130].

Известно, что депрессия в рамках биполярного расстройства имеет ряд клинических особенностей, отличающих ее от рекуррентной депрессии. Этой теме посвящено значительное количество работ [2, 3, 4, 31, 62, 72, 73, 74, 79, 81, 89, 94, 115, 121, 136, 139, 141, 153, 164, 167, 172, 174, 184, 204, 213]. Однако в подавляющем большинстве исследований изучалась клиническая картина депрессий именно в рамках «классического» БАР I, тогда как многочисленная группа пациентов с депрессиями при БАР II оставалась без внимания.

Среди исследователей и клиницистов также отсутствует единое представление о терапии биполярного расстройства как на купирующем, так и на поддерживающем этапе, при этом наибольшее число разногласий касается именно лечения депрессий в рамках БАР. Изучаются возможности применения у таких больных в рамках купирующей антидепрессивной терапии различных групп препаратов: антидепрессантов, стабилизаторов настроения (препаратов солей лития и антиконвульсантов), антипсихотических средств, а также различных комбинаций указанных групп психофармакопрепаратов. В клинических рекомендациях (или их проектах) многих стран (Великобритания,

США, Россия) отсутствует дифференцированный подход к терапии БАР в зависимости от клинического варианта заболевания, а выбор терапевтической тактики базируется в первую очередь на тяжести депрессивного эпизода [25, 102, 103, 122]. Эксперты других стран (Канада), напротив, предлагают различные схемы терапии для пациентов с БАР I и II типа [216].

Также в настоящее время одним из наиболее дискуссионных остается вопрос о целесообразности назначения биполярным больным антидепрессантов [52, 53, 111, 119]. Предполагается, что все более частое появление в последнее время неблагоприятных форм течения БАР (быстроциклических, континуальных) может быть во многом ятрогенно спровоцированным, и в первую очередь такой эффект связывают с использованием препаратов-антидепрессантов [55, 144, 191]. При этом во многих исследованиях отмечается, что частота последующих обострений, а значит, и прогноз заболевания зависит, главным образом, от количества перенесенных фаз [55, 118, 144, 191]. Однако в большинстве работ, посвященных терапии депрессий при БАР, исследовалась эффективность и безопасность препаратов из групп ТЦА и СИОЗС, тогда как многие новые антидепрессанты и возможности их применения при лечении депрессии в рамках БАР остаются без внимания.

Таким образом, актуальность представленной темы определяется в первую очередь необходимостью разработки единого подхода к диагностике и терапии больных, страдающих биполярным аффективным расстройством.

Цель исследования.

Изучение клинических особенностей депрессий при БАР I и II типа и разработка наиболее оптимальных схем купирующей психофармакотерапии.

Задачи исследования.

1. Изучить клинико-психопатологические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве, в том числе при различных клинических вариантах заболевания (БАР I, БАР II).

2. Сравнить эффективность препаратов различных фармакологических групп и их сочетаний в отношении депрессивной симптоматики при различных клинических вариантах БАР.
3. Оценить риск развития инверсии аффекта на различных схемах психофармакотерапии при основных клинических вариантах БАР.
4. Предложить наиболее оптимальные варианты схем психофармакотерапии депрессий при БАР в зависимости от клинического варианта заболевания.

Научная новизна работы.

Впервые проведено сравнительное исследование клинико-психопатологических особенностей депрессий при основных клинических вариантах биполярного аффективного расстройства (БАР I, БАР II). Показано, что их клинические проявления имеют определенные особенности в зависимости от клинического варианта БАР, а также по сравнению с рекуррентной депрессией. Изучена эффективность различных схем купирующей психофармакотерапии депрессий при БАР в зависимости от клинического варианта заболевания. Показано, что включение в схему купирующей терапии антидепрессанта значительно ускоряет выход из депрессии и повышает эффективность лечения биполярных больных. Показано, что использование современных антидепрессантов в комплексных схемах психофармакотерапии биполярного расстройства при высокой антидепрессивной эффективности статистически значимо не повышает риск развития инверсии аффективной фазы.

Практическая значимость работы.

Выявленные особенности депрессий при БАР, по сравнению с РДР, будут способствовать улучшению дифференциальной диагностики аффективных расстройств. Разработанные схемы купирующей психофармакотерапии позволят проводить более эффективное лечение депрессий при БАР.

Доказанные эффективность и безопасность применения антидепрессантов у биполярных больных будут способствовать ускорению выхода из депрессии и становления ремиссии при БАР. Полученные данные могут использоваться врачами-психиатрами для лечения пациентов с БАР, а также для преподавания психиатрии в медицинских ВУЗах.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Депрессия при биполярном аффективном расстройстве имеет свои особенности, в отличие от рекуррентной депрессии и в зависимости от клинического варианта заболевания (БАР I или II типа).
2. Включение в схему купирующей терапии антидепрессанта ускоряет выход из депрессии любой тяжести у пациентов с БАР и значительно повышает эффективность лечения у данной группы больных. В зависимости от клинической картины депрессии может применяться как монотерапия антидепрессантом (при БАР II), так и комбинация антидепрессанта с нормотимиком и/или нейролептиком (при БАР I и БАР II).
3. Включение в схему купирующей терапии современных антидепрессантов не повышает риск развития инверсии аффективной фазы у больных с БАР. Склонность к инверсии фазы обусловлена не только и не столько составом лекарственной схемы, сколько общим характером течения самого заболевания.

Внедрение результатов исследования.

Полученные результаты используются в учебно-педагогической работе кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Разработанные автором диагностические и терапевтические рекомендации применяются в лечебном процессе в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены на ежегодных научно-практических конференциях «Новые подходы к терапии основных психических заболеваний» кафедры психиатрии и наркологии и Научно-образовательного клинического центра «Психическое здоровье» ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 22 апреля 2015 г.; Москва, 20 апреля 2016 г.).

Диссертация апробирована на конференции кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 23 от «22» июня 2016 г.).

Личный вклад автора.

Личный вклад автора состоит в постановке цели и задач, разработке плана исследования, выборе методов для его реализации, обработке, статистическом анализе и обобщении полученных данных и формулировке выводов. Все этапы исследования проведены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Представленная диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.06 – «Психиатрия», занимающейся изучением клинических, социально-психологических и биологических основ психических заболеваний, их клинических проявлений, патогенеза, лечения, профилактики и реабилитации психических больных. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 4 специальности «Психиатрия».

Публикации по теме диссертации.

1. Данилов Д.С., Морозова В.Д., **Коробкова И.Г.**, Лукьянова Т.В. Синдром раздраженного кишечника в практике психиатра (проблема нозологической самостоятельности) и возможность его лечения антидепрессантами (на

- примере эффективности пароксетина). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;2:46-51.
2. Тювина Н.А., Данилов Д.С., Балабанова В.В., Прохорова С.В., **Коробкова И.Г.** Опыт применения алпразолама в комплексной терапии психических расстройств. Современная терапия психических расстройств. 2013;2:25-30.
 3. Тювина Н.А., **Коробкова И.Г.** Депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинические особенности и современные подходы к терапии (обзор). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014;6:28-35.
 4. Тювина Н.А., Смирнова В.Н., **Коробкова И.Г.** Сравнительная оценка эффективности вальдоксана (агомелатин) при рекуррентной депрессии и биполярном аффективном расстройстве. Тезисы научно-практической конференции «Научное наследие профессора Б.А. Лебедева». 2015;206-207.
 5. Тювина Н.А., **Коробкова И.Г.** Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве. XVI СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ РОССИИ. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23-26 сентября 2015 года, г. Казань [Электронный ресурс]: тезисы / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. - СПб.: Альта Астра, 2015;78-79.
 6. Тювина Н.А., **Коробкова И.Г.** Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016;1:40-45.
 7. Тювина Н.А., **Коробкова И.Г.** Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):22-28.
 8. Тювина Н.А., **Коробкова И.Г.** Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;2:36-43.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 132 страницах текста (основной текст - 108 страниц) и содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель цитированной литературы из 220 источников (из них 40 отечественных и 180 зарубежных). Диссертация содержит 14 таблиц, 17 рисунков и 2 клинических иллюстрации с анализом.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. История изучения и вопросы классификации биполярного аффективного расстройства.

Отдельные яркие описания аффективных расстройств, в основном в форме депрессивных реакций на трагические события, можно встретить ещё в древнегреческих источниках (2600 лет до н.э.). Первое же описание депрессии («меланхолии») как медицинской проблемы принадлежит Гиппократу (460-377 гг. до н.э.). Он первым указал на то, что депрессия является болезнью, представляющей собой не только стойко и длительно сниженное настроение, но и имеющей характерные соматические признаки, заложив тем самым основы будущих диагностических критериев данного расстройства [23].

Первые указания на связь меланхолии с противоположным состоянием – манией – также были сделаны ещё в древности Ареteeм из Каппадокии (I в. н.э.), считавшим, что мания, по сравнению с меланхолией, является более тяжёлой формой заболевания и следует за последней [1, 61]. Лишь во второй половине XIX в. было установлено, что цикличность расстройств настроения определяет сущность маниакально-депрессивного психоза (МДП), являясь его основным признаком [28, 61]. Характерная периодичность аффективных проявлений, а также относительно благоприятный прогноз заболевания позволили Е. Краепелин (1896) поместить МДП на один из полюсов разработанной им дихотомической классификации эндогенных психозов, тогда как на другом полюсе оказалась dementia praecox (шизофрения по современной классификации), приводящая к характерным стойким изменениям личности и имеющая, соответственно, менее благоприятный прогноз [61, 142, 143].

Крепелиновская модель МДП получила широкое распространение и господствовала в психиатрии вплоть до 60-х годов XX в.. Согласно этой модели, диагностические критерии МДП включали состояния, которые по современной классификации относятся как к рекуррентному депрессивному расстройству, так и к спектру биполярных аффективных расстройств. В 1957 г.

К. Leonhard [10] предложил разделить МДП на биполярный (при наличии как депрессивных, так и маниакальных фаз) и униполярный депрессивный типы течения. Разграничение биполярных и монополярных аффективных психозов нашло подтверждение и развитие в ряде последующих исследований [47, 61, 79]. Различия монополярной и биполярной форм расстройств настроения касаются как клинико-психопатологических проявлений, общеклинического и социально-трудового прогноза, так и особенностей купирующей и поддерживающей терапии [134].

Это разделение было закреплено и в современных диагностических руководствах: Американском руководстве по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-V) и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Примечательно, что в DSM-V, в отличие от предыдущей версии Американской классификации – DSM-IV, расстройства биполярного спектра вынесены в отдельную главу и помещены между главой расстройств шизофренического спектра и других психотических состояний и главой депрессивных расстройств, включающей рекуррентные формы аффективных нарушений. Таким образом, в актуальной версии Американского руководства было закреплено промежуточное положение БАР как расстройства, включающего собственно аффективную симптоматику и нередко сопровождающегося психотическими проявлениями. С клинической точки зрения разделение БАР и РДР очень важно для выбора оптимальной терапевтической тактики, так как у пациентов хотя бы с одним маниакальным/гипоманиакальным эпизодом в анамнезе терапия последующих депрессивных фаз должна проводиться с учетом существующего риска развития очередной мании [29].

Несмотря на кажущуюся простоту разграничения биполярного и рекуррентного депрессивного расстройства, зачастую отделить одно заболевание от другого бывает непросто [5]. Это связано с тем, что пациенты в

мании, а особенно в гипомании, редко обращаются за медицинской помощью, считая такое состояние субъективно комфортным, обычным, нормальным [6, 126]. Кроме того, более чем в 50% случаев биполярное расстройство манифестирует именно с депрессивной фазы [63, 64, 185], а до развития мании/гипомании пациент может перенести несколько депрессивных эпизодов [64]. Таким образом, на инициальном этапе заболевания период наблюдения оказывается недостаточным для постановки верного диагноза.

15-летнее наблюдение, проведенное в Чикаго (США), показало, что почти 50% пациентов молодого возраста с диагнозом «рекуррентная депрессия» в дальнейшем переносят хотя бы один эпизод гипомании или мании, тем самым выявляется биполярное течение аффективного расстройства [123]. Такое течение заболевания Н. Akiskal включил в биполярный спектр, определив его как «ложное униполярное расстройство» [50]. По данным Н. Akiskal, у 10.7-27.4% больных, перенесших два или более эпизодов депрессии, заболевание ошибочно расценивается как рекуррентное депрессивное расстройство, тогда как на самом деле эти эпизоды являются инициальным этапом БАР. В литературе описана и возможность перехода от монополярного к биполярному типу течения [49, 51]. По данным ряда авторов, около 20% рекуррентных депрессий трансформируются в БАР [29].

По данным Lish J.D. и соавт., 73% биполярных пациентов при первичном обращении устанавливается неверный диагноз, и только спустя 8 лет после обследования 3-мя разными врачами диагноз меняется на нозологически правильный [154]. В исследовании Hirschfeld R.M. и соавт. у 69% больных с БАР первично установленный диагноз был иным, а до установления верного диагноза прошло в среднем 10 лет [127]. Чаще всего в таких ситуациях заболевание диагностируется как РДР, поскольку депрессия, с которой часто манифестирует БАР, позволяет думать об униполярном течении аффективного расстройства вплоть до развития первого маниакального или гипоманиакального эпизода. По данным исследований, у 5-20% пациентов

изначальный диагноз РДР впоследствии меняется на БАР [26, 70]. Реже заболевание первоначально квалифицируется как шизофрения или алкогольная/наркотическая зависимость.

В середине прошлого столетия биполярное аффективное расстройство (БАР) считалось редко диагностируемым заболеванием (не более 0,5% в популяции), с классической клинической картиной, благоприятным прогнозом и хорошо поддающимся терапии [61]. По современным данным, распространенность БАР в популяции достигает 3,7-5% [59, 128, 132], при этом диагностика субсиндромальных форм заболевания может представлять значительные трудности [26, 31, 33, 34, 36, 40]. Биполярное расстройство имеет примерно одинаковую распространённость среди мужчин и женщин, тогда как соотношение мужчин и женщин, страдающих РДР, составляет 1:2, подтверждая общеизвестный факт, что у женщин депрессивная симптоматика наблюдается значительно чаще, чем у мужчин [64].

Представляют интерес данные масштабного многолетнего цюрихского исследования [60], в результате которого были разработаны «жесткие» и «мягкие» критерии гипомании, позволяющие выявить признаки биполярности у пациентов, обращающихся по поводу депрессивного эпизода. «Жесткие» критерии включают в себя приподнятое, экспансивное настроение, или раздражительность, или гиперактивность (3 из 7 диагностических критериев гипомании), продолжающиеся минимум 1 день (вместо 4-х по DSM-IV). «Мягкие» критерии подразумевают наличие любых симптомов гипомании. По данным этого исследования, распространённость БАР в популяции составляет 11.5%, что превышает показатели, полученные в других работах, более чем в 2 раза [60].

Важным с клинической точки зрения было выделение в 1976 г. D.L. Dunner с соавт. [10, 98] среди больных с депрессией группы пациентов с БАР II типа, у которых развёрнутые депрессивные состояния чередовались с гипоманиями, не требовавшими госпитализации. В ряде исследований, не

только клинических, но и генетических, показано, что БАР II является самостоятельным заболеванием с крайне низкой вероятностью перехода в БАР I [92, 99, 194].

Долгое время спорным оставалось положение циклотимии. Е. Kraepelin рассматривал её как «циклотимический темперамент, из которого вырастает маниакально-депрессивный психоз» [44, 142, 143], и отделял от группы аффективных психозов. Ю.В. Каннабих (1914) считал циклотимию непсихотической формой фазно протекающих аффективных заболеваний, а П.Б. Ганнушкин (1933) придерживался позиции, более близкой крепелиновской, помещая циклотимию в ряд психопатий [10]. Последующие проспективные исследования показали, что примерно у 1/3 личностей циклотимического круга со временем развиваются более длительные и выраженные гипомании, сопровождающиеся злоупотреблением наркотиками/алкоголем и нарушениями закона, а также все более тяжелые и продолжительные депрессии, что можно расценить как лабильно-раздражительный вариант биполярного расстройства [47]. Исследования семей таких больных выявили большое число личностей циклоидного круга среди их детей и других близких родственников [113, 183]. Н.С. Akiskal (1983) и J. Klerman (1987) включили циклотимию в ряд расстройств биполярного спектра [45, 48, 61]. Циклотимия была отнесена в рубрику биполярного расстройства и в DSM-V.

В настоящее время существует несколько моделей расстройств биполярного спектра. J Klerman [50] предложил следующий вариант классификации: БАР I – чередование маний и депрессий; БАР II – чередование гипоманий и депрессий; БАР III – циклотимия; БАР IV – индуцированные антидепрессантами и аутохтонные монополярные гипомании; БАР V – депрессии у больных, чьи родственники страдают БАР; БАР VI – монополярные мании у больных, родственники которых имеют отчетливо биполярные приступы.

Классификация, предложенная Н.С. Акiskal [50]: БАР I – развернутые мании и депрессии; БАР Ia – депрессии с пролонгированной гипоманией; БАР II – депрессии с эпизодами гипомании; БАР IIa – циклотимия; БАР III – гипомания, вызванная приемом антидепрессантов; БАР IIIa – гипомания и/или депрессия, ассоциированная с употреблением алкоголя или наркотиков; БАР IV – депрессия, ассоциированная с гипертимным темпераментом; БАР V – повторяющиеся депрессии, ассоциированные с дисфорической гипоманией; БАР VI – поздняя депрессия со смешанными чертами, прогрессирующая в синдром, подобный деменции.

По данным многочисленных исследований, концепция расстройств биполярного спектра позволяет отнести к БАР до половины всех случаев расстройств настроения, вопреки существующему представлению о более высокой частоте униполярных депрессивных состояний среди всех аффективных заболеваний [46, 71, 88, 125].

В соответствии с указанными данными в Американском руководстве по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра (DSM-V) БАР-I и БАР-II отнесены к разным диагностическим категориям, тем самым закреплены различия в их клинике, течении, наследственной предрасположенности и, как следствие, лечении. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которая используется для диагностики психических заболеваний в России и странах Европы, БАР определяется единой рубрикой F31.

Несмотря на то, что диагностику БАР определяет развитие на том или ином этапе заболевания маниакального/гипоманиакального состояния, социально-экономический ущерб от депрессивных эпизодов БАР значительно выше, чем от маниакальных [16, 65, 126, 132, 133]. Это связано с более высокой частотой развития депрессии в течение жизни больных: примерно 41% времени в году пациенты с БАР находятся в депрессивном состоянии, тогда как только 6% - в состоянии мании [131, 150]. Именно депрессивные состояния имеют

большую склонность к затяжному течению и хронификации [148]. Кроме того, депрессии, по сравнению с маниакальными состояниями, вызывают больше затруднений в профессиональной и семейной сфере, резко снижая уровень социальной адаптации и качества жизни больных [84, 159]. Известно также, что именно в депрессивной фазе особенно высок риск присоединения коморбидных расстройств: злоупотребления психоактивными веществами [106, 137, 138, 198], сопутствующей соматической патологии [84].

Наличие в структуре заболевания депрессий ассоциировано с повышенным риском суицида как в течение самой депрессивной фазы, так и после выхода из нее. Завершенные суициды регистрируются у 11–15% пациентов с БАР, частота суицидальных попыток достигает 25–50% [66, 130, 146].

1.2. Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве.

Известно, что депрессия в рамках биполярного расстройства имеет ряд клинических особенностей, отличающих её от рекуррентной депрессии. При наличии этих признаков в структуре депрессивного приступа нельзя исключить возможность биполярного течения заболевания.

Депрессия при БАР не всегда соответствует критериям типичного депрессивного эпизода (F32) по МКБ-10, такие депрессии более близки к атипичным по DSM-IV [4, 31, 79, 147]. Для них характерны высокий уровень психомоторной заторможенности и тяжести в теле [72, 73], лабильность эмоций, гиперфагия, сопровождающаяся увеличением массы тела, и гиперсомния [72, 73, 74, 164]. При биполярном расстройстве чаще развиваются депрессии с психотическими симптомами и больше выраженность суицидальных тенденций [62, 81, 139, 141, 153, 204]. Раздражительность, даже без выраженного снижения настроения, при депрессии сочетается с депрессивными идеями, особенно у подростков и пожилых людей [164, 209].

Депрессия при БАР чаще характеризуется семейным анамнезом расстройства и более ранним возрастом начала болезни (до 25 лет) [91, 159]. Кроме того, тревога и страх чаще встречаются при депрессии в рамках БАР, тогда как при рекуррентной депрессии в большей мере отмечаются печаль, бессонница, когнитивные и соматические жалобы [17, 174]. В то же время более поздние сравнительные исследования показали высокую частоту тоскливого аффекта в структуре депрессии при БАР [172]. Биполярное аффективное расстройство можно заподозрить при развитии у женщин тяжёлой послеродовой депрессии [79, 184, 213].

Депрессия в рамках БАР имеет тенденцию к более быстрому развитию симптоматики, бóльшую частоту (примерно вдвое выше) и меньшую длительность [115], по сравнению с таковой при РДР [89, 94, 121, 136, 175]. Депрессия при БАР характеризуется более выраженной сезонностью, чем униполярная депрессия, при этом депрессивные эпизоды чаще развиваются в зимнее время [213]. Для биполярного расстройства характерны и более выраженные суточные колебания состояния с ухудшением в утренние часы, в том числе и ранняя утренняя бессонница [167]. Наконец, потенциально полезным маркёром БАР может считаться слабый ответ депрессивной симптоматики на монотерапию антидепрессантами [75].

Частое развитие при депрессии в рамках БАР психотических симптомов определяет также необходимость ее дифференциальной диагностики с приступом шизофрении и шизоаффективного расстройства. Реже проявления депрессивной фазы БАР приходится дифференцировать с расстройствами личности, злоупотреблением психотропными веществами и аффективными нарушениями вследствие соматических или неврологических причин.

Депрессия в рамках БАР клинически часто имеет в своей структуре черты смешанного аффекта, т.е. включает отдельные элементы маниакального/гипоманиакального состояния [2, 3, 31, 209]. Однако, несмотря на это, при отсутствии в анамнезе пациента очерченного маниакального или

гипоманиакального эпизода дифференциальная диагностика нозологической принадлежности депрессии к БАР или рекуррентному депрессивному расстройству может представлять существенные трудности [14, 158, 159].

1.3. Современные подходы к терапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве.

Трудности диагностики депрессии при БАР нередко приводят к необоснованным или неадекватным назначениям [22, 76], что зачастую влечёт за собой утяжеление течения и ухудшение прогноза заболевания в целом [27]. В связи с этим купирование текущей депрессивной фазы в рамках БАР должно проводиться с учётом влияния актуальной терапии на последующее течение самого заболевания. Отсрочка назначения адекватного лечения может увеличить риск суицида и нарушения психосоциальной адаптации, а также приводит к уменьшению эффективности дальнейшей поддерживающей терапии стабилизаторами настроения, в частности, препаратами солей лития [27, 104, 120, 188, 189].

При этом терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве может представлять существенные трудности. На настоящий момент нет единого представления о тактике лечения депрессивных состояний именно в рамках БАР.

Например, согласно рекомендациям Британской ассоциации психофармакологов, терапию депрессии в рамках БАР следует с самого начала проводить комбинацией антидепрессантов из группы СИОЗС и противоманиакальных препаратов (литий, вальпроаты, атипичные антипсихотики), независимо от тяжести состояния [122]. Эксперты Американской ассоциации психиатров считают литий и ламотриджин препаратами первой линии для лечения лёгких и умеренных депрессий в рамках БАР, тогда как дополнительное назначение антидепрессантов рекомендуют только при депрессиях тяжёлой степени [102, 103].

Канадские рекомендации [216] в отношении лечения депрессии при БАР I типа сходны с первыми двумя. При депрессии в рамках БАР II типа авторы рекомендуют делать выбор в пользу монотерапии кветиапином, высокая эффективность и хорошая переносимость которого подтверждена многими исследованиями [82, 200, 216]. При его неэффективности рекомендуется переход на нормотимики, в т.ч. в комбинации с СИОЗС и бупропионом. Монотерапия антидепрессантами рассматривается экспертами ISBD и CANMAT как возможный вариант лечения для небольшой группы пациентов с редкими гипоманиями, у которых отсутствуют указания на инверсию фазы на фоне терапии антидепрессантами в анамнезе, а в семье не было случаев БАР I типа [101, 216].

В проекте Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению биполярного аффективного расстройства у взрослых, подготовленном специалистами Российского общества психиатров [15, 25], нет указаний на существенные различия в терапии депрессий при БАР I и II типа. Терапией первой линии при лёгких и умеренных депрессиях авторы считают нормотимики и кветиапин, при депрессиях тяжёлой степени рекомендуют присоединение антидепрессанта, предпочтительно из группы СИОЗС. При депрессиях с психотическими симптомами оправдано дополнительное назначение атипичных антипсихотиков с первых дней терапии.

1.3.1. Применение нормотимиков при лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве.

На современном этапе развития психофармакотерапии для лечения депрессии в рамках БАР большинством клинических руководств и рекомендаций в качестве препаратов первого выбора предлагается использовать нормотимики. Эта группа включает в себя четыре основных препарата с доказанным нормотимическим действием: литий, вальпроаты, карбамазепин и ламотриджин [13, 19, 20].

Долгие годы среди нормотимиков лидирующие позиции занимали соли лития. Некоторые современные руководства по терапии депрессии в рамках БАР рекомендуют литий как первый препарат, с которого следует начинать лечение аффективной фазы любой полярности [41]. Однако в последних крупных рандомизированных контролируемых исследованиях литий в дозировке 600 мг/сут. не показал заметных преимуществ по сравнению с плацебо при лечении депрессии при БАР I [217, 219]. Кроме того, применение лития сопряжено с довольно большим количеством побочных эффектов и требует регулярного контроля концентрации препарата в крови [112]. Тем не менее, предполагается, что литий обладает специфической антисуицидальной активностью [43, 67, 204].

Исследования эффективности вальпроатов при лечении депрессий в рамках БАР весьма немногочисленны, а результаты их противоречивы. В последних рандомизированных контролируемых исследованиях вальпроаты показали своё превосходство над плацебо в плане купирования симптомов депрессии при БАР [8, 77, 114]. В то же время в 2-х слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включавших пациентов с БАР как I, так и II типа, не было обнаружено разницы в отношении редукции депрессивной симптоматики между монотерапией вальпроатами и плацебо [151, 187, 190]. Антидепрессивная эффективность вальпроатов при БАР представляется не такой высокой, как антиманиакальная [124, 145, 156, 157, 160]. Тем не менее, вальпроаты имеют более благоприятный, по сравнению с солями лития, профиль побочных эффектов и лучше переносятся больными [8, 207]. Эти данные подтвердили результаты более раннего открытого исследования, показавшего высокую эффективность препарата у больных БАР II, особенно у пациентов, ранее не получавших психофармакотерапию [214].

Предполагается, что вальпроаты могут быть более эффективны в отношении депрессивной симптоматики у больных с быстроциклическим течением или с БАР II типа, по сравнению с БАР I типа [140].

Имеются данные об эффективности ламотриджина при депрессии в рамках БАР I типа в дозах 50-200 мг/сут. [83]. Эти данные подтвердились и в более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с депрессией в рамках БАР I и II типа [80], при этом пациенты с БАР I отвечали на препарат более выраженной редукцией депрессивной симптоматики, по сравнению с БАР II. Ламотриджин показал высокую эффективность в отношении депрессии в рамках БАР у больных, недостаточно отвечавших на монотерапию литием [206]. Отмечается, что клинически эффект ламотриджина в первую очередь связан с коррекцией психомоторной заторможенности и депрессивных когнитивных симптомов, тогда как влияние на сон, аппетит, тревогу и отсутствие сил было менее выраженным [37, 38, 165].

Антидепрессивное действие карбамазепина, по данным различных авторов, проявляется в меньшей степени, чем антиманиакальное. В нескольких небольших двойных слепых исследованиях карбамазепин продемонстрировал превосходство над плацебо при лечении депрессии в рамках БАР [68, 169, 177], в то же время отмечается, что его антидепрессивный эффект достигался лишь в 30-50 % случаев. По данным Мосолова С. Н. [23], карбамазепин оказывает выраженный антидепрессивный эффект или эффект, определяемый как клиническое выздоровление, примерно у трети биполярных больных.

Эффективность топирамата [162] и габапентина [107, 220], по результатам немногочисленных исследований, оказалась относительно скромной.

Было показано, что неэффективность одного нормотимика вовсе не означает, что вся группа препаратов окажется неэффективной [19, 20, 37, 38, 39, 180]. Так, больные, которые не отвечали на терапию карбамазепином, давали хороший терапевтический ответ на вальпроат. Усиление эффекта можно получить при комбинации антиконвульсантов (вальпроата или карбамазепина) с литием [218].

1.3.2. Применение нейролептиков при лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве.

Для купирования маниакальных состояний, а также для поддерживающей терапии биполярного расстройства активно используются современные атипичные антипсихотики (в первую очередь кветиапин и оланзапин). Эти препараты обладают достаточно выраженным антипсихотическим и антиманиакальным эффектами и показывают хорошую переносимость у биполярных больных, в отличие от традиционных нейролептиков [42, 109, 110]. В последние годы проводится довольно большое количество исследований эффективности атипичных антипсихотиков и для купирования депрессии в рамках БАР [105, 135, 215].

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность монотерапии оланзапином (10 мг/сут.) и его комбинации с флуоксетином у больных с депрессией при БАР I типа [171, 202]. Наилучшие показатели продемонстрировала комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином, которая оказалась достоверно более эффективной, чем монотерапия оланзапином. В более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эти данные подтвердились [57]. Было замечено, что предиктором положительного терапевтического ответа на монотерапию оланзапином у больных БАР I является преимущественно тоскливый аффект в структуре депрессивного эпизода [201].

В отличие от БАР I, при БАР II преимущество отдаётся кветиапину, который показал достаточно высокую эффективность как в качестве монотерапии [35, 82, 85, 86], так и в составе комплексной терапии [90, 95], а также хорошо переносился биполярными больными [35, 82, 212]. В нескольких исследованиях была показана примерно одинаково высокая эффективность монотерапии кветиапином в отношении депрессивной симптоматики как при БАР I, так и при БАР II [161, 200, 219]. Авторы обращают внимание на крайне низкий риск развития инверсии аффекта при применении кветиапина.

Полученные за последнее время данные позволили включить монотерапию кветиапином во многие клинические рекомендации в качестве терапии первой линии при депрессии в рамках БАР [129, 216].

Антидепрессивный эффект монотерапии другими атипичными антипсихотиками: рисперидоном [163, 195], клозапином [197], арипипразолом [199], зипразидоном [176] – остался недоказанным, однако, есть данные об их эффективности в сочетании с антидепрессантами [97, 182].

1.3.3. Применение антидепрессантов при лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве.

Если при терапии рекуррентного депрессивного расстройства необходимость использования антидепрессантов не подвергается сомнению, то необходимость и безопасность их применения у больных БАР остаётся одним из наиболее дискуссионных вопросов [52, 53, 111, 119].

При терапии депрессии в рамках БАР всегда необходимо учитывать риск возможной инверсии аффекта, т.е. развития маниакального состояния на фоне приёма препаратов, в первую очередь трициклических антидепрессантов (ТЦА) и необратимых ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) [173]. Широкое, клинически неправомерное применение антидепрессантов является, по мнению многих авторов, одной из причин лекарственного патоморфоза биполярного аффективного расстройства, в том числе увеличения количества случаев быстроциклического и континуального течения БАР (до 25-40% от общего числа больных) [55, 118, 144, 210, 211].

Е. Краепелин считал континуальное течение БАР редким явлением [142, 143], однако, по современным данным, его частота оценивается до 26.5% случаев [93, 96, 108, 149]. В более позднем эпидемиологическом исследовании, проведенном Фондом Стэнли, эта цифра достигает 40% [179, 196]. Женщины более уязвимы в отношении формирования быстроциклического течения заболевания [152, 203]. Быстроциклическая форма БАР протекает тяжелее, по

сравнению с обычной, и ассоциирована с более высокой частотой госпитализаций и повышенным риском злоупотребления психоактивными веществами [69, 87, 155, 205, 208]. Во многих исследованиях отмечается, что частота последующих обострений, а значит, и общий прогноз заболевания зависит в первую очередь от количества перенесенных фаз [14, 23, 32, 55, 58, 93, 117]. В связи с этим следует по возможности избегать повторного применения тех препаратов, при использовании которых в предшествующих депрессивных эпизодах возникала инверсия фазы. Показано также, что вне зависимости от типа антидепрессанта, комбинация его с нормотимиком достоверно снижает риск развития инверсии аффекта [78].

Кроме того, несмотря на довольно многочисленные данные об эффективности антидепрессантов у больных БАР, исследователи полагают, что не всегда возможно чёткое разграничение эффекта препарата и спонтанного улучшения состояния пациента вследствие окончания аффективной фазы [186].

Трициклические антидепрессанты применяются в клинической практике более 50 лет, благодаря чему имеются обширные сведения об их эффективности и переносимости. Показано, что риск инверсии фазы при лечении ТЦА значительно выше, чем при лечении СИОЗС (11% против 3.2%). При этом различия в антидепрессивной эффективности ТЦА и других антидепрессантов не достигают статистической значимости [121]. По другим данным, риск инверсии фазы при лечении депрессии в рамках БАР с применением ТЦА отмечается в 11-38% [181] и даже в 31-74% [121]. Показано, что частота инверсий имеет дозозависимый характер и повышается с увеличением применяемых доз.

По данным литературы, риск развития инверсии аффекта при терапии антидепрессантами нового поколения значительно ниже, по сравнению с ТЦА [116], однако, стоит отметить, что в большинстве современных исследований оценивается эффективность и риск инверсии аффекта при использовании препаратов из группы СИОЗС и бупропиона [168, 173, 191], тогда как многие

новые антидепрессанты и возможности их применения при лечении депрессии в рамках БАР остаются без внимания.

Например, мета-анализ данных по пароксетину показал, что частота инверсии фазы составляет 2-3% [166], по сравнению с 11% для ТЦА. Сходные данные получены для всей группы СИОЗС, по сравнению с ТЦА [166]. Среди препаратов данной группы флуоксетин вызывает инверсию фазы несколько чаще, что, по-видимому, связано с длительным периодом полувыведения его активного метаболита норфлуоксетина (7-10 дней). В связи с этим препарат нежелательно применять в тех случаях, когда есть сведения о развитии индуцированной антидепрессантами мании/гипомании в анамнезе [54].

В проспективном двойном слепом исследовании бупропион и дезипрамин при добавлении их к базовой терапии нормотимиками оказались одинаково эффективными. При этом инверсия фазы наблюдалась у 5 из 10 пациентов в группе дезипрамина и только у 1 из 9 пациентов, получавших бупропион [186, 191]. В сравнительном исследовании бупропиона, сертралина и венлафаксина, применявшихся на фоне терапии нормотимиками, у пациентов с депрессией в рамках БАР как I, так и II типа, эффективность терапии во всех группах оказалась примерно одинаковой [178]. При этом инверсия фазы значительно чаще отмечалась у пациентов, получавших венлафаксин.

В другом открытом исследовании, включавшем пациентов с депрессией при БАР II типа, венлафаксин в виде монотерапии оказался более эффективным, чем монотерапия литием [56]. В этом исследовании не выявлялось увеличения частоты инверсии фазы при применении венлафаксина.

Имеются указания на то, что степень риска инверсии фазы определяется не только действием того или иного антидепрессанта, но и типом БАР. Так, при БАР I типа ее частота при лечении ТЦА достигает 70%, тогда как при БАР II типа – лишь 5-10% [7]. Отмечается, что риск инверсии аффекта может быть сопоставим с плацебо в тех случаях, когда антидепрессанты используются в комбинации с препаратами нормотимического действия [192, 193].

В отдельных исследованиях также показано, что даже современные антидепрессанты – СИОЗС – могут сами вызывать, а также усиливать экстрапирамидные эффекты нейролептиков при комбинированной терапии депрессии как через фармакодинамические, так и через фармакокинетические взаимодействия [170]. В связи с этим появление антидепрессанта мелатонинергического действия агомелатина, напрямую практически не затрагивающего обмен моноаминов и обладающего минимальным спектром побочных действий [18], открыло новые перспективы преодоления негативных последствий комбинированной терапии в отношении депрессивных состояний при БАР. Кроме того, механизм действия агомелатина, обеспечивающий восстановление нарушенных суточных ритмов, в большей степени проявляющихся у биполярных пациентов, может представлять определённую перспективу в плане его реализации в терапии депрессии в рамках БАР.

В исследовании, проведённом Тювиной Н.А. и Смирновой В.Н. [30], сравнивалась эффективность агомелатина в суточной дозе 25-50 мг в отношении депрессивной симптоматики при БАР и при рекуррентной депрессии. Отчётливое и равномерное улучшение состояния у пациентов обеих групп регистрировалось с первой недели терапии, достигая максимума на четвёртой неделе, после чего наблюдалась тенденция к относительной стабилизации психического состояния вплоть до конца исследования. Респондеры появлялись уже на второй неделе терапии, но их было достоверно больше в группе больных БАР (34.8% против 9.1%). К концу терапии практически полной ремиссии достигали 65.2% пациентов с БАР и 54.5% пациентов с РДР. На протяжении всего исследования сохранялось достоверное различие между группами в пользу БАР. Также обращает на себя внимание хорошая переносимость агомелатина и практическое отсутствие инверсии аффекта. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о высокой эффективности агомелатина не только при рекуррентной депрессии, но и у

пациентов с БАР, что обеспечивается, по всей видимости, синергетическим влиянием препарата на моноаминовую и мелатониновую системы.

Сходные данные были получены в собственном исследовании Мосоловым С.Н., Костюковой Е.Г. и соавт. [24]. В российском многоцентровом исследовании «Хронос» также была показана высокая эффективность монотерапии агомелатином в отношении депрессивной симптоматики у биполярных больных [11, 12]. Кроме того, авторы подчёркивают особое свойство препарата: будучи антидепрессантом с хронобиотическими свойствами, он улучшает функцию сна за счет благоприятного непосредственного влияния на механизмы регуляции сна, а не вследствие седативного эффекта, как это свойственно многим другим антидепрессантам.

Имеются данные о высокой эффективности агомелатина в сочетании с атипичными антипсихотиками [21] и нормотимиками [29, 100]. Стоит отметить, что, несмотря на распространённую тенденцию – не использовать антидепрессанты у биполярных больных после выхода из депрессии, комбинация агомелатина с антиконвульсантами зарекомендовала себя как средство не только купирующей, но и поддерживающей терапии при БАР [29]. Все исследователи также указывают на исключительно благоприятный профиль побочных действий и хорошую переносимость препарата как в качестве монотерапии [11, 12, 24, 30], так и в составе комплексной терапии [21, 29].

Антохин Е.Ю., Харина Е.А. [9] применяли агомелатин у больных БАР II типа. Помимо высокой эффективности в отношении депрессивной симптоматики, авторы отметили также анксиолитическое и нормотимическое действие препарата у пациентов с нестабильностью суточной динамики аффекта, что предположительно связано с ресинхронизирующим действием агомелатина.

Литературные данные, включая многочисленные исследования последних лет, свидетельствуют об отсутствии согласованности как в оценке

границ БАР, особенностей клиники, течения заболевания, так и терапевтических подходов к купированию депрессивных эпизодов. Противоречивость результатов исследований по применению препаратов различных групп и их сочетаний подтверждает актуальность проблемы. Несмотря на снижение интереса к антидепрессантам как к средствам купирования депрессии при биполярном расстройстве, многочисленные исследования с применением для терапии депрессии атипичных антипсихотиков и антиконвульсантов не показали значимых результатов. В связи с появлением новых поколений антидепрессантов, не провоцирующих инверсию аффекта и обладающих хорошей переносимостью, снова встаёт вопрос о возможности их использования при депрессии в рамках БАР как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения.

ГЛАВА 2. Клинический материал и методы исследования

Исследование проводилось в амбулаторных и стационарных условиях психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2013 по 2015 гг..

2.1. Критерии включения и невключения больных в исследование.

Для выполнения поставленных в исследовании задач необходимо было разделить биполярных больных на группы в соответствии с клиническими вариантами заболевания. Несмотря на то, что современная концепция расстройств биполярного спектра предполагает существование до 9-ти типов (вместе с подтипами) БАР, с практической точки зрения наиболее важно выделение БАР I и II типа.

Ввиду фактического отсутствия в МКБ-10 деления биполярного аффективного расстройства на клинические варианты для выполнения поставленных в исследовании задач их дифференциальная диагностика проводилась в соответствии с критериями БАР I и БАР II по DSM-V.

Так, биполярное аффективное расстройство I типа диагностировалось в случаях, когда пациент в течение жизни переносил хотя бы один развернутый маниакальный эпизод (в соответствии с диагностическими критериями мании); при этом перенесенное состояние не могло объясняться злоупотреблением ПАВ, органической патологией или расстройством шизофренического спектра.

Диагноз биполярного аффективного расстройства II типа выставлялся пациентам, перенесшим хотя бы один эпизод гипомании и хотя бы один большой депрессивный эпизод (в соответствии с диагностическими критериями гипомании и большой депрессии), сопровождавшиеся нарушением их социальной адаптации; при этом перенесенные состояния также не могли

объясняться злоупотреблением ПАВ, органической патологией или расстройством шизофренического спектра.

Таким образом, *критериями включения* больных в исследование являлись:

1. наличие текущего депрессивного эпизода в рамках биполярного аффективного расстройства I (F31.3-5 по МКБ-10, 296.51-54 по DSM-V) и II типа (F31.81 по МКБ-10, 296.89 по DSM-V) (исследуемые группы) и рекуррентного депрессивного расстройства (F33.0-3 по МКБ-10) (группа сравнения на первом этапе исследования);
2. наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании;
3. возраст больных от 18 до 65 лет;
4. как мужской, так и женский пол;
5. отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

Критериями невключения больных в исследование были:

1. депрессивное состояние в рамках других нозологий (депрессии при шизофрении, органические и соматогенные депрессии, реактивные депрессивные состояния);
2. нежелание или неспособность пациента подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
3. несоответствие указанным возрастным границам;
4. беременность, кормление грудью;
5. тяжелая декомпенсированная соматическая патология на момент проведения исследования.

2.2. Основные методы исследования.

На момент включения в исследование, а также в динамике на фоне психофармакотерапии состояние больных оценивалось традиционным клинико-психопатологическим методом. Для удобства оценки динамики

психического состояния пациентов и объективизации полученных данных в исследовании использовались также стандартизированные психометрические шкалы: шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) и шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), включающая 2 субшкалы – оценки тяжести заболевания (CGI-Severity, CGI-S) и улучшения состояния (CGI-Improvement, CGI-I).

Для сбора клинического материала была разработана специальная регистрационная карта обследования, в которую включались все данные, необходимые для выполнения задач исследования. Заполненная карта содержала следующую информацию о больных:

1. социально-демографические показатели: пол, возраст, уровень образования, трудовой и семейный статус;
2. диагноз в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-V;
3. анамнез жизни: наследственность, перенесенные заболевания, детский анамнез, образование и трудовая деятельность, семейные условия;
4. анамнез заболевания: возраст манифестации, провоцирующие факторы дебюта и/или обострений (при их наличии), симптоматика, длительность обострений, наличие, длительность и качество ремиссий, сведения о проводимой ранее психофармакотерапии (наименования препаратов, эффективность и переносимость лечения);
5. психический, соматический и неврологический статусы пациента до начала лечения;
6. данные лабораторного и инструментального обследования пациента, заключения врачей-специалистов (при наличии);
7. психофармакотерапия, которую пациент получал во время исследования (препараты, суточные дозы и режим приема, переносимость, наличие/отсутствие побочных реакций);

8. клиническая и психометрическая оценка состояния пациента в начале исследования и в динамике на фоне психофармакотерапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics.

Характеристики групп отображались методами описательной статистики. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей (доля, выраженная в %). Количественные признаки описывались с помощью показателей среднего значения и среднеквадратичного стандартного отклонения.

Для оценки статистической значимости различий между группами применялись следующие статистические методы: p -уровень; t -критерий для независимых выборок; критерий Манна-Уитни (сравнение количественных показателей в двух независимых группах); метод Краскела-Уоллиса (количественные показатели трех и более независимых групп); критерий хи-квадрат Пирсона, при малом объеме выборки – точный двусторонний критерий Фишера (сравнение качественных показателей).

Уровень достоверности при использовании большинства статистических методов был принят как достаточный при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

2.3. Дизайн исследования.

В соответствии с указанными критериями включения было отобрано 100 депрессивных больных женского (46 чел.) и мужского (54 чел.) пола, среди них с биполярным аффективным расстройством I типа (БАР I) – 25 чел. (17 мужчин и 8 женщин), с биполярным аффективным расстройством II типа (БАР II) – 37 чел. (25 мужчин и 12 женщин), с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР, группа сравнения) – 38 чел. (12 мужчин и 26 женщин), соответственно.

На первом этапе исследования изучались сравнительные социально-демографические характеристики и клинико-психопатологические особенности исследуемых групп.

На втором этапе исследования проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности (в отношении развития инверсии аффекта) различных схем психофармакотерапии депрессий при БАР I и БАР II. Поскольку большинство пациентов за время исследования перенесли не один эпизод депрессии и соответствующее количество раз обращались за медицинской помощью (амбулаторной или стационарной), всего за указанный период наблюдения было пролечено и проанализировано 212 клинических случаев, т.е. депрессивных эпизодов у больных БАР, из них 74 – при БАР I и 138 – при БАР II.

Для лечения депрессий у включенных в исследование биполярных больных использовались различные психотропные средства и их сочетания (по усмотрению лечащего врача). Пациенты распределялись по группам в соответствии с назначенными им психофармакопрепаратами (таблица 1).

Таблица 1. Схемы купирующей психофармакотерапии депрессий, применявшиеся в исследовании.

В группе БАР I	В группе БАР II
Антидепрессант + нормотимик (АД+НТ)	Монотерапия антидепрессантом (АД)
Нормотимик + нейролептик (НТ+НЛ)	Монотерапия нейролептиком (НЛ)
Антидепрессант + нормотимик + нейролептик (АД+НТ+НЛ)	Антидепрессант + нормотимик (АД+НТ)
-	Антидепрессант + нейролептик (АД+НЛ)

Таким образом, среди больных БАР I было выделено 3 группы: получавшие комбинацию антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ), либо комбинацию нормотимика и нейролептика (НТ+НЛ), либо комбинацию антидепрессанта, нормотимика и нейролептика (АД+НТ+НЛ).

Пациенты с БАР II, в свою очередь, были разделены на 4 группы: получавшие либо монотерапию антидепрессантом (АД), либо монотерапию нейролептиком (НЛ), либо комбинацию антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ), либо комбинацию антидепрессанта и нейролептика (АД+НЛ).

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах нормотимики-антиконвульсанты, атипичные нейролептики, антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН), мелатонинергический антидепрессант агомелатин и тетрациклический антидепрессант мirtазапин (**таблица 2**). В группе, получавшей монотерапию нейролептиком, у всех больных использовался только кветиапин / кветиапин XR.

Таблица 2. Лекарственные препараты и дозы, применявшиеся в исследовании.

Нормотимики	Нейролептики
Вальпроат натрия 300-1200 мг/сут. Ламотриджин 50-200 мг/сут. Карбамазепин 200-400 мг/сут.	Кветиапин 150-500 мг/сут. Кветиапин XR 200-400 мг/сут. Оланзапин 5-15 мг/сут. Арипипразол 5-15 мг/сут.
Антидепрессанты	
СИОЗС	ИОЗСиН
Пароксетин 20-40 мг/сут. Флуоксетин 20-40 мг/сут. Флувоксамин 100-200 мг/сут. Сертралин 100-150 мг/сут. Циталопрам 10-20 мг/сут. Эсциталопрам 10-20 мг/сут.	Венлафаксин 75-225 мг/сут. Дулоксетин 60-120 мг/сут.
Мелатонинергические	НаССА (тетрациклические)
Агомелатин 25-50 мг/сут.	Миртазапин 30-60 мг/сут.

План исследования предполагал фоновую оценку состояния больных до начала психофармакотерапии и 4 осмотра в динамике в процессе лечения: на 7-й, 14-й, 28-й и 56-й дни терапии (**таблица 3**).

Таблица 3. План осмотров больных на протяжении исследования.

Исследование	Фон	Психофармакотерапия				
	0-й день	7-й день	14-й день	28-й день	56-й день	
Регистрационная карта	+					
Клинико-психопатологическое обследование	+	+	+	+	+	
MADRS	+	+	+	+	+	
CGI-S	+	+	+	+	+	
CGI-I		+	+	+	+	

2.4. Общая характеристика обследованных.

Общая социально-демографическая характеристика выборки представлена в **таблице 4**.

Таблица 4. Общая социально-демографическая характеристика выборки.

Показатель	БАР I (n=25)	БАР II (n=37)	РДР (n=38)
Половой состав*:			
мужчины (%)	17 (68.0%)	25 (67.6%)	12 (31.6%)
женщины (%)	8 (32.0%)	12 (32.4%)	26 (68.4%)
Средний возраст больных на момент включения в исследование (M±m), годы**	37.2±2.6	42.5±2.3	46.2±1.7
Уровень образования***:			
среднее (%)	6 (24.0%)	4 (10.8%)	2 (5.2%)
среднее специальное (%)	9 (36.0%)	5 (13.5%)	9 (23.7%)
неоконченное высшее (%)	5 (20.0%)	10 (27.0%)	3 (7.9%)
высшее (%)	5 (20.0%)	18 (48.7%)	24 (63.2%)

Профессиональная занятость****:			
работают или учатся (%)	9 (36.0%)	23 (62.2%)	25 (65.8%)
не работают (%)	11 (44.0%)	3 (8.1%)	2 (5.3%)
пенсионеры (%)	2 (8.0%)	8 (21.6%)	11 (28.9%)
на инвалидности (%)	3 (12.0%)	3 (8.1%)	0 (0.0%)
Семейный статус*****:			
состоят в браке (%)	6 (24.0%)	21 (56.8%)	27 (71.1%)
не состоят в браке (%)	17 (68.0%)	12 (32.4%)	6 (15.8%)
разведенные (%)	2 (8.0%)	3 (8.1%)	2 (5.2%)
вдовцы/вдовы (%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	3 (7.9%)

*p=0.005 **p=0.026 ***p<0.001 ****p=0.039 *****p<0.001

Группы были неоднородны по половому составу: среди биполярных больных обоих типов преобладали мужчины (в группе БАР I – 68.0%, в группе БАР II – 67.6%, по сравнению с 31.6% в группе РДР), тогда как в группе РДР было достоверно больше женщин (32.0%, 32.4% и 68.4%, соответственно; p=0.005).

Возраст пациентов, страдающих БАР, на момент включения в исследование был достоверно ниже, чем в группе РДР (37.2 ± 2.6 , 42.5 ± 2.3 и 46.2 ± 1.7 лет, соответственно, p=0.026).

В группе БАР I пациентов, имевших полное высшее образование, было достоверно меньше, чем в 2-х других группах (20.0%, 48.7%, 63.2%, соответственно; p<0.001). Напротив, пациентов, получивших только среднее образование в общеобразовательной школе, больше всего было в группе БАР I (24.0%, 10.8%, 5.2%, соответственно; p=0.029).

Лишь чуть более 1/3 больных с БАР I были заняты профессионально, тогда как в группах БАР II и РДР этот показатель был почти вдвое выше (36.0%, 62.2% и 65.8%, соответственно; p=0.039). Среди биполярных больных также были случаи установления инвалидности по психическому заболеванию (12.0% в группе БАР I и 8.1% в группе БАР II), тогда как в группе РДР пациентов, имевших инвалидность, не было.

Уровень адаптации в семейной сфере также различался: в группе БАР I в браке состояло менее 1/4 больных, тогда как в группе БАР II – 56.8%, а в группе РДР этот показатель превышал 70.0%.

Таким образом, обращает на себя внимание более низкий уровень социальной адаптации биполярных больных, особенно при БАР I типа, по сравнению с пациентами, страдающими РДР, как в профессиональной, так и в семейной сфере.

ГЛАВА 3. Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве

Сравнительное исследование больных, страдающих БАР I, БАР II и РДР, выявило ряд существенных различий по разным показателям как социально-демографической характеристики пациентов изученных групп, так и клинической картины заболевания. Основная социально-демографическая характеристика выборки и ее различия между группами уже были представлены в предыдущей главе.

Средний возраст начала заболевания (**таблица 5**) у больных БАР I был достоверно ниже, по сравнению с больными рекуррентной депрессией (19.5 ± 0.7 и 37.9 ± 1.6 лет, соответственно). Обострения у биполярных больных происходили достоверно чаще, чем у пациентов с РДР (среднее число перенесенных эпизодов – 11.2 ± 1.6 и 3.9 ± 0.4 , соответственно), при этом 28.0% (7 человек) больных БАР I имели тенденцию к формированию континуального течения заболевания, показывая короткие и/или нестойкие ремиссии или практически безремиссионное течение. Депрессии были менее продолжительными в группе БАР I, по сравнению с группой РДР (3.5 ± 0.8 и 5.5 ± 1.3 месяцев, соответственно), однако, эти различия не достигали границ статистической значимости ($p=0.508$). Группа больных БАР II по всем указанным критериям демонстрировала средние показатели между группами БАР I и РДР (средний возраст начала заболевания - 26.7 ± 1.8 лет, средняя продолжительность депрессии - 4.6 ± 0.9 месяцев, среднее число перенесенных эпизодов - 5.8 ± 0.5 , соответственно).

Таблица 5. Основные показатели течения заболевания.

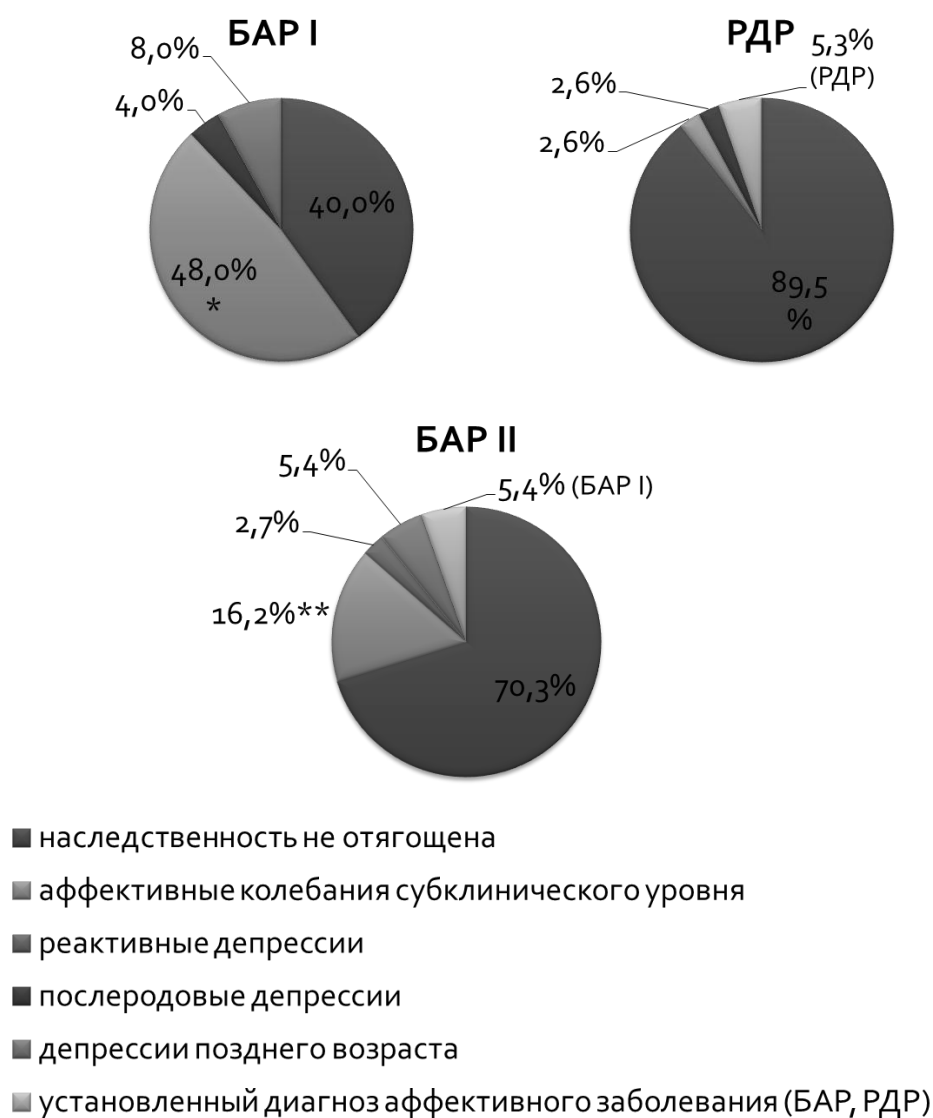
Показатель	БАР I (n=25)	БАР II (n=37)	РДР (n=38)
Средний возраст больных к началу заболевания ($M \pm m$), годы*	19.5 ± 0.7	26.7 ± 1.8	37.9 ± 1.6

Средняя продолжительность депрессии (M±m), месяцы	3.5±0.8	4.6±0.9	5.5±1.3
Число перенесенных эпизодов**	11.2±1.6	5.8±0.5	3.9±0.4

*p<0.001 **p<0.001

Наследственность больных БАР I достоверно чаще была отягощена аффективной патологией (**рисунок 1**), по сравнению с 2-мя другими группами пациентов (60.0, 29.7 и 10.5%, соответственно; p<0.001).

Рисунок 1. Наследственная отягощенность аффективными расстройствами.



*p=0.001 **p=0.044

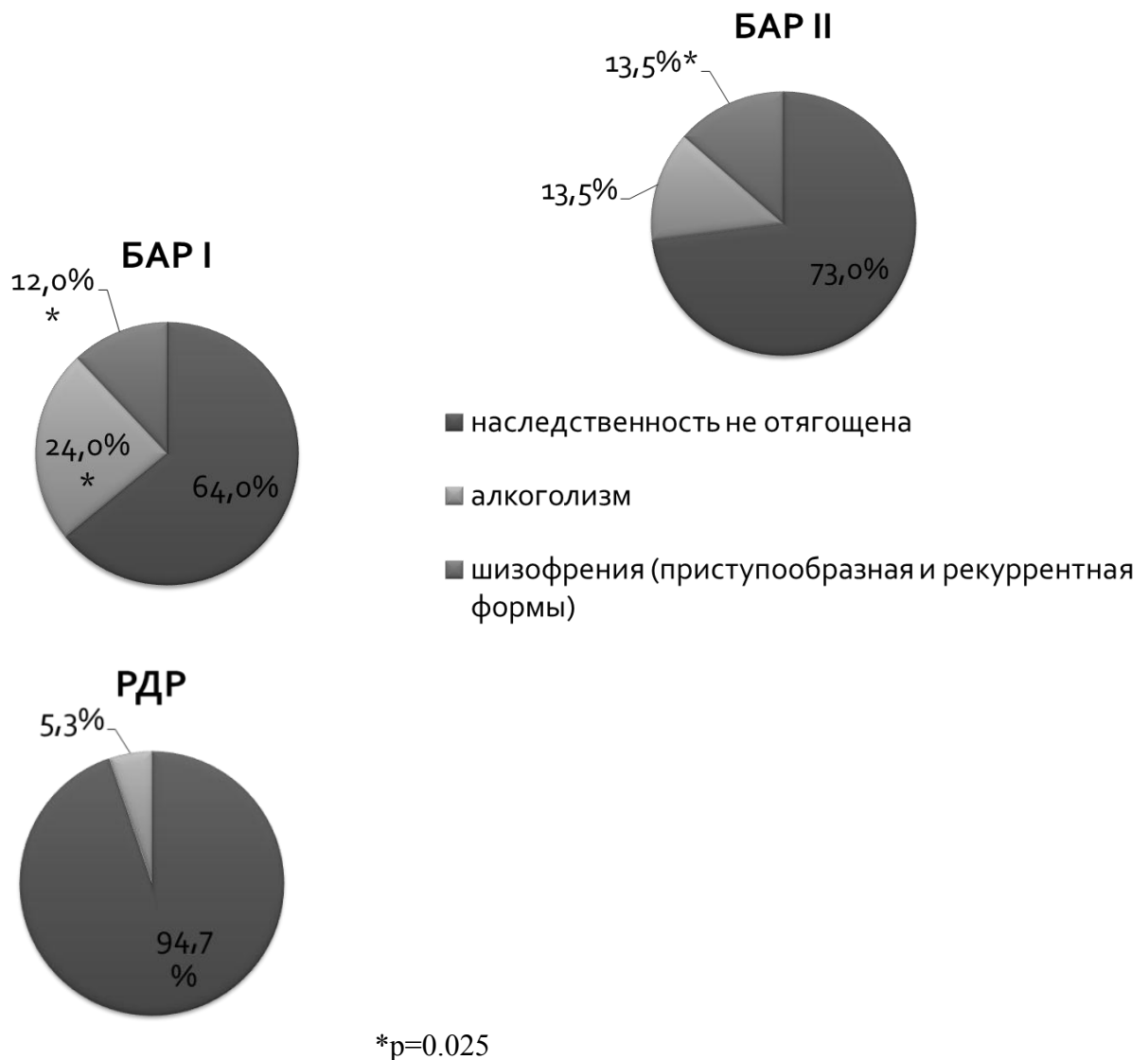
У родственников включенных в исследование больных отмечались различные виды аффективных нарушений. Частота их встречаемости оценивалась по отдельности.

Так, среди родственников испытуемых были выявлены: аффективные колебания субклинического уровня, отчетливо прослеживавшиеся на протяжении всей их жизни, но не приводившие к выраженной дезадаптации и не требовавшие обращения за медицинской помощью (в том числе в рамках личностных акцентуаций), реактивные депрессии, послеродовые депрессии, депрессии позднего возраста, а также установленные диагнозы аффективных заболеваний (БАР или РДР); при этом у 5.4% больных в группе БАР II наследственность была отягощена биполярным расстройством I типа, а у 5.3% больных в группе РДР – рекуррентной депрессией.

Обращает на себя внимание, что почти у половины больных БАР I отмечалась наследственная отягощенность именно за счет мягких субклинических форм расстройств настроения, что достоверно превосходило аналогичный показатель в 2-х других группах (48.0, 16.2 и 2.6%, соответственно; $p=0.001$).

Среди других психических заболеваний наследственность включенных в исследование пациентов была отягощена также шизофренией и алкоголизмом (**рисунк 2**). Наследственная отягощенность шизофренией достоверно чаще отмечалась у биполярных больных (у 12.0% в группе БАР I и 13.5 % в группе БАР II). В группе РДР случаев шизофрении у родственников больных зарегистрировано не было. Примечательно, что в семьях включенных в исследование биполярных пациентов обеих групп встречались лишь приступообразная и рекуррентная формы шизофрении, характеризующиеся отчетливой периодичностью клинических проявлений, тогда как непрерывная и вялотекущая формы отсутствовали. Наследственная отягощенность по алкоголизму у биполярных больных также была достоверно выше, чем в группе РДР (24.0%, 13.5% и 5.3%, соответственно; $p=0.025$).

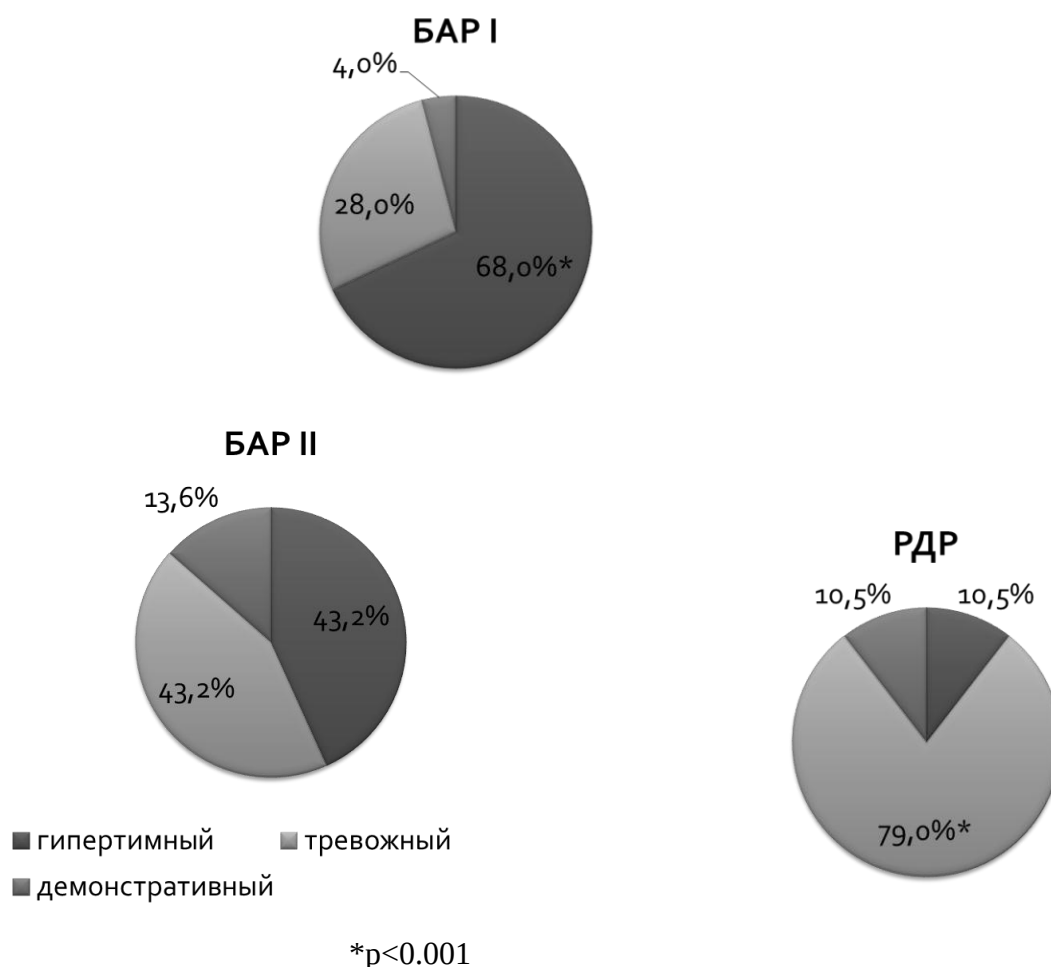
Рисунок 2. Наследственная отягощенность другими психическими расстройствами.



В структуре преморбидных личностных особенностей (**рисунок 3**) у обследованных пациентов из всех 3-х групп встречались гипертимные, тревожные и демонстративные черты. При этом в группе БАР I достоверно преобладал гипертимный преморбид (68.0 % больных соответствующей выборки), тогда как в группе РДР – тревожный (79.0% больных соответствующей выборки), $p < 0.001$. В группе БАР II гипертимные и тревожные преморбидные личностные черты встречались с одинаковой частотой (по 43.2%, соответственно). Пациенты с демонстративным

преморбидом во всех 3-х группах встречались наиболее редко (4.0%, 13.6% и 10.5%, соответственно).

Рисунок 3. Распределение больных по преморбидным личностным особенностям.



Исследование коморбидности аффективных расстройств с соматической патологией показало, что для биполярных больных в целом характерен более низкий уровень заболеваний внутренних органов, по сравнению с пациентами, страдающими РДР (**таблица 6**). При этом у рекуррентных больных наиболее часто выявлялись заболевания половой сферы ($p=0.023$), желудочно-кишечного тракта ($p=0.037$) и сердечно-сосудистой системы ($p=0.038$). В группе испытуемых с БАР I достоверно чаще встречались лишь обменные заболевания (28.0, 10.8 и 2.6%, соответственно; $p=0.010$). Пациенты с БАР II типа

демонстрировали средние показатели коморбидности с различными соматическими заболеваниями, по сравнению с 2-мя другими группами.

Таблица 6. Коморбидность с соматической патологией.

Заболевания	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Сердечно-сосудистые заболевания	3 (12.0%)	8 (21.6%)	15 (39.5%)*
Обменные заболевания	7 (28.0%)**	4 (10.8%)	1 (2.6%)
Заболевания органов ЖКТ	2 (8.0%)	8 (21.6%)	13 (34.2%)*
Заболевания лёгких	3 (12.0%)	2 (5.4%)	2 (5.3%)
Неврологические заболевания	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)
Заболевания половой сферы	2 (8.0%)	4 (10.8%)	14 (36.8%)*
Кожные заболевания	0 (0.0%)	1 (2.7%)	2 (5.3%)

*p=0.038

**p=0.010

***0.037

****p=0.023

Сердечно-сосудистая патология среди обследованных больных была представлена гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (в том числе перенесенными острыми инфарктами миокарда), врожденными сердечными пороками. Обменные заболевания включали ожирение различной степени, метаболический синдром. Среди заболеваний органов ЖКТ встречались хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический холецистит, хронический панкреатит, гепатит, желчнокаменная болезнь, псевдомембранозный колит, дивертикулез кишечника, синдром раздраженной кишки. Заболевания лёгких были представлены бронхиальной астмой, ХОБЛ, а также частыми ОРВИ и пневмониями. Неврологические заболевания включали мигрень, ВСД,

вертебро-базиллярную недостаточность, невралгию тройничного нерва. Среди заболеваний половой сферы встречались хронический простатит и эректильная дисфункция у мужчин; дисфункция яичников, миома матки, хронический аднексит, эндометриоз, бесплодие, привычное невынашивание беременности, частые внематочные беременности, тяжёлый или ранний климакс у женщин. Кожные заболевания были представлены псориазом, нейродермитом, аллергическими кожными высыпаниями.

Исследование коморбидности со злоупотреблением ПАВ (таблица 7) выявило, что биполярные больные были более склонны к злоупотреблению алкоголем (32.0, 24.3 и 15.8%, соответственно; $p=0.003$) и наркотиками (24.0, 0.0 и 5.3%, соответственно; $p=0.003$), по сравнению с больными рекуррентной депрессией.

Таблица 7. Коморбидность со злоупотреблением ПАВ.

ПАВ	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Алкоголь	8 (32.0%)*	9 (24.3%)*	6 (15.8%)
Наркотики + алкоголь	6 (24.0%)*	0 (0.0%)	2 (5.3%)

* $p=0.003$

Исследование сезонности обострений заболевания показало, что у подавляющего большинства пациентов ухудшение состояния практически каждый раз происходило в то или иное время года (таблица 8). При этом было выявлено 2 основных варианта сезонности обострений: в исследуемой выборке они происходили в осенне-весеннее время («межсезонье»), а также в зимний период («темное» время года). При этом ухудшения состояния при БАР I чаще случались в зимнее время – такой вариант сезонности отмечался у 68.0% соответствующей выборки, тогда как для больных РДР была более характерна «классическая» осенне-весенняя сезонность обострений – 81.6% соответствующей выборки, $p<0.001$. Группа больных БАР II занимала по этому

показателю промежуточное положение между БАР I и РДР, демонстрируя примерно одинаковую частоту обоих вариантов сезонности ухудшений состояния. Лишь у 5.3% больных РДР не было выявлено отчетливых закономерностей в плане времени обострений на протяжении болезни.

Таблица 8. Сезонность обострений.

Наиболее частое время обострения	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Ухудшение обычно в осенне-весеннее время («межсезонье»)	8 (32.0%)	21 (56.8%)	31 (81.6%)*
Ухудшение обычно в осенне-зимнее время («темное» время года)	17 (68.0%)*	16 (43.2%)	5 (13.1%)
Отсутствие отчетливой сезонности	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)

Исследование суточной динамики состояния пациентов (**таблица 9**) показало, что в целом во всех 3-х группах большинство испытуемых отмечало ухудшение самочувствия в утренние часы, однако, доля больных с «типичной» суточной динамикой состояния в группе БАР II была несколько ниже, по сравнению с 2-мя другими группами (84.0, 62.2 и 86.8%, соответственно; $p=0.037$). Соответственно, атипичные колебания настроения с ухудшением состояния к вечеру, а также отсутствие отчетливых колебаний настроения в течение дня в группе БАР II регистрировались достоверно чаще, чем в 2-х других группах (по 18.9% больных, соответственно, $p=0.037$).

Таблица 9. Суточные колебания настроения.

Суточные колебания настроения	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Ухудшение в утренние часы	21 (84.0%)	23 (62.2%)*	33 (86.8%)

Ухудшение в вечерние часы	4 (16.0%)	7 (18.9%)	2 (5.3%)
Отсутствие заметных различий в настроении в течение дня	0 (0.0%)	7 (18.9%)	3 (7.9%)

*p=0.037

В структуре депрессивного состояния у пациентов во всех 3-х группах регистрировались тоскливый, тревожный и апатический типы аффекта (**рисунк 4**). В целом во всех исследуемых группах преобладал тревожный аффект, однако, в группе пациентов с БАР II тревога отмечалась относительно чаще, чем в 2-х других группах (56.0, 75.5 и 52.6%, соответственно), хотя эти различия не достигали границ статистической достоверности (p=0.065). Тоскливое настроение достоверно чаще регистрировалось среди испытуемых из группы РДР (12.0, 10.8 и 39.5%, соответственно; p=0.003). Жалобы на апатию были более характерны для биполярных больных I типа (32.0, 13.5 и 7.9%, соответственно; p=0.030).

Рисунок 4. Ведущий тип аффекта в структуре депрессии.



Частота основных симптомов депрессии у обследованных пациентов представлена в **таблице 10**. При БАР I, по сравнению с 2-мя другими группами,

достоверно чаще отмечалось снижение интересов (100.0, 81.1 и 73.7%, соответственно; $p=0.023$). Такие депрессивные симптомы, как ангедония и снижение самооценки, во всех 3-х группах были представлены примерно одинаково. Проявления анестезии чувств были более характерны для больных РДР, однако, эти различия не достигали границ статистической достоверности (48.0%, 45.9% и 68.4%, соответственно; $p=0.106$). Идеи самообвинения (в представленной выборке – сверхценного характера), замедление мышления и отсутствие сил чаще регистрировались у биполярных больных, однако, эти различия также не достигали статистической значимости ($p=0.479$, $p=0.193$ и $p=0.114$, соответственно).

Таблица 10. Основные симптомы депрессии.

Симптом	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Снижение интересов	25 (100.0%)*	30 (81.1%)	28 (73.7%)
Ангедония	21 (84.0%)	28 (75.7%)	28 (73.7%)
Анестезия чувств	12 (48.0%)	17 (45.9%)	26 (68.4%)
Заниженная самооценка и идеи самоуничтожения	20 (80.0%)	27 (73.0%)	29 (76.3%)
Идеи самообвинения	18 (72.0%)	29 (78.4%)	25 (65.8%)
Трудности концентрации внимания, замедление мышления	23 (92.0%)	30 (81.1%)	28 (73.7%)
Отсутствие энергии, сил, постоянное чувство усталости	24 (96.0%)	31 (83.8%)	29 (76.3%)

* $p=0.023$

Нарушения сна у больных, включенных в исследование, были представлены трудностями при засыпании, частыми ночными пробуждениями

с ощущением поверхностности, отсутствия полноценной глубины ночного сна, ранними утренними пробуждениями и гиперсомнией (повышенной сонливостью) (таблица 11). При этом ранние утренние пробуждения достоверно чаще беспокоили пациентов из группы РДР (20.0, 27.0 и 52.6%, соответственно; $p=0.013$), тогда как многие больные БАР I отмечали «атипичные» нарушения сна по типу гиперсомнии (48.0, 8.1 и 7.9%, соответственно; $p<0.001$). Пациенты из группы БАР II были более других склонны жаловаться на трудности при засыпании (40.0, 62.2, 44.7%, соответственно; $p=0.164$) и частые ночные пробуждения (44.0, 64.9, 55.3%, соответственно; $p=0.266$), однако, эти различия между группами не были статистически значимы.

Таблица 11. Нарушения сна.

Виды нарушений сна	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Трудности при засыпании	10 (40.0%)	23 (62.2%)	17 (44.7%)
Частые ночные пробуждения, поверхностный сон	11 (44.0%)	24 (64.9%)	21 (55.3%)
Ранние утренние пробуждения	5 (20.0%)	10 (27.0%)	20 (52.6%)*
Гиперсомния	12 (48.0%)**	3 (8.1%)	3 (7.9%)

* $p=0.013$ ** $p<0.001$

Во всех 3-х группах пациенты были более склонны к снижению аппетита и веса (76.0, 67.6 и 84.2%, соответственно). Среди биполярных больных обеих групп сравнительно чаще, чем при РДР, отмечались «атипичные» проявления в виде усиления аппетита и повышения массы тела (24.0, 32.4 и 15.8%,

соответственно), однако, эти различия не достигали границ статистической достоверности ($p=0.241$).

В отношении изменения либидо различий между группами не было: подавляющее большинство испытуемых из всех 3-х групп отмечали выраженное снижение сексуального влечения (96.0, 91.9 и 94.7%, соответственно).

Суицидальная активность (**таблица 12**), проявляющаяся суицидальными мыслями, намерениями и попытками, у больных из группы БАР I в представленной выборке была очень высока и достоверно превосходила аналогичный показатель в группе рекуррентных больных. Пациенты, страдающие биполярным расстройством II типа, занимали промежуточное положение по данному показателю (76.0, 40.5 и 13.2%, соответственно; $p<0.001$).

Таблица 12. Суицидальная активность.

Суицидальная активность (суицидальные мысли, намерения и попытки)	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Регистрировалась	19 (76.0%)*	15 (40.5%)	5 (13.2%)
Не регистрировалась	6 (24.0%)	22 (59.5%)	33 (86.8%)

* $p<0.001$

Распределение больных по изменениям двигательной активности в структуре депрессивного состояния представлено в **таблице 13**. У биполярных больных I типа регистрировался достоверно более высокий уровень психомоторной заторможенности, по сравнению с 2-мя другими группами пациентов (80.0, 43.2 и 44.7%, соответственно; $p=0.008$). В группах БАР II и РДР, соответственно, нарушение моторики чаще выражалось психомоторным возбуждением.

Таблица 13. Изменение двигательной активности.

Изменение моторики	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Заторможенность	20 (80.0%)*	16 (43.2%)	17 (44.7%)
Возбуждение	5 (20.0%)	21 (56.8%)	21 (55.3%)

*p=0.008

Соматические проявления депрессии (**таблица 14**) в исследуемой выборке были представлены жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы (учащение пульса, колебания артериального давления, неприятные ощущения в области сердца) и желудочно-кишечного тракта (трудности при глотании, тошнота, рвота, изжога, неприятные или болевые ощущения в области желудка или кишечника, запоры/диарея), симптомокомплексом панических атак (развернутых либо «малых»), кожными высыпаниями, а также многочисленными неприятными ощущениями в различных частях тела, сопровождающимися ипохондрической фиксацией пациентов на своем соматическом состоянии.

Таблица 14. Соматические симптомы депрессии.

Соматические жалобы	БАР I, число (%) пациентов	БАР II, число (%) пациентов	РДР, число (%) пациентов
Со стороны сердечно-сосудистой системы	2 (8.0%)	8 (21.6%)	10 (26.3%)
Со стороны ЖКТ	2 (8.0%)	5 (13.5%)	6 (15.8%)
Панические атаки	5 (20.0%)	14 (37.8%)*	4 (10.5%)
Кожные высыпания	0 (0.0%)	1 (2.7%)	2 (5.3%)
Неприятные ощущения в различных частях тела	2 (8.0%)	2 (5.4%)	3 (7.9%)
Отсутствуют	14 (56.0%)	7 (18.9%)	13 (34.2%)

*p=0.013

Для больных БАР I соматические симптомы в структуре депрессии были менее характерны, тогда как при БАР II и РДР пациенты жаловались на физическое неблагополучие сравнительно часто (44.0, 81.1 и 65.8% пациентов, соответственно; $p=0.006$). При этом наиболее часто соматические жалобы были представлены симптомокомплексом панических атак, которые достоверно чаще отмечались у больных БАР II, по сравнению с 2-мя другими группами пациентов (20.0, 37.8 и 10.5%, соответственно; $p=0.013$). Ранее было показано, что именно в этой группе пациентов была особенно высока частота тревожного аффекта в структуре депрессии. Примечательно, что 12-ти пациентам (32.4%) из группы БАР II при первичном обращении к врачу-психиатру был выставлен диагноз «F 41.0 Паническое расстройство [эпизодическая пароксизмальная тревожность]» и лишь впоследствии пересмотрен в пользу БАР. У таких больных панические атаки продолжали случаться в структуре последующих депрессивных эпизодов, однако, уже не являлись ведущей симптоматикой в их психическом статусе. Таким образом, вероятно, симптомокомплекс панических атак может в ряде случаев свидетельствовать о манифестации биполярного расстройства, однако, эта тема требует дальнейшего более тщательного изучения.

Сравнительно часто выявлялись также жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, однако, различия между группами по данному показателю не достигали границ статистической значимости (8.0, 21.6 и 26.3%, соответственно; $p=0.138$).

Таким образом, для биполярного аффективного расстройства, в отличие от рекуррентной депрессии, характерны половая предпочтительность (чаще встречается у мужчин); более ранний возраст начала заболевания; меньшая длительность, но бóльшая частота обострений; более выраженное снижение социальной и семейной адаптации больных; развитие чаще у лиц с гипертимным преморбидом; более частая наследственная отягощенность аффективными расстройствами, шизофренией и алкоголизмом; относительно

невысокая коморбидность с соматическими заболеваниями, но более частое злоупотребление ПАВ; ухудшение состояния чаще в осенне-зимнее время; преобладающий тревожный аффект и выраженное снижение интересов в структуре депрессии; бóльшая частота атипичных нарушений сна, аппетита и веса; высокий уровень суицидальной активности; высокий уровень моторной заторможенности; относительно небольшая включенность соматических жалоб.

Для БАР II типа, в отличие от БАР I типа, характерны более поздний возраст манифестации; меньшая частота, но бóльшая длительность обострений; меньшая склонность к континуальному течению; более высокий уровень социальной адаптации; примерно равная частота встречаемости гипертимного и тревожного преморбида; меньшая наследственная отягощенность аффективной патологией; более низкий уровень коморбидности с обменными заболеваниями и злоупотреблением ПАВ; бóльшая частота «классической» осенне-весенней сезонности обострений; менее выраженные суточные колебания настроения; более высокая частота тревожного аффекта в структуре депрессии; преобладающие нарушения сна по типу трудностей при засыпании и частых пробуждений по ночам; менее высокая суицидальная активность; высокий уровень психомоторного возбуждения и частое развитие панических атак в структуре депрессивного состояния.

ГЛАВА 4. Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве

Изучение эффективности и безопасности различных схем психофармакотерапии депрессий при БАР явилось центральной проблемой настоящего исследования. При всей актуальности этой темы ее изучение осложняется рядом факторов. На территории Российской Федерации в настоящее время действуют стандарты оказания медицинской помощи при депрессивных расстройствах в амбулаторных (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1219н) и стационарных (Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1661н) условиях. При этом действующие документы не предполагают никакого различия в подходах к диагностике и терапии не только БАР I и II типа, но также БАР и рекуррентной депрессии. Препараты, рекомендованные к применению при всех указанных нозологических единицах, одинаковы, включают все существующие группы психофармакологических средств, при этом нет указаний на наиболее предпочтительные их комбинации и терапевтические лекарственные схемы. Проект клинических рекомендаций по лечению биполярного расстройства, подготовленный специалистами Российского общества психиатров, на текущий момент не имеет статуса официального документа, регламентирующего действия врача в тех или иных клинических ситуациях, кроме того, в нем также не закреплены какие бы то ни было различия в терапии депрессий при БАР I и II типа. Опыт зарубежных коллег и разработанные ими клинические рекомендации также во многом противоречат друг другу.

Таким образом, следует признать, что назначение терапии больным с биполярным аффективным расстройством в нашей стране в настоящее время базируется в первую очередь на оценке лечащим врачом клинической картины болезни, главным образом – психического статуса пациента на момент обращения к врачу, а также особенностей течения заболевания в целом.

В предыдущей главе были показаны особенности клинической картины депрессий при биполярном аффективном расстройстве I и II типа и рекуррентном депрессивном расстройстве. Поскольку выявленные различия касались не только РДР и БАР в целом, но также и различных клинических вариантов БАР в частности, на этапе оценки эффективности разных схем психофармакотерапии эти две группы также изучались отдельно друг от друга.

Как уже отмечалось в главе 2, для лечения депрессий у включенных в исследование биполярных больных использовались различные психотропные средства и их сочетания (по усмотрению лечащего врача). Далее пациенты распределялись по группам в соответствии с назначенными им психофармакопрепаратами. Оценка психического состояния пациентов проводилась при поступлении в стационар или обращении за амбулаторной помощью (фоновая оценка до начала лечения) и далее в динамике на фоне психофармакотерапии с применением клинико-психопатологического метода и психометрических шкал.

Для лечения включенных в исследование пациентов применялись преимущественно современные препараты, обладающие высокой доказанной эффективностью и благоприятным профилем переносимости, в том числе меньшим риском развития инверсии аффекта (по данным литературы). Так, в качестве антидепрессантов использовались препараты из групп СИОЗС, ИОЗСиН, антидепрессант мелатонинергического действия агомелатин и тетрациклический антидепрессант миртазапин. Нормотимики назначались из группы антиконвульсантов: препараты вальпроата натрия, ламотриджин, карбамазепин. Среди нейролептиков выбор делался в пользу современных атипичных антипсихотических средств – кветиапина / кветиапина XR, оланзапина, арипипразола.

В итоге среди больных БАР I было выделено 3 группы: получавшие комбинацию антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ), либо комбинацию нормотимика и нейролептика (НТ+НЛ), либо комбинацию антидепрессанта,

нормотимика и нейролептика (АД+НТ+НЛ). Пациенты с БАР II, в свою очередь, были разделены на 4 группы: получавшие либо монотерапию антидепрессантом (АД), либо монотерапию нейролептиком (НЛ), либо комбинацию антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ), либо комбинацию антидепрессанта и нейролептика (АД+НЛ).

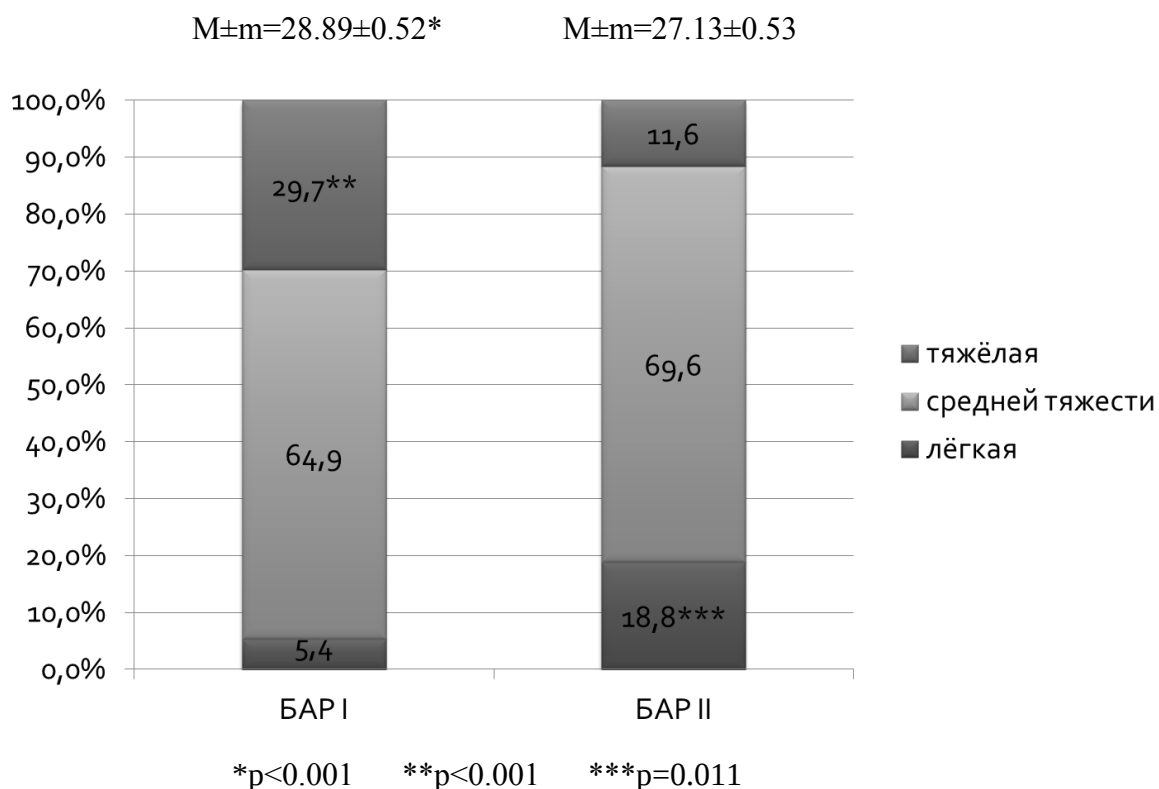
Таким образом, в группе БАР I все пациенты получали в комплексной купирующей терапии депрессии нормотимик. В этой группе, как правило, другие препараты (антидепрессанты, нейролептики) назначались в дополнение к текущей нормотимической терапии, которую пациент уже получал в рамках поддерживающего лечения до обострения заболевания. Среди нормотимиков в группе БАР I преобладало назначение препаратов вальпроата натрия (73.0% пациентов), достоверно меньшее число пациентов получали ламотриджин (16.2%) или карбамазепин (10.8%), $p < 0.001$. В качестве антидепрессантов использовались преимущественно препараты из групп СИОЗС и ИОЗСиН (по 37.8% всех пациентов группы и по 45.2% пациентов, получавших в схеме антидепрессант). Достоверно меньшее число пациентов принимали агомелатин (5.4% и 6.4%, соответственно) и миртазапин (2.7% и 3.2%, соответственно), $p < 0.001$. Среди нейролептиков в подавляющем большинстве случаев использовался кветиапин / кветиапин XR (37.8% всех пациентов группы и 82.3% пациентов, получавших в схеме нейролептик). Значительно реже применялись оланзапин (5.4% и 11.8%, соответственно) и арипипразол (2.7% и 5.9%, соответственно), $p < 0.001$.

У пациентов с БАР II среди антидепрессантов по частоте назначения достоверно лидировали препараты из группы СИОЗС: их получало 33.3% от общего числа больных в группе и 41.8% больных, в схему терапии которых входил антидепрессант, $p = 0.007$. Реже назначались ИОЗСиН (20.3% и 25.5%, соответственно), агомелатин (14.5% и 18.2%, соответственно) и миртазапин (11.6% и 14.5%, соответственно). В группе пациентов, получавших монотерапию антидепрессантом, соотношение было несколько иным: СИОЗС

получали 45.5%, ИОЗСиН – 9.1%, агомелатин – 24.2%, мirtазапин – 21.2% больных, соответственно. Таким образом, антидепрессанты «двойного действия» (ИОЗСиН) достоверно реже ($p=0.008$) назначались в качестве монотерапии, по сравнению с терапией комплексной, главным образом – в комбинации с нормотимиком. Это соотносится с данными литературы о более высоком риске развития инверсии аффекта при применении препаратов этой группы, по сравнению с другими современными антидепрессантами. В отношении остальных антидепрессантов достоверной разницы в частоте назначения в качестве монотерапии или в комбинации с другими психофармакологическими средствами не было. Среди нормотимиков у больных с БАР II одинаково часто использовались вальпроат натрия и ламотриджин (по 5.8% всех пациентов группы и по 44.4% пациентов, получавших в схеме нормотимик), реже назначался карбамазепин (1.4% и 11.2%, соответственно), $p=0.028$. Из нейролептиков у абсолютного большинства больных применялся кветиапин / кветиапин XR (37.7% всех пациентов группы и 96.2% пациентов, получавших в схеме нейролептик). Значительно реже выбор делался в пользу оланзапина и арипипразола (по 0.7% и по 1.9%, соответственно), $p<0.001$. В группе, получавшей монотерапию нейролептиком, у всех больных применялся только кветиапин / кветиапин XR.

Исходный средний балл MADRS у пациентов в группе БАР I был достоверно выше, чем в группе БАР II (28.89 ± 0.52 и 27.13 ± 0.53 балла, соответственно; $p<0.001$). Распределение больных по степени тяжести депрессии к началу исследования (**рисунок 5**): в группе БАР I – 29.7% - с депрессией тяжелой, 64.9% - средней, 5.4% - легкой степени тяжести; в группе БАР II - 11.6% - с депрессией тяжелой, 69.6% - средней, 18.8% - легкой степени тяжести. Таким образом, частота депрессий умеренной тяжести была примерно одинаковой в обеих группах, тяжелые депрессии достоверно чаще регистрировались среди больных БАР I ($p<0.001$), тогда как легкие – среди больных БАР II ($p=0.011$).

Рисунок 5. Распределение больных по степени тяжести депрессии к началу исследования.

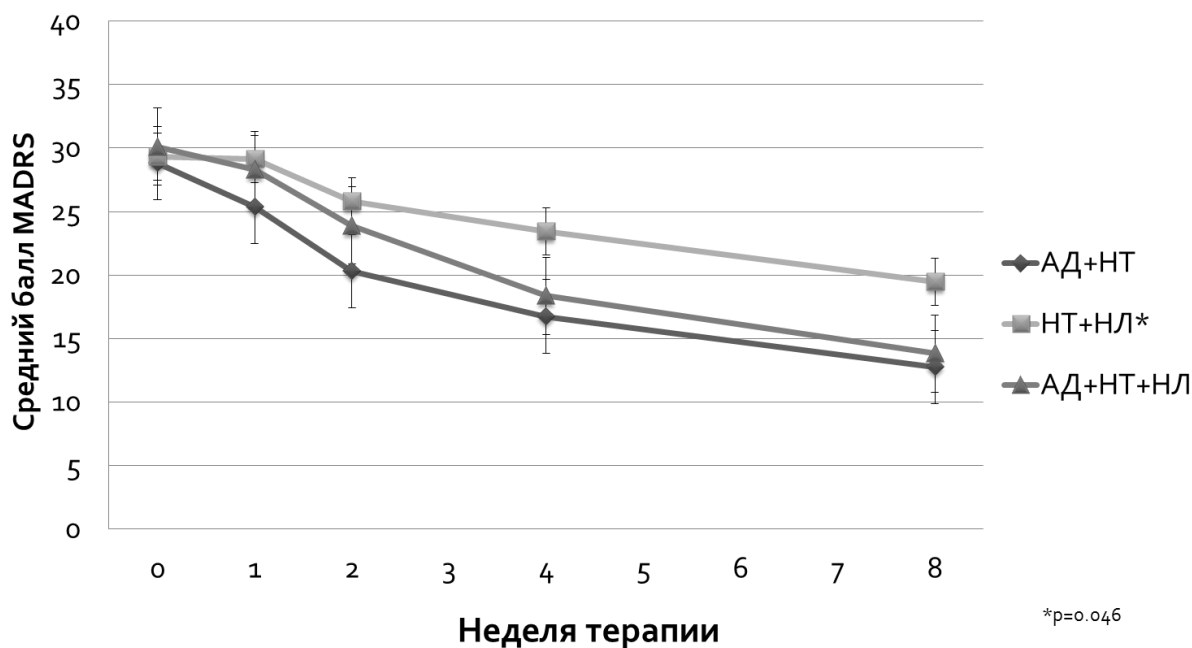


4.1. Оценка эффективности различных схем психофармакотерапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве I типа.

На **рисунке 6** представлена динамика среднего балла по шкале MADRS у больных БАР I, находившихся на различных схемах психофармакотерапии. Исходный средний балл по MADRS в группах, получавших разное лечение, статистически значимо не различался (28.80 ± 0.61 , 29.31 ± 0.52 и 30.09 ± 0.86 балла, соответственно; $p=0.467$). Отставание по эффективности схемы, не включавшей антидепрессант, выявлялось уже с конца 1-й недели терапии, становясь статистически значимым в конце 4-й недели и сохраняясь до конца исследования ($p=0.046$). Средний балл по MADRS за 8 недель наблюдения снизился в группе, получавшей комбинацию антидепрессанта с нормотимиком, до 12.75 ± 1.19 баллов, в группе, получавшей комбинацию нормотимика с нейролептиком, - до 19.45 ± 2.81 баллов, в группе, получавшей 3 препарата

(антидепрессант+нормотимик+нейролептик), - до 13.82 ± 1.51 баллов. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 55.73%, 33.64% и 54.07%, соответственно.

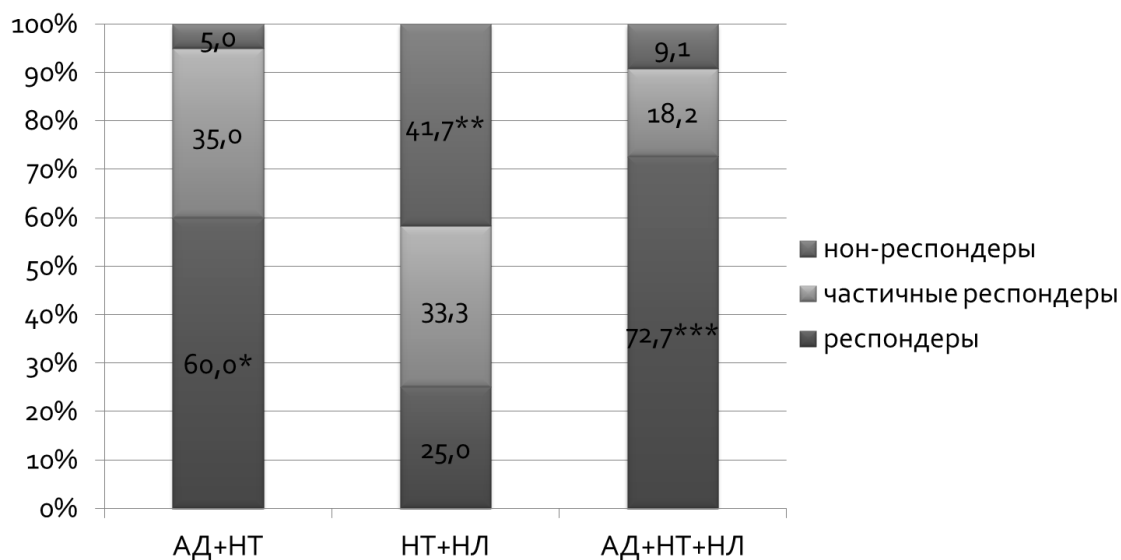
Рисунок 6. Динамика среднего балла по шкале MADRS у больных БАР I, получавших различные схемы психофармакотерапии.



Число респондеров (снижение балла по шкале MADRS на 50% и более от исходного балла) было достоверно выше среди пациентов, получавших антидепрессант: 60.0% на схеме АД+НТ и 72.7% на схеме АД+НТ+НЛ, по сравнению с 25.0% на схеме НТ+НЛ ($p=0.035$ и $p=0.008$, соответственно) (рисунок 7). Если принять во внимание также частичных респондеров (редукция симптоматики на 25-50% от исходного балла по MADRS), число больных, ответивших на терапию, включавшую антидепрессант, превышало 90.0% (95.0% на схеме АД+НТ и 90.9% на схеме АД+НТ+НЛ). При этом среди пациентов, не получавших антидепрессант, число нон-респондеров (редукция симптоматики менее чем на 25% от исходного балла по MADRS) статистически

значимо превышало таковое в двух других группах (5.0%, 41.7% и 9.1%, соответственно, $p=0.001$).

Рисунок 7. Распределение больных в группе БАР I по ответу на психофармакотерапию.

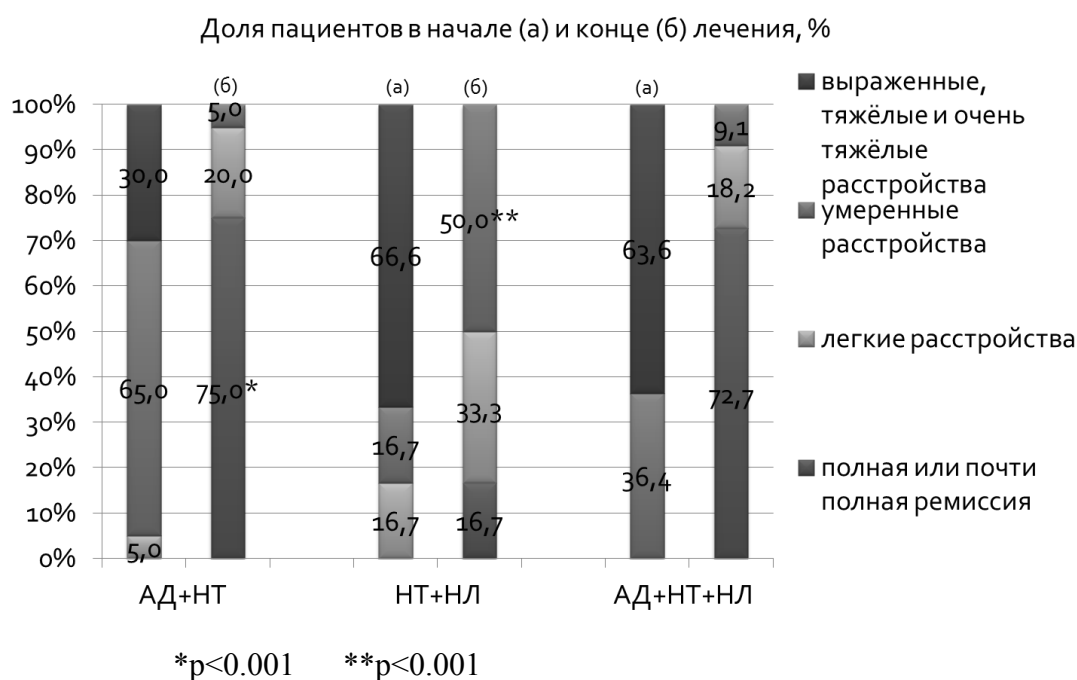


* $p=0.035$ ** $p=0.001$ *** $p=0.008$

Эти результаты подтверждаются также динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. К концу терапии ни в одной из групп не было зарегистрировано тяжелых депрессий (**рисунок 8**). В группе, получавшей комбинацию антидепрессанта и нормотимика, процент депрессий умеренной тяжести сократился с 65.0 до 5.0%; в группе, получавшей схему из 3-х препаратов, - с 36.4 до 9.1%. В группе, не получавшей антидепрессант, спустя 8 недель наблюдения состояние половины (50.0%) больных всё ещё определялось как депрессия средней степени тяжести; это значение достоверно превышало частоту среднетяжелых депрессий к концу исследования в 2-х других группах (5.0% на схеме АД+НТ и 9.1% на схеме АД+НТ+НЛ), $p<0.001$. К завершению периода наблюдения в состоянии полной или почти полной ремиссии (по баллу по шкале CGI-S) находилось 75.0% больных, получавших схему АД+НТ, 16.7% - схему НТ+НЛ и 72.7% - схему АД+НТ+НЛ. Таким

образом, доля пациентов, находившихся в полной или почти полной ремиссии к концу исследования, была достоверно выше в группах больных, в схему терапии которых входил антидепрессант ($p<0.001$).

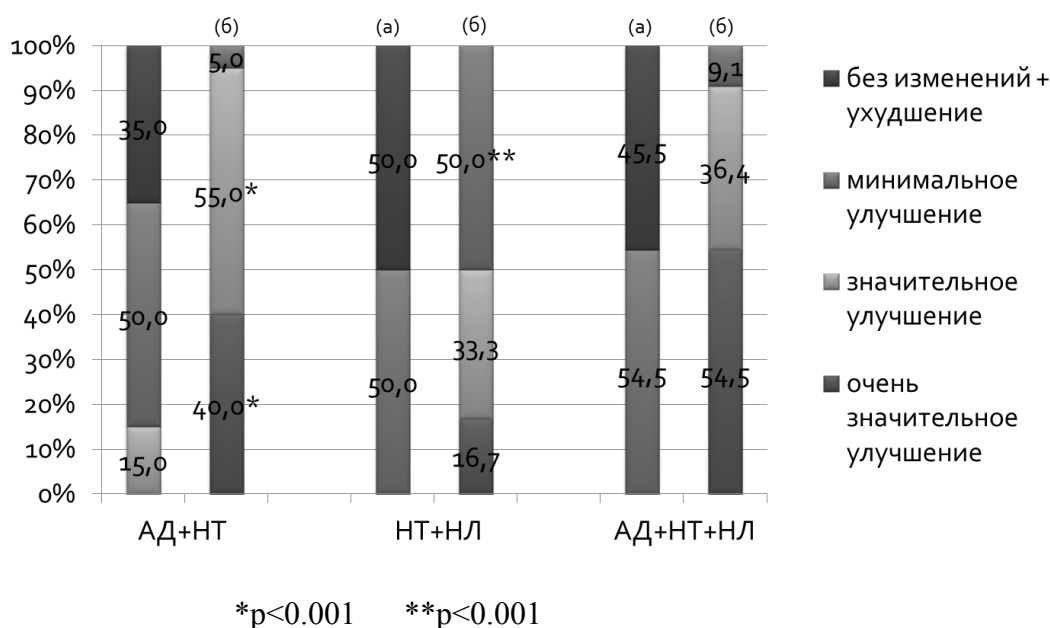
Рисунок 8. Распределение больных в группе БАР I по показателям шкалы CGI-S в начале (а) и конце (б) лечения.



Динамика балла по шкале CGI-I на протяжении исследования в группе больных с биполярным расстройством I типа представлена на **рисунке 9**. Анализ полученных данных показывает, что среди пациентов, принимавших в составе лекарственной схемы антидепрессанты, уже в начале 2-й недели терапии регистрировались случаи значительного улучшения состояния, по сравнению с исходным. К концу исследования ни в одной из групп не было отмечено случаев ухудшения состояния или отсутствия хотя бы минимальных положительных изменений на фоне терапии. Тем не менее, показатели динамики состояния к концу периода наблюдения в группах, получавших разные лекарственные схемы, различались. К окончанию исследования состояние подавляющего большинства пациентов, получавших антидепрессанты, характеризовалось значительным и очень значительным

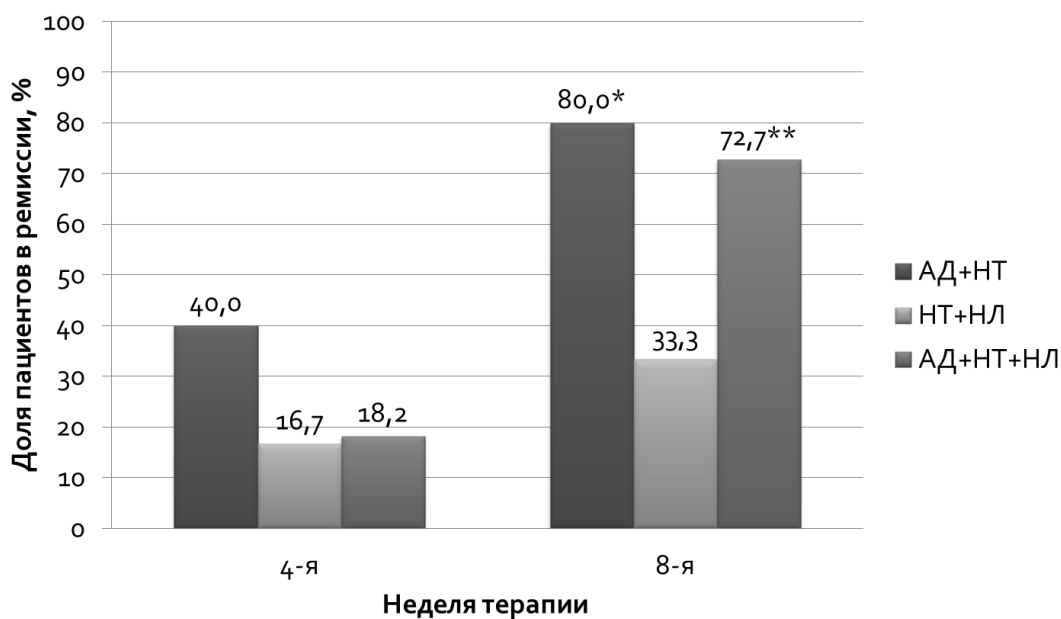
улучшением. Так, в группе АД+НТ этот показатель составил 95.0%, а в группе АД+НТ+НЛ - 90.9%, что статистически достоверно превосходило аналогичный показатель в 50.0% в группе НТ+НЛ; $p<0.001$.

Рисунок 9. Распределение больных в группе БАР I по показателям шкалы CGI-I в начале 2-й недели (а) и конце лечения (б).



Процент пациентов с биполярным расстройством I типа, вышедших в ремиссию (по значению балла по шкале MADRS) к концу 4-й и 8-й недель терапии, представлен на **рисунке 10**. На 4-й неделе лечения выход из депрессии был зафиксирован у 40.0% пациентов в группе АД+НТ, 16.7% в группе НТ+НЛ и 18.2% в группе АД+НТ+НЛ. Таким образом, комбинация антидепрессанта и нормотимика демонстрировала некоторое преимущество в плане скорости развития антидепрессивного эффекта, хотя это различие не достигало границ статистической достоверности ($p=0.110$). К концу исследования выход из депрессии наблюдался, соответственно, уже у 80.0%, 33.3% и 72.7% пациентов с БАР I; при этом выявлялось достоверное различие в пользу схем психофармакотерапии, включавших антидепрессант ($p=0.002$ и $p=0.028$, соответственно).

Рисунок 10. Распределение пациентов в ремиссии в группе БАР I (по баллу MADRS).



* $p=0.002$ ** $p=0.028$

Таким образом, включение в схему купирующей психофармакотерапии антидепрессанта ускоряет выход из депрессии у больных БАР I типа и в целом значительно повышает эффективность антидепрессивной терапии у данной группы больных. В зависимости от клинической картины депрессии возможно сочетание антидепрессанта с нормотимиком либо с нормотимиком и нейролептиком.

Представляем клиническую иллюстрацию биполярного аффективного расстройства I типа.

Клиническая иллюстрация 1.

Больной **Я.**, 48 лет. Специалист в области связи; работающий.

Анамнез (со слов больного, его матери и супруги и по данным медицинской документации): Бабка по материнской линии перенесла инволюционный психоз. Бабка по отцовской линии с юности страдала колебаниями настроения от слегка приподнятого до резко сниженного длительностью до нескольких недель; во время депрессий также беспокоили панические приступы; у психиатра регулярно не наблюдалась, постоянной

терапии не принимала. Отец больного был специалистом по связи, доктором технических наук; по характеру был мягким, добрым, принимал основное участие в воспитании сына; с юности страдал язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, умер в 2001 г. в возрасте 74-х лет от рака желудка. Матери больного 77 лет, работала специалистом по связи, в настоящее время на пенсии; по характеру властная, эмоционально холодная, отстранённая; страдает гипотиреозом, перенесла послеродовую депрессию. Сводная сестра больного (по отцу) старше его на 7 лет; страдает паническим расстройством. Беременность у матери в возрасте 29-ти лет, протекала нормально. Роды преждевременные, на сроке 33 недели, без осложнений. Больной в детстве рос и развивался соответственно возрасту. По характеру был активным, общительным, деятельным, однако, временами без видимых причин становился робким, застенчивым, неуверенным в себе, трусливым. Посещал детский сад, в детском коллективе адаптировался нормально. В 7 лет пошел в школу, учился на «отлично». В целом легко сходилась со сверстниками, был активным, общительным, занимался общественной работой, однако, периодами без видимых причин становился стеснительным, избегал общения, мог пропустить 1-2 дня школьных занятий из-за того, что никого не хотелось видеть, после этого состояние самостоятельно улучшалось. В 14 лет в компании сверстников впервые попробовал алкоголь. Поначалу действие алкоголя не нравилось, но продолжал выпивать в компании друзей, чтобы не отличаться от остальных. Затем «втянулся», выпивал почти ежедневно «для веселья». При этом продолжал учиться на «отлично», школу окончил со всеми «пятёрками» в аттестате. После окончания школы по настоянию родителей поступил в Институт связи. В этот период без видимых причин снизилось настроение, больной ощущал упадок сил, ничего не мог делать, много лежал, плохо спал. Стал напиваться, «чтобы забыться». Пропускал занятия в институте, ни с кем не хотел общаться. Иногда появлялись суицидальные мысли, представлял, как мог бы себя убить, однако, действий аутоагрессивного характера не предпринимал. За медицинской помощью не обращался, состояние самостоятельно улучшилось примерно через 4 месяца. Успешно окончил институт, после чего в 1988 г. (больному 22 года) поступил в аспирантуру. В этот период отмечал ухудшение концентрации внимания и памяти, не видел смысла в обучении в аспирантуре, считал себя никчёмным, ничего из себя не представляющим в научном плане, с трудом заставлял себя ходить на занятия, тем не менее, успешно окончил аспирантуру и получил учёную степень кандидата технических наук (1991 г., больному 25 лет). В этот период настроение спонтанно улучшилось. Больной устроился работать в частную фирму, успешно справлялся со своими обязанностями, начал встречаться с девушкой, занялся спортом. Рассказывает, что в это время все давалось легко, «мог горы свернуть», не ощущал

усталости, спал по 5 часов в сутки, но чувствовал себя бодрым и отдохнувшим. Весной 1992 г. (больному 26 лет) на фоне тяжело протекавшего розового лишая у больного возник приступ удушья. Сильно перепугался, боялся умереть от нехватки воздуха. С тех пор снова снизилось настроение, стало беспокоить постоянное внутреннее напряжение, учащённое сердцебиение, головные боли и боли в области сердца, боялся умереть от острой сердечной недостаточности. Перестал употреблять алкоголь, т.к. опасался, что он может усугубить ситуацию с физическим здоровьем. В течение дня постоянно испытывал тревогу, в особенно тяжёлые моменты буквально не мог усидеть на месте, метался по комнате. Обследовался у врачей различных специальностей. Был направлен на стационарное лечение в ПБ №15, где находился в течение 5-ти месяцев. Терапия подбиралась в течение длительного времени, использовались различные схемы лечения. Состояние изменилось в лучшую сторону после назначения людиомила в/в капельно №10. Был выписан с улучшением без дальнейших рекомендаций, и спустя 2 недели после выписки состояние вновь ухудшилось. С диагнозом «Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной депрессии» был госпитализирован в НЦПЗ, где также пробыл 5 месяцев. В связи с неэффективностью медикаментозного лечения прошёл 13 сеансов электросудорожной терапии, после чего состояние значительно улучшилось: заметно повысилось настроение, уменьшилась тревога. В течение года после курса ЭСТ беспокоило ухудшение памяти, испытывал трудности при запоминании новой информации, однако, настроение оставалось более или менее стабильным. После выписки продолжал находиться под амбулаторным наблюдением врача из НЦПЗ. С 1992 по 1998 гг. (больному 25-31 год) в связи с периодически возникавшими жалобами на тревогу и плохое настроение принимал хлорпромазин 150 мг/сут., тиоридазин 100 мг/сут., феназепам 1.5 мг/сут.. Несмотря на регулярный приём психофармакотерапии, настроение было стойко сниженным, был вялым, сонливым, заторможенным. При периодическом добавлении к схеме терапии миансерина 45 мг/сут. состояние несколько улучшалось. В 1993 г. устроился на новую работу, где работает по настоящее время в должности ведущего специалиста. Работу не пропускал, однако, работал «на автомате», интереса ни к чему не испытывал. Осенью 1998 г. (больному 32 года) самостоятельно отменил все психофармакопрепараты. На этом фоне состояние резко изменилось: повысилось настроение, ощутил небывалый прилив сил. Спал около 3-х часов в сутки, при этом чувствовал себя бодрым и отдохнувшим. На работе шутил, брался за множество дел, но не доводил их до конца, за что получал замечания от руководства. Регулярно ходил в тренажёрный зал, занимался гимнастикой, обучался пользованию компьютером. В то же время стал более раздражительным, нетерпеливым, поругался со многими друзьями и

коллегами, возобновил приём алкоголя, пил в течение нескольких месяцев. Спустя 3 месяца состояние вновь без видимых причин сменилось депрессией с преимущественно тоскливым аффектом. Был госпитализирован в Клинику неврозов им. Соловьёва с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной депрессии», куда далее в состоянии депрессии стационарировался ежегодно до 2005 г.. Получал лечение пароксетином 20 мг/сут., рисперидоном до 10 мг/сут., ламотриджином до 200 мг/сут.. со значительным положительным эффектом. За время наблюдения в Клинике неврозов был назначен на должность начальника отдела, было несколько длительных романов с женщинами. Вплоть до 2012 г. состояние в целом оставалось стабильным, настроение периодически ухудшалось, однако, это не требовало стационарной медицинской помощи, небольшие коррекции лечения в ходе амбулаторного наблюдения помогали справиться с состоянием. В конце 2012 г. без видимых причин снова резко снизилось настроение, появилась тревога, постоянно ощущал упадок сил, с трудом заставлял себя заниматься даже несложной работой. После непродолжительной прогулки сильно уставал, старался вернуться домой и лечь в кровать. Пытался читать, но не мог сосредоточить внимание на тексте. Утром просыпался в плохом настроении, лучше становилось после обеда. В голову постоянно лезли мысли о бессмысленности будущего. В связи с данным состоянием в феврале 2013 г. впервые обратился в Клинику им. С.С. Корсакова. В течение 2-х месяцев находился на стационарном лечении. Был выписан с улучшением на поддерживающей терапии пароксетином 40 мг/сут., арипипразолом 5 мг/сут., ламотриджином 200 мг/сут.. Чувствовал себя хорошо, настроение оставалось стабильным, вернулся к работе, был вполне продуктивен. С декабря 2013 г. на фоне увеличенной нагрузки на работе (заменял коллегу) состояние вновь стало ухудшаться: боялся не справиться с работой, допустить ошибку в рабочих документах, ощущал упадок сил, постоянную сонливость и усталость. Надеялся, что за новогодние праздники отдохнёт, и состояние улучшится, однако, «сил становилось всё меньше и меньше». В связи с этим в январе 2014 г. снова обратился за помощью в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова. В течение 3.5 месяцев проходил стационарное лечение. На фоне терапии дулоксетином 60 мг/сут., ламотриджином 200 мг/сут. состояние постепенно улучшилось. После выписки продолжал прием поддерживающей терапии, чувствовал себя хорошо, эффективно справлялся с нагрузкой на работе, женился. Следующее ухудшение состояния в конце 2014 г. без видимых причин: стал апатичным, почувствовал физическую слабость, вялость, ухудшение настроения и памяти. Временами беспокоила раздражительность, особенно по отношению к жене. В связи с сохраняющимися жалобами снова обратился в Клинику им. С.С. Корсакова для коррекции терапии. При увеличении дозы дулоксетина до 120 мг/сут.,

ламотриджина до 250 мг/сут. с первых дней почувствовал облегчение состояния. Спустя 2 недели лечения отмечалась краткосрочная инверсия аффекта: больной стал чрезвычайно активным, общительным, мало спал, но при этом чувствовал себя отдохнувшим, каждый день занимался спортом, много работал за компьютером, переделал много рабочих дел, за которые не брался в течение последних нескольких месяцев. После коррекции терапии (уменьшение дозы дулоксетина до 60 мг/сут., краткосрочное повышение дозы ламотриджина до 300 мг/сут.) состояние выравнивалось в течение 2-х дней. Больной был выписан со значительным улучшением состояния спустя месяц после госпитализации в стационар. В дальнейшем дулоксетин был отменен, больной оставался на поддерживающей терапии ламотриджином 200 мг/сут.. После выписки чувствовал себя хорошо до сентября 2015 г., когда вновь без видимых причин снизилось настроение, появилась тревога, ощутил упадок сил, стал хуже спать по ночам. Вновь обратился в Клинику им. С.С. Корсакова для коррекции терапии.

Соматический статус: Высокого роста, нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД – 130/80 мм рт. ст.. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: Глазные щели одинаковой ширины. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки круглые, D=S, с живой реакцией на свет. Аккомодация не нарушена. Оскал симметричен. Язык при высовывании по средней линии. Сухожильные рефлексы снижены, D=S. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет правильно. Патологических рефлексов нет. Менингеальные и очаговые симптомы не выявлены

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

Исследование крови на тиреоидные гормоны: показатели в пределах нормы.

ЭКГ: ЭОС расположена вертикально. Ритм синусовый, правильный. Нерезко выраженные изменения миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки: На рентгенограммах органов грудной клетки лёгкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Лёгочный рисунок усилен за счёт сосудистого компонента, прослеживается во всех отделах. Справа позади

купола релаксированной диафрагмы определяется линейный пневмофиброз. Корни лёгких не структурны, уплотнены. Диафрагма обычно расположена. Плевральные синусы свободны. Сердце и аорта без особенностей.

ЭЭГ: Патологических изменений ЭА головного мозга не обнаружено.

MPT головного мозга: Подкорковая атрофия, преимущественно выраженная в дорсальных отделах, очаговые изменения сигнала у задних рогов боковых желудочков, которые вместе могут быть рассмотрены в контексте токсической энцефалопатии.

Консультации врачей-специалистов:

Терапевт: Гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени повышения АД, риск 4. Экзогенно-конституциональное ожирение I степени. Даны рекомендации.

Невролог: Дорсопатия. Люмбалгический синдром, умеренное обострение. Токсическая энцефалопатия. Даны рекомендации.

Психический статус: Внешне аккуратен, опрятно одет, подстрижен. Выражение лица печальное, немного растерянное. Охотно начинает беседовать с врачами. На вопросы отвечает по существу. Иногда затрудняется подобрать слова, останавливается, начинает ругать себя за «тупость». Жалуется в первую очередь на трудности концентрации внимания, физическую слабость, сонливость, тревогу. Из-за этого опасается оказаться несостоятельным в профессиональном плане. Настроение характеризует как «средненькое», «не совсем чёрное, но и не радует ничего». Во второй половине дня отмечает повышенную утомляемость. Не может заставить себя чем-либо планомерно заниматься. Считает, что все дни проходят впустую. Отмечает, что раньше «успевал в 10 раз больше», а сейчас «с каждым днём сил всё меньше и меньше». Просит помочь справиться с тревогой и страхом, «вернуть ясность мысли». Суицидальные мысли на момент осмотра не высказывает. Острая психотическая симптоматика не выявлена. Охотно соглашается остаться в отделении. Настроен на лечение, ищет помощи.

Психометрическая оценка (при поступлении): MADRS – 28 б., CGI-S – 4 б..

Проводилась **терапия:** к текущей терапии ламотриджином 200 мг/сут. был добавлен дулоксетин до 90 мг/сут.. Настроение стало улучшаться уже с первой недели терапии. Постепенно состояние значительно улучшилось: заметно повысилось настроение, прошла тревога, перестали беспокоить слабость и неприятные ощущения в теле. Больной стал более активным, ежедневно гулял, выполнял комплекс физических упражнений. Стал больше общаться с другими пациентами. Перестала пугать мысль о возвращении к работе. Соматически оставался стабильным. Психометрические показатели в динамике: MADRS (1-2-4-8 неделя терапии) – 22-12-10-9 б.; CGI-I (в конце 1-й недели терапии) – 2 б.; CGI-S (в

конце лечения) – 1 б., CGI-I (в конце лечения) – 1 б.. Выписан на поддерживающей терапии ламотриджином 200 мг/сут., дулоксетином 60 мг/сут..

Заключение: Биполярное аффективное расстройство I типа, текущий эпизод умеренной депрессии (F31.31 по МКБ-10, 296.52 по DSM-V).

Комментарий:

Наследственность больного отягощена аффективной патологией (мягкие аффективные колебания субклинического уровня у бабуки, послеродовая депрессия у матери). Колебания настроения прослеживаются у больного уже в дошкольном возрасте: на фоне общей гипертимной конституции отмечались недлительные беспричинные периоды снижения активности, неуверенности в себе, отказ от посещения детского сада и школы, периодически возникавшие трудности во взаимоотношениях с одноклассниками. Эти проявления проходили самостоятельно и не вызывали значительной социальной дезадаптации больного. Манифестацию аффективного расстройства можно отнести к подростковому возрасту (больному 17 лет), когда после окончания школы без видимых причин развился первый развернутый депрессивный эпизод с преобладанием тоскливо-тревожного аффекта, снижением интересов, ангедонией, идеями самоуничтожения, бессонницей, упадком сил, суицидальными мыслями, коморбидным злоупотреблением алкоголем. За медицинской помощью тогда не обращался, состояние разрешилось самостоятельно спустя несколько месяцев. Далее больной перенес еще 3 аутохтонных депрессивных эпизода, перемежавшихся легкими гипоманиакальными состояниями либо непродолжительными периодами, свободными от аффективных нарушений. Последний из этих депрессивных эпизодов характеризовался выраженным тревожным аффектом с развитием панических приступов. В этот период больной отказался от приема спиртного, сформировалась своеобразная ипохондрическая ремиссия алкогольной зависимости. С тех пор во время депрессивных эпизодов алкоголь не употреблял. Далее в течение нескольких лет заболевание стремилось к

континуальному течению, больной практически не выходил из депрессии, дважды лечился стационарно с диагнозом «Рекуррентное депрессивное расстройство», отмечалось небольшое улучшение на фоне приема антидепрессантов, однако, полноценная поддерживающая терапия не проводилась, и состояние больного вскоре вновь ухудшалось. В итоге, по-видимому, состояние было расценено как терапевтически резистентная депрессия, и больному было проведено 13 сеансов ЭСТ. После этого наступил недлительный период относительной стабилизации аффективного состояния. Во время следующего тревожно-депрессивного эпизода наблюдался амбулаторно, принимал различные психофармакопрепараты и их сочетания, состояние несколько улучшалось при назначении антидепрессантов (миансерин, людиомил) и сразу же ухудшалось при их отмене. Первый развернутый маниакальный эпизод развился в возрасте 31 года, был спровоцирован самостоятельной отменой больным всей поддерживающей психофармакотерапии, сопровождался ухудшением социального функционирования, алкоголизацией, позже приобрел черты смешанности за счет присоединения гневливого аффекта. После окончания мании состояние сменилось депрессией, и далее депрессии повторялись с периодичностью примерно 1 раз в год, таким образом, депрессивные эпизоды стали менее длительными, но более частыми. После установления диагноза биполярного аффективного расстройства в качестве купирующей психофармакотерапии депрессии больной получал лекарственные схемы, включавшие современный антидепрессант (СИОЗС или ИОЗСиН) и нормотимик-антиконвульсант (ламотриджин), иногда на короткий период в схему вводился атипичный нейролептик и/или транквилизатор. При этом у больного, ранее склонного к практически континуальному течению БАР, периоды, свободные от аффективных нарушений, стали более длительными, ремиссии – более качественными, обострения состояния – более короткими и менее тяжелыми, улучшилась социальная и семейная адаптация (был назначен на руководящую

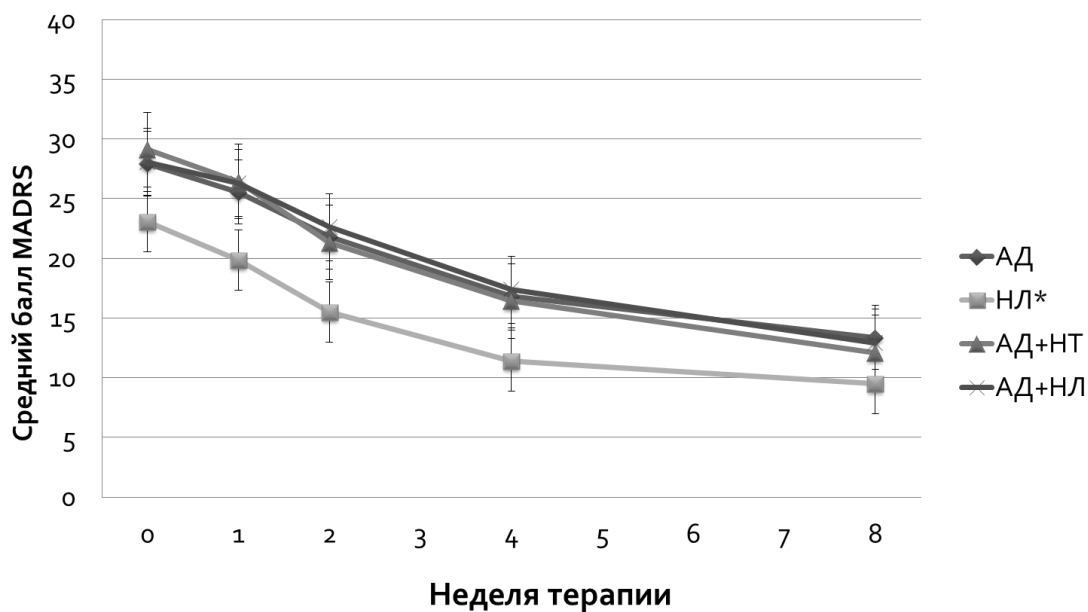
должность, женился). Во время одной из последних госпитализаций наблюдалось транзиторное гипоманиакальное состояние (на фоне приема дулоксетина 120 мг/сут., ламотриджина 250 мг/сут.), развитие которого в клинически очерченную манию удалось предотвратить в течение 2-х дней за счет коррекции доз препаратов, которые пациент получал на тот момент (уменьшение дозы антидепрессанта, кратковременное увеличение дозы нормотимика). При этом на фоне адекватно подобранной дозы антидепрессанта состояние начало улучшаться уже с первой недели лечения: постепенно повысилось настроение, прошла тревога, нормализовался ночной сон, улучшилось физическое состояние больного. Таким образом, включение в схему психофармакотерапии современных антидепрессантов у данного пациента неоднократно показало высокую эффективность в отношении депрессивной симптоматики: антидепрессивное действие таких лекарственных схем проявлялось уже на первой-второй неделе терапии, выход из депрессии наблюдался в более короткие сроки, состояние больного после лечения соответствовало критериям полной ремиссии, при этом инверсии аффективной фазы с развитием клинически очерченной мании не происходило.

4.2. Оценка эффективности различных схем психофармакотерапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве II типа.

На **рисунке 11** представлена динамика среднего балла по MADRS у больных БАР II, находившихся на различных схемах психофармакотерапии (АД, НЛ, АД+НТ, АД+НЛ). Средний балл по MADRS (27.94 ± 0.71 , 23.07 ± 1.13 , 29.11 ± 1.65 и 28.08 ± 0.66 балла, соответственно) был достоверно ниже ($p < 0.001$) в группе, получавшей монотерапию нейрорептиком (кветиапином/кветиапином XR), между остальными группами достоверно не различался ($p = 0.502$). За 8 недель наблюдения средний балл по MADRS снизился в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, до 13.39 ± 1.15 балла, в группе, получавшей монотерапию нейрорептиком (кветиапином/кветиапином XR), - до 9.50 ± 1.24

балла, в группе, получавшей комбинацию антидепрессанта и нормотимика, - до 12.11 ± 1.59 балла, комбинацию антидепрессанта и нейролептика - до 12.92 ± 1.79 балла. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 52.08%, 58.82%, 58.40% и 53.98%, соответственно.

Рисунок 11. Динамика среднего балла MADRS у больных БАР II, получавших различные схемы психофармакотерапии.

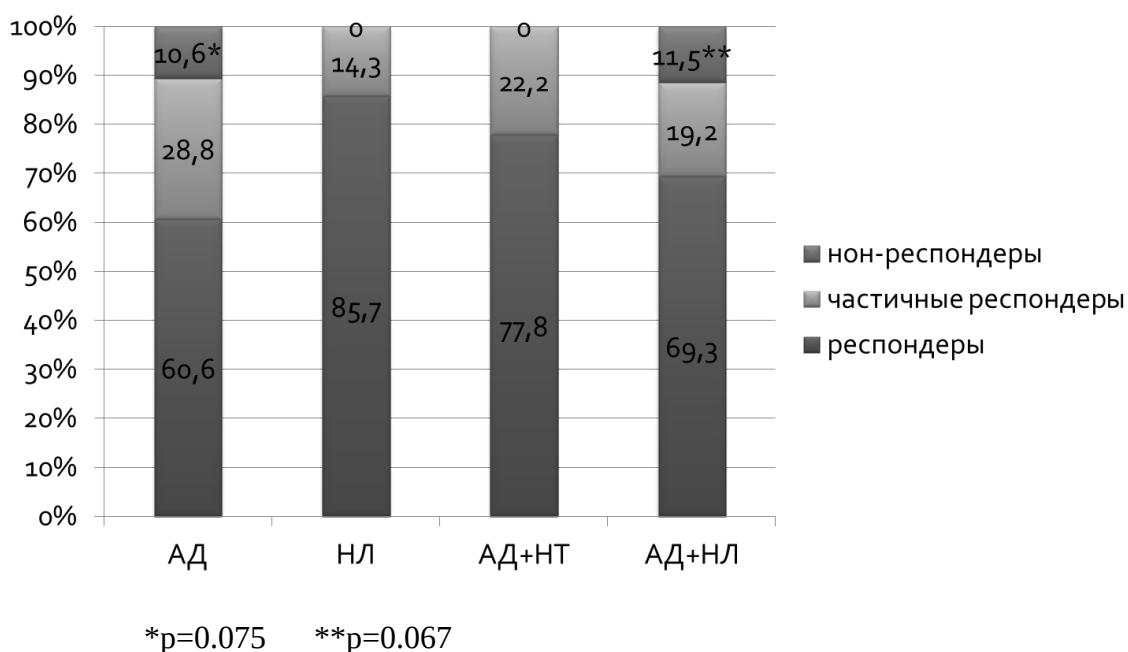


* $p < 0.001$

Таким образом, все применявшиеся в исследовании схемы психофармакотерапии показали высокую эффективность в лечении депрессии при биполярном аффективном расстройстве II типа. Обращает на себя внимание более высокая степень редукции болезненных симптомов в группе, находившейся на монотерапии нейролептиком, вероятно, обусловленная изначально меньшей тяжестью депрессий, по сравнению с остальными группами, и высоким уровнем тревоги у этих больных. Комбинация антидепрессанта с нормотимиком также выявляет преимущество в плане антидепрессивной эффективности, что, по-видимому, связано с синергетическим эффектом двух препаратов в отношении патогенеза расстройства.

Число респондеров было высоко во всех представленных группах (60.6%, 85.7%, 77.8%, 69.3%, соответственно) (**рисунок 12**). С учетом частичных респондеров на терапию ответило абсолютное большинство включенных в исследование пациентов с БАР II (89.4%, 100%, 100%, 88.5%, соответственно), что подтверждает высокую эффективность всех использованных схем психофармакотерапии. Присутствие небольшого процента нон-респондеров в группах, получавших монотерапию антидепрессантом и комбинацию антидепрессанта с нейрорептиком, вероятно, в первую очередь связано с тем, что именно эти группы были наиболее многочисленными; число нон-респондеров при этом не превышало границ статистической достоверности ($p=0.075$ и $p=0.067$, соответственно).

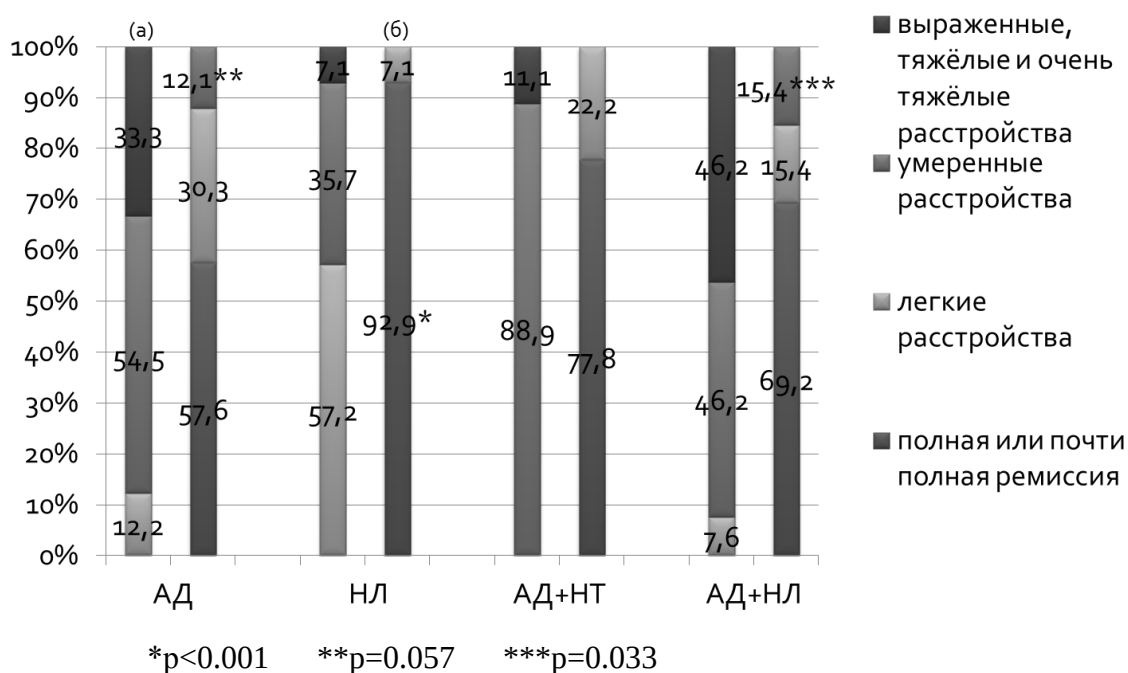
Рисунок 12. Распределение больных БАР II по ответу на терапию.



Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. К концу исследования ни в одной из групп не было зарегистрировано тяжелых депрессий (**рисунок 13**). В группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, процент депрессий умеренной тяжести сократился с 54.5 до 12.1%; в группе, получавшей комбинацию антидепрессанта с нейрорептиком, -

с 46.2 до 15.4%, в 2-х других группах среднетяжелых депрессий к концу исследования не было вовсе. Подавляющее большинство пациентов к концу периода наблюдения находились в состоянии полной или почти полной ремиссии по баллу шкалы CGI-S (57.6%, 92.9%, 77.8% и 69.2%, соответственно). Меньший процент ремиссий (по показателям шкалы CGI-S) в группе АД и АД+НЛ, по-видимому, в первую очередь связан с исходной достоверно бо́льшей тяжестью депрессий в этих группах, по сравнению с 2-мя другими (процент депрессий тяжелой степени в группах в начале исследования – 33.3%, 7.1%, 11.1% и 46.2%, соответственно; $p=0.023$).

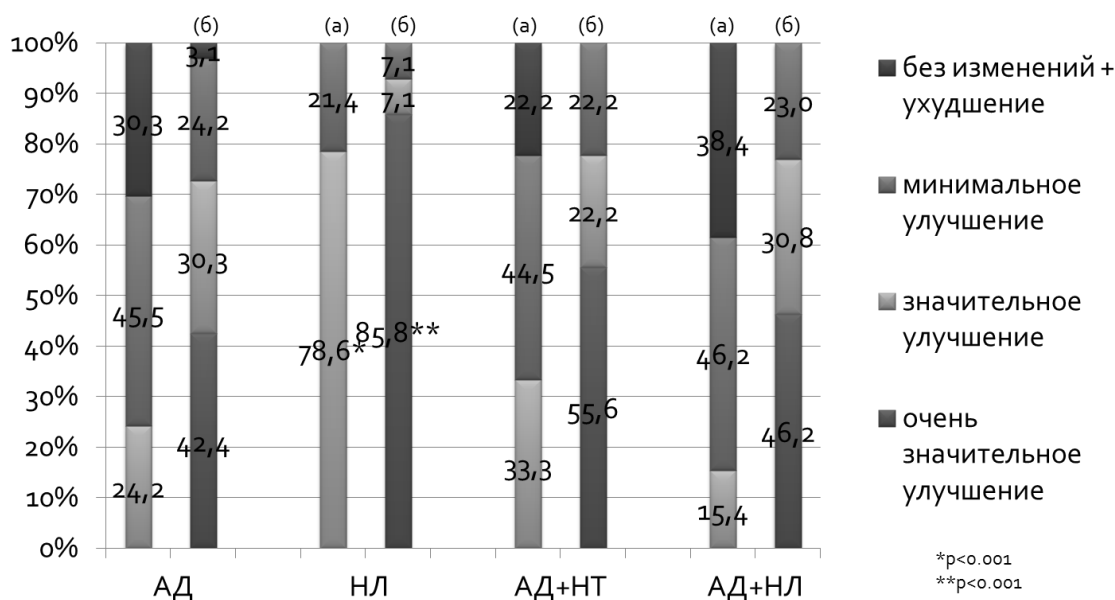
Рисунок 13. Распределение больных в группе БАР II по показателям шкалы CGI-S в начале (а) и конце (б) лечения.



Динамика балла по шкале CGI-I в группе БАР II представлена на **рисунке 14**. Более $\frac{3}{4}$ пациентов с депрессиями легкой и средней степени тяжести, получавших монотерапию нейролептиком (кветиапином / кветиапином XR), показали значительное улучшение состояния уже в начале 2-й недели терапии. В остальных группах, где исходная степень тяжести депрессий была выше, значимое изменение состояния происходило позже. К окончанию исследования

динамика состояния подавляющего большинства пациентов во всех 4-х группах характеризовалась значительным и очень значительным улучшением (72.7%, 92.9%, 77.8% и 77.0%, соответственно). Наличие в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, небольшого процента (3.1%) пациентов, состояние которых не претерпело значимых изменений на фоне терапии, не превышало границ статистической достоверности ($p=0.389$) и было связано, вероятно, в первую очередь с тем, что именно эта группа больных с БАР II типа была наиболее многочисленной.

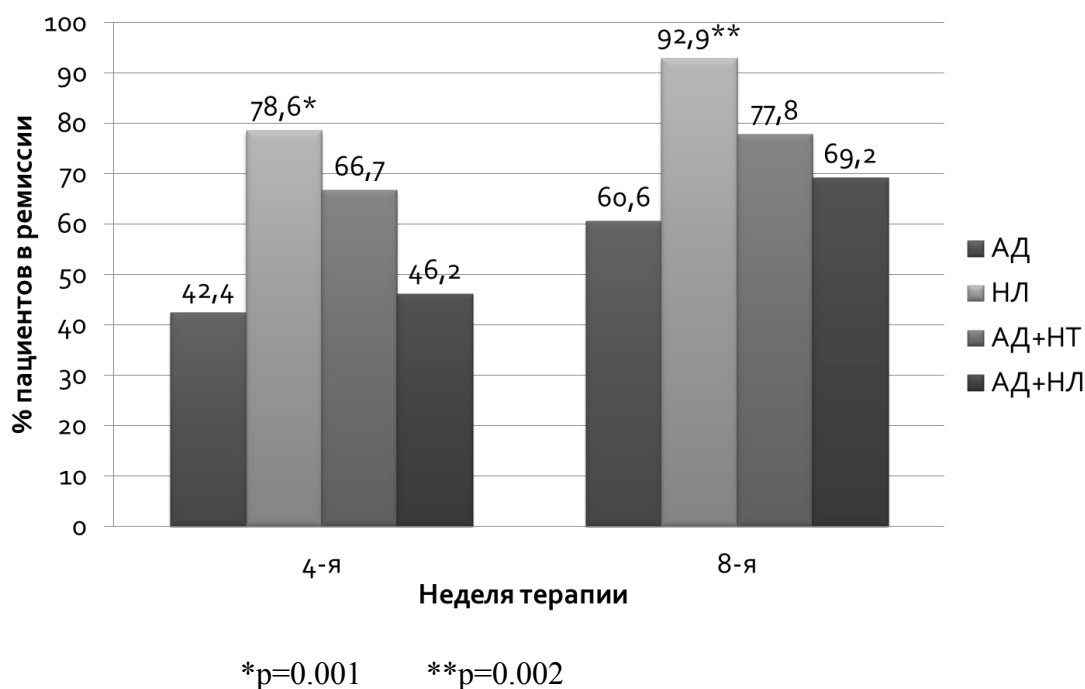
Рисунок 14. Распределение больных в группе БАР II по показателям шкалы CGI-I в начале 2-й недели (а) и конце лечения (б).



Процент пациентов с БАР II, вышедших в ремиссию (по баллу по шкале MADRS) к концу 4-й и 8-й недель терапии, представлен на **рисунке 15**. На 4-й неделе лечения выход из депрессии зафиксирован у 42.4% пациентов в группе АД, 78.6% в группе НЛ, 66.7% в группе АД+НТ и 46.2% в группе АД+НЛ. К концу исследования он наблюдался, соответственно, у 60.6%, 92.9%, 77.8% и 69.2% пациентов. Таким образом, все применявшиеся в исследовании схемы психофармакотерапии депрессий при БАР II показали высокую эффективность и быстрое развитие антидепрессивного эффекта. На всем протяжении

исследования доля пациентов, вышедших в ремиссию, была достоверно выше в группе, получавшей монотерапию нейрорептиком (кветиапином / кветиапином XR), по-видимому, за счет исходной наименьшей тяжести депрессий в этой группе.

Рисунок 15. Распределение пациентов в ремиссии в группе БАР II (по баллу MADRS).



Таким образом, пациенты с БАР II, в отличие от БАР I, в целом лучше и быстрее отвечали на различные схемы купирующей психофармакотерапии депрессий.

Представляем клиническую иллюстрацию биполярного аффективного расстройства II типа.

Клиническая иллюстрация 2.

Больной Б., 57 лет. Музыкант, композитор; работающий.

Анамнез (со слов больного, его отца и по данным медицинской документации):

Из близких родственников к психиатрам никто не обращался. Матери больного 81 год,

работала в хоре, в настоящее время на пенсии; по характеру тревожная, ответственная, добродушная. С юности страдает от головных болей, «проблем с кишечником», которые усиливаются на фоне психоэмоционального стресса. Отцу больного 85 лет, по образованию врач-невролог, по настоящее время работает в инфекционной больнице №1. По характеру добрый, мягкий, но может быть и упрямым, настойчивым. Родители больного в разводе, однако, поддерживают между собой дружеские отношения. Больной родился в срок от нормально протекавшей беременности. Единственный ребёнок в семье. В раннем развитии от сверстников не отставал. В возрасте 7-ми недель перенёс коклюш. С 5-ти лет обучался в музыкальной школе по классу фортепиано. В 7 лет пошёл в школу при Российской Академии музыки им. Гнесиных, где, помимо обычной школьной программы, продолжил обучение игре на фортепиано. Предпочитал гуманитарные предметы, точные науки давались с трудом. Занятия музыкой больному очень нравились, несмотря на то, что приходилось проводить за инструментом много времени, в том числе и за пределами школы. Дома по несколько часов репетировал. В 7-ом классе, играя с друзьями, получил травму головы, после которой в течение 2-х недель беспокоила тошнота. За медицинской помощью не обращался, состояние нормализовалось самостоятельно. Рос активным, подвижным, общительным, любознательным ребенком, однако, с юности на фоне стрессовых ситуаций легко возникала тревога, беспокоили головные боли, запоры, но такие состояния быстро самостоятельно проходили. По окончании школы поступил в Российскую Академию музыки им. Гнесиных. Обучался с удовольствием; в 1979 г. (24 года) одновременно окончил 2 факультета: фортепианный и историко-теоретический. Устроился пианистом в Центральный академический театр Российской армии. На базе театра прошёл армейскую службу. В 1985 г. (30 лет) окончил композиторский факультет Российской Академии музыки им. Гнесиных. Продолжая работать в ЦАТРА, написал музыку ко многим спектаклям; в дальнейшем был принят на должность заведующего музыкальной частью. В этот же период первый раз женился. В 1986 г. (больному 31 год) настроение без видимых причин снизилось. Стал практически постоянно испытывать тревогу, головные боли, «любая мелочь могла выбить из колеи», плохо спал, не получал удовольствия от своей работы, «не было вдохновения в музыке». За медицинской помощью не обращался, состояние нормализовалось самостоятельно спустя 4 месяца. После этого, со слов больного, «снова стал самим собой», «вернулось вдохновение», писал много музыки для театра и сторонних проектов. Следующее ухудшение состояния в 2000 г. (больному 45 лет), без видимых причин, снова беспокоило плохое настроение, тревога, мучительные головные боли. Развелся с женой, т.к. «не видел дальнейших перспектив в отношениях». Обращался в Клинику им. А.М. Вейна, обследовался

по поводу головных болей. По назначению врача-невролога в течение 1.5 месяцев принимал миансерин 30 мг/сут. с положительным эффектом. В 2001 г. вместе с матерью и отчимом эмигрировал в Германию. В течение длительного времени пытался устроиться там на работу, однако, вакансии, которые были доступны на тот момент, больного не устраивали. На этом фоне вновь снизилось настроение, усилилась тревога и головные боли, стал плохо спать по ночам, снизился аппетит, сильно похудел. В Германии обращался к психотерапевту, по его назначению принимал антидепрессант доксерин с положительным эффектом. Однако, так и не найдя работу, в 2003 г. (больному 48 лет) вернулся в Россию. Настроение в этот период было слегка приподнятым, больной преподавал в ВУЗе на музыкальном факультете, писал музыку для мюзиклов, встречался с молодыми девушками. Следующее ухудшение состояния в 2006 г. (больному 50 лет), когда устроился в оркестр, собранный для нового мюзикла. Рассказывает, что работа была напряжённой, приходилось трижды в неделю «играть сложнейшую партию». Перед выступлениями стал испытывать «сценическое волнение», беспокоился о том, как отыграет предстоящий концерт. Постепенно, со слов больного, «волнение вошло в жизнь», стал испытывать тревогу не только перед концертами, но и в повседневных бытовых ситуациях, снизилось настроение. Проработав в оркестре полгода, уволился, т.к. «больше не мог выносить это состояние». Однако тревога и сниженное настроение сохранялись и после увольнения. Снова обращался к психотерапевту, принимал циталопрам 20 мг/сут. – без существенной динамики. Состояние нормализовалось самостоятельно спустя 3 месяца. Далее в 2008 г. (больному 52 года) снова отмечался период приподнятого настроения, в это время устроился в театр заведующим музыкальной частью, кроме того, много подрабатывал в мюзиклах, во второй раз женился – на женщине, которая была значительно младше больного. Весной 2013 г. состояние без видимых причин вновь ухудшилось: усилилась тревога и головные боли, несколько снизилось настроение. Амбулаторно обратился в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова, по назначению врача получал миансерин до 60 мг/сут., тиоридазин до 30 мг/сут., кветиапин до 50 мг/сут., феназепам до 1 мг/сут. с положительным эффектом. Однако на фоне терапии отмечались нарушения в сексуальной сфере, что сильно беспокоило больного, т.к. его молодая супруга планировала в ближайшем будущем рождение детей. Из-за этого летом 2013 г. самостоятельно постепенно отменил психофармакотерапию. В начале сентября 2013 г. вновь появилась тревога, которая возникала в течение дня приступами, «подкатывала к горлу», «прерывала дыхание». Стал с трудом засыпать, ночью часто просыпался с чувством тревоги. Вновь обратился в Клинику им. С.С. Корсакова, где был проконсультирован и госпитализирован.

Соматический статус: Больной нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожа и видимые слизистые чистые, бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД - 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД - 120/80 мм рт.ст., ЧСС - 78 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, не выступает из-под реберной дуги. Симптом Ортнера отрицательный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: Глазные щели одинаковой ширины. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки круглые, D=S, с живой реакцией на свет. Аккомодация не нарушена. Оскал симметричен. Язык при высовывании по средней линии. Сухожильные рефлексы живые, D=S. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет правильно. Патологических рефлексов нет. Менингеальные и очаговые симптомы не выявлены.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. Нерезко выраженные изменения миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки: На рентгенограммах органов грудной клетки лёгкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Лёгочный рисунок усилен за счёт сосудистого компонента, прослеживается во всех отделах. Корни лёгких не структурны, уплотнены. Диафрагма обычно расположена. Плевральные синусы свободны. Сердце и аорта без особенностей.

Рентгенография грудного отдела позвоночника: Рентгенологическая картина остеохондроза грудного отдела позвоночника.

ЭЭГ: Патологических изменений ЭА головного мозга не обнаружено.

МРТ головного мозга: Данных за патологию не выявлено.

Консультации врачей-специалистов:

Терапевт: ХОБЛ вне обострения. Даны рекомендации.

Невролог: Торакалгия миофасциального генеза. Даны рекомендации.

Психический статус: Выглядит старше своих лет. Войдя в кабинет, сразу сообщает, что «еле добрался до Клиники – так всё болело». Аккуратно, держась за грудь, садится. Сидит, сгорбившись. Вздволнован, лицо гиперемировано, на лбу испарина, руками постоянно перебирает полы пиджака. Беседует охотно. На вопросы отвечает подробно, по существу, в течение всей беседы держится за грудь. Жалобы излагает сбивчиво. Говорит, что много лет

страдает «тревожным расстройством». Жалуется на тревогу, плохое настроение, нарушение сна, чувство нехватки воздуха, боли в груди и спине простреливающего характера, которые усиливаются на вдохе, «перемещаются», «прерывают речь», сопровождаются чувством неполного вдоха, страхом смерти от удушья. Говоря о неприятных физических ощущениях, руками показывает места их локализации. Обеспокоен своим состоянием, настроен на лечение, активно ищет помощи. Суицидальные мысли на момент осмотра отрицает. Острой психотической симптоматики не выявлено.

Психометрическая оценка (при поступлении): MADRS – 25 б., CGI-S – 3 б..

Проводилась **терапия** кветиапином до 150 мг/сут.. На этом фоне уже с первых дней лечения стал спокойнее, улучшился ночной сон, уменьшились боли в спине и грудной клетке, перестало беспокоить чувство неполного вдоха, отмечал, что «стал дышать легче и свободнее». Постепенно повысилось настроение. В отделении был общителен, активен, ежедневно гулял. Меньше фиксировался на своём состоянии. Соматически оставался стабильным. Психометрические показатели в динамике: MADRS (1-2-4-8 неделя терапии) – 20-16-11-6 б.; CGI-I (в конце 1-й недели терапии) – 2 б.; CGI-S (в конце лечения) – 1 б., CGI-I (в конце лечения) – 1 б.. Выписан на поддерживающей терапии кветиапином 100 мг/сут..

Заключение: Биполярное аффективное расстройство II типа, текущий эпизод легкой депрессии (F31.31 по МКБ-10, 296.89 по DSM-V).

Комментарий:

Больной преморбидно гипертимный. В подростковом и юношеском возрасте отмечались краткосрочные тревожные реакции в ответ на психотравмирующие факторы. Манифестацию аффективного расстройства можно отнести к 1986 г. (больному 31 год), когда развился первый клинически очерченный аутохтонный депрессивный эпизод. В клинической картине ведущим был выраженный тревожный аффект, также беспокоили многочисленные соматические жалобы. За медицинской помощью тогда не обращался, состояние разрешилось самостоятельно. Далее перенес еще 3 депрессивных эпизода, 2 из которых были психогенно спровоцированными. Между ними отмечались субклинические продуктивные гипоманиакальные состояния, не приводившие к выраженной социальной дезадаптации больного. В структуре депрессивных эпизодов по-прежнему преобладал тревожный

аффект и соматические жалобы, при этом сохранялась отчетливая фазность, периодичность болезненных проявлений. По поводу физического неблагополучия больной обследовался у врачей-интернистов, однако, значимой соматической патологии выявлено не было. Проводилась успешная купирующая терапия антидепрессантами седативного действия, однако, длительного поддерживающего лечения пациент не получал. В настоящем депрессивном эпизоде в связи с высоким уровнем тревоги (вплоть до абортивных панических приступов) и небольшой тяжестью собственно депрессивных жалоб пациенту назначался кветиапин до 150 мг/сут., на фоне приема которого отмечалась быстрая положительная динамика и выход в ремиссию уже к концу 4-й недели терапии. Таким образом, особенности депрессии у данного больного (высокий уровень тревоги, небольшая тяжесть депрессии) определили выбор терапевтической тактики (лечение атипичным нейрорептиком кветиапином), показавшей высокую эффективность на купирующем этапе лечения. Пациенту было рекомендовано продолжать прием поддерживающей терапии кветиапином в дозе 100 мг/сут. после выписки из стационара.

4.3. Оценка риска развития инверсии аффекта при применении различных схем психофармакотерапии депрессий при биполярном аффективном расстройстве I и II типа.

Как было показано, в исследовании применялись разные схемы психофармакотерапии депрессий при БАР обоих типов, включавшие антидепрессанты различного механизма действия. Применение этой группы психофармакопрепаратов по настоящее время остается одним из наиболее дискуссионных вопросов в отношении терапии биполярных больных. Тем не менее, в российской традиции использование антидепрессантов при лечении БАР достаточно широко, поэтому изучению безопасности (в плане риска

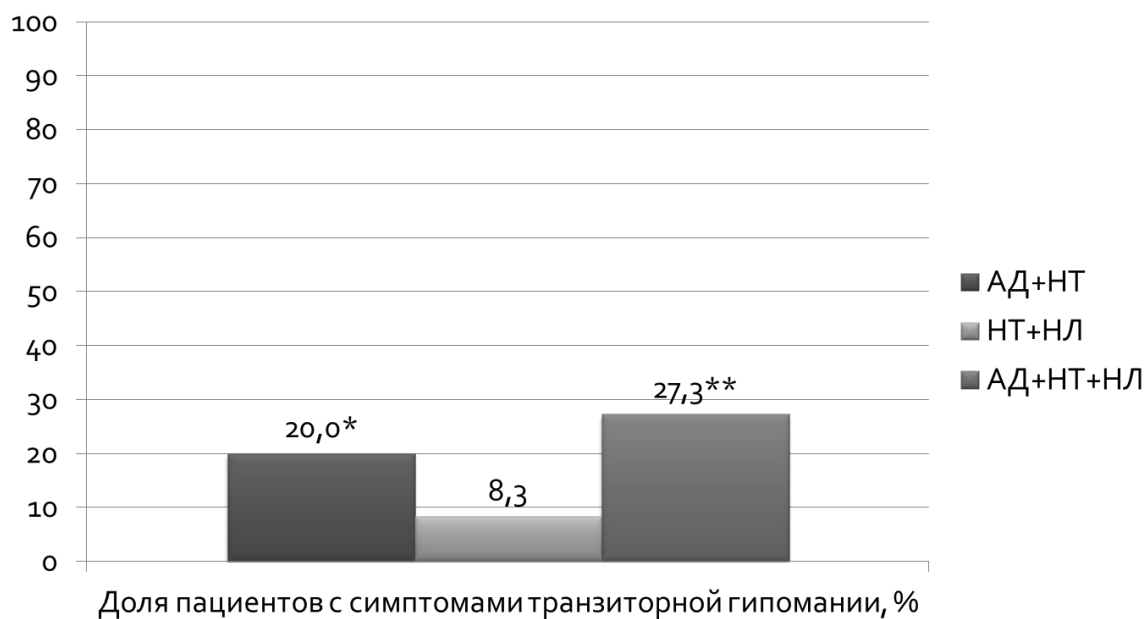
развития инверсии аффекта) терапевтических схем, включающих антидепрессант, в настоящем исследовании было уделено особое внимание.

Состояние больных еженедельно оценивалось клинически и с применением психометрических шкал на предмет развития инверсии аффекта. За время исследования не было зарегистрировано ни одного случая развития клинически очерченной гипоманиакальной/маниакальной фазы. Однако симптомы транзиторной гипомании на разных этапах исследования отмечались практически во всех группах пациентов. При этом коррекция дозы получаемых препаратов помогала справиться с симптомами противоположного полюса, не позволяя им развиваться в клинически очерченную фазу, соответствующую критериям (в первую очередь – в плане длительности состояния) маниакального/гипоманиакального эпизода по МКБ-10 и DSM-V.

Возможные варианты коррекции терапии зависели от той лекарственной схемы, которую пациент получал на протяжении исследования. Соответственно, коррекция могла осуществляться за счет снижения дозы антидепрессанта, увеличения дозы нормотимика или нейролептика либо за счет комбинации этих действий. Ни одному из пациентов не потребовалась замена либо отмена того или иного препарата (в первую очередь – антидепрессанта) в связи с развитием транзиторных гипоманиакальных симптомов, так как своевременно предпринятые действия по коррекции лечения позволяли избежать дальнейшего развития состояния.

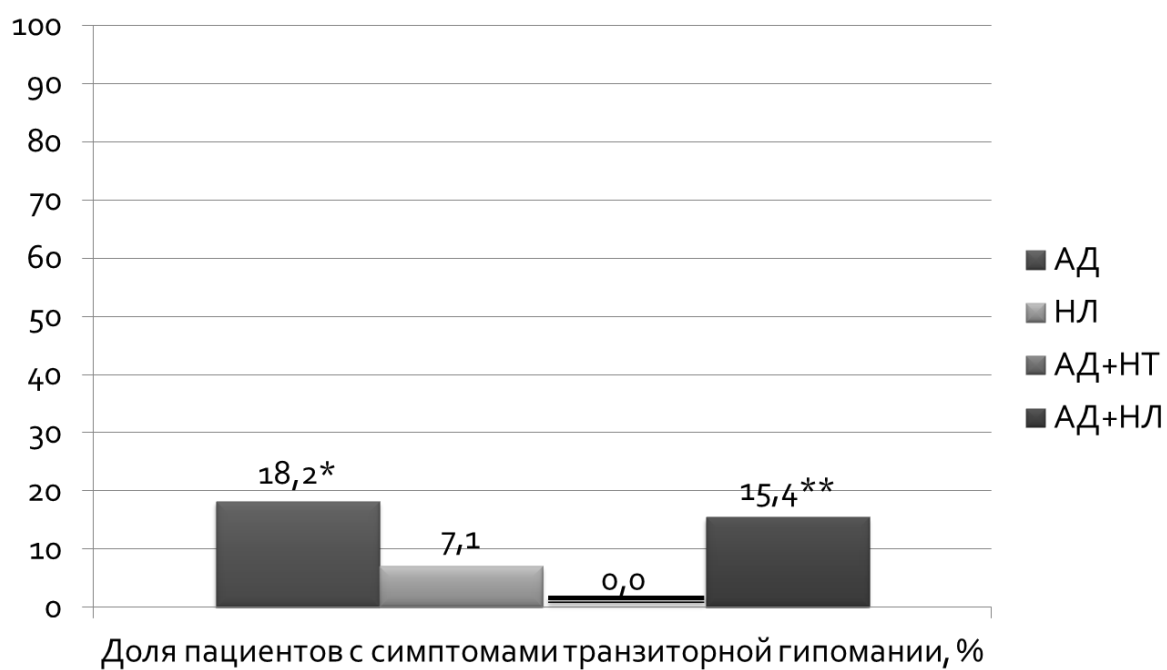
Для пациентов с БАР I в целом была характерна более высокая частота инверсии аффекта на фоне терапии, по сравнению с БАР II: за время проведения исследования симптомы транзиторной гипомании регистрировались у 20.3% пациентов с БАР I и 13.0% пациентов с БАР II, однако, эти различия не были статистически достоверны ($p=0.163$). На **рисунках 16 и 17** представлена частота симптомов транзиторной гипомании среди пациентов с БАР I и БАР II, находившихся на различных схемах психофармакотерапии.

Рисунок 16. Частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР I, получавших различные схемы психофармакотерапии.



*p=0.352 **p=0.197

Рисунок 17. Частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР II, получавших различные схемы психофармакотерапии.



*p=0.054 **p=0.084

В группе БАР I транзиторные симптомы противоположного полюса регистрировались у 20.0% больных, находившихся на терапии комбинацией антидепрессанта и нормотимика, у 8.3% - на комбинации нормотимика и нейролептика и 27.3% - на комбинации из 3-х препаратов. Несмотря на присутствие нормотимика во всех лекарственных схемах, симптомы транзиторной гипомании отмечались среди пациентов во всех 3-х группах. Схема, не включавшая антидепрессант, характеризовалась несколько меньшей частотой их возникновения, однако, эти различия между группами не были статистически достоверны ($p=0.352$ и $p=0.197$, соответственно). Если принять во внимание тот факт, что схема НТ+НЛ показала наименьшую антидепрессивную эффективность, по сравнению с 2-мя другими лекарственными схемами, несколько меньшую частоту инверсии аффекта на такой терапии в настоящем исследовании вряд ли можно считать преимуществом.

С учетом полученных данных при том, что препарат нормотимического действия входил в схему лечения всех испытуемых с БАР I типа, можно предположить, что появление отдельных симптомов гипомании у пациентов с БАР I на разных этапах терапии было связано не столько с применением тех или иных лекарственных средств (в частности – антидепрессантов), сколько с исходной склонностью этих больных к более частым обострениям, в том числе аутохтонным, и формированию континуального течения заболевания в целом.

В группе БАР II транзиторные гипоманиакальные симптомы отмечались у 18.2% пациентов, находившихся на монотерапии антидепрессантом, у 7.1% - на монотерапии нейролептиком (кветиапином / кветиапином XR), у 15.4% - на комбинации антидепрессанта и нейролептика, и не регистрировались вовсе среди пациентов, получавших комбинацию антидепрессанта и нормотимика. При этом отсутствие инверсии аффекта у больных на схеме АД+НТ приближалось к пороговым границам статистической достоверности, по сравнению с монотерапией

антидепрессантом ($p=0.054$) и комбинацией антидепрессанта и нейролептика ($p=0.084$).

Комбинация антидепрессанта и нормотимика была единственной лекарственной схемой, которая применялась в обеих группах больных. Пациенты обеих групп, получавшие такую схему психофармакотерапии, были сопоставимы по степени тяжести депрессии ($p=0.175$). Это позволило сравнить полученные по данной комбинации препаратов результаты в разных группах между собой. Сопоставление результатов показало, что отсутствие случаев инверсии аффекта на схеме АД+НТ в группе БАР II было достоверно, по сравнению с 20.0% таких случаев, зарегистрированных в группе БАР I ($p=0.043$), то есть пациенты с БАР II лучше ощущали стабилизирующий эффект нормотимиков, вероятно, в связи с изначально характерной для этого варианта БАР менее выраженной полярностью аффекта.

Таким образом, включение в схему купирующей терапии современных антидепрессантов статистически достоверно не повышает риск развития инверсии аффективной фазы у больных с БАР. Склонность к инверсии фазы обусловлена не только и не столько составом лекарственной схемы, сколько общим характером течения самого заболевания. При регулярном динамическом контроле за состоянием пациента и настороженности врача в отношении появления отдельных симптомов гипомании инверсию аффекта и развитие клинически очерченной маниакальной/гипоманиакальной фазы возможно предотвратить с помощью коррекции доз препаратов, которые пациент получает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики и терапии биполярного аффективного расстройства, в том числе его депрессивной фазы, является одной из центральных в области психофармакотерапии аффективных расстройств. Отсутствие единого понимания в этом вопросе приводит к значительным разногласиям в отношении выбора наиболее оптимальной тактики лечения биполярных больных и, следовательно, снижает эффективность терапии и качество жизни пациентов.

Анализ литературных источников показал, что существующие разногласия касаются как оценки клинической картины депрессии при БАР, так и подходов к терапии заболевания и на поддерживающем, и на купирующем этапе. Депрессия при БАР оценивается разными авторами и как наиболее «типичная» по своей структуре депрессия, и, напротив, как состояние, включающее много «атипичных» черт. В отношении терапии депрессивных состояний при БАР согласованности между экспертами разных стран еще меньше. В клинических рекомендациях многих ведущих организаций акцентируется внимание на различном подходе к лечению депрессий при 2-х основных клинических вариантах заболевания – БАР I и БАР II. В действующих рекомендациях (или их проектах) других стран основной упор в плане выбора тактики лечения делается на тяжесть депрессии, независимо от того, в рамках какого клинического варианта БАР она протекает. Одним из наиболее дискуссионных до сих пор остается вопрос о целесообразности назначения биполярным больным антидепрессантов, с применением которых во многом связывают изменение характера фазообразования, развитие неблагоприятных быстроциклических и континуальных форм заболевания.

Настоящее исследование было направлено на повышение точности диагностики и улучшение качества терапии депрессии при БАР, в том числе при различных клинических вариантах заболевания (БАР I, БАР II).

Критериями включения в исследование являлись: наличие текущего депрессивного эпизода в рамках БАР I, БАР II (исследуемые группы) и РДР (группа сравнения на первом этапе исследования); наличие письменного ИДС пациента на участие в исследовании; возраст больных от 18 до 65 лет; как мужской, так и женский пол; отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии. Критериями исключения были: депрессивное состояние в рамках других нозологий (депрессии при шизофрении, органические и соматогенные депрессии, реактивные депрессивные состояния); нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Ввиду фактического отсутствия в МКБ-10 разделения биполярного аффективного расстройства на клинические варианты для выполнения поставленных в исследовании задач их дифференциальная диагностика проводилась в соответствии с критериями БАР I и БАР II по DSM-V. Так, БАР I типа диагностировалось в случаях, когда пациент в течение жизни переносил хотя бы один развернутый маниакальный эпизод (в соответствии с диагностическими критериями мании); при этом перенесенное состояние не могло объясняться злоупотреблением ПАВ, органической патологией или расстройством шизофренического спектра. Диагноз БАР II типа выставлялся пациентам, перенесшим хотя бы один эпизод гипомании и хотя бы один большой депрессивный эпизод (в соответствии с диагностическими критериями гипомании и большой депрессии), сопровождавшиеся нарушением их социальной адаптации; при этом перенесенные состояния также не могли объясняться злоупотреблением ПАВ, органической патологией или расстройством шизофренического спектра.

В соответствии с критериями включения было обследовано 100 депрессивных больных женского (46) и мужского (54) пола, среди них с биполярным аффективным расстройством I типа (БАР I) – 25 чел. (17 мужчин и 8 женщин), с биполярным аффективным расстройством II типа (БАР II) – 37

чел. (25 мужчин и 12 женщин), с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) – 38 чел. (12 мужчин и 26 женщин).

Для сбора клинического материала была разработана специальная регистрационная карта обследования, в которую включались данные о больных: социально-демографические характеристики, данные анамнеза жизни и заболевания, соматический, неврологический и психический статусы в начале исследования и в динамике на фоне терапии, проводимое лечение, его побочные действия и результаты.

На первом этапе исследования изучались клинико-психопатологические особенности депрессий при биполярном расстройстве. Оценка состояния больных проводилась в соответствии с диагностическими критериями аффективных расстройств по МКБ-10 и DSM-V.

На втором этапе исследования изучалась эффективность и безопасность (в отношении развития инверсии аффекта) различных схем купирующей психофармакотерапии депрессии при БАР. Поскольку большинство пациентов за время исследования перенесли не один эпизод депрессии и соответствующее количество раз обращались за медицинской помощью (амбулаторной или стационарной), всего за указанный период наблюдения было пролечено и проанализировано 212 депрессивных эпизодов у больных БАР, из них 74 – у больных БАР I и 138 – у больных БАР II.

Для лечения депрессий использовались различные психотропные средства и их сочетания (по усмотрению лечащего врача). Пациенты распределялись по группам в зависимости от назначенной им схемы психофармакотерапии. Среди больных БАР I было выделено 3 группы: получавшие комбинацию антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ), либо комбинацию нормотимика и нейролептика (НТ+НЛ), либо комбинацию антидепрессанта, нормотимика и нейролептика (АД+НТ+НЛ). Пациенты с БАР II, в свою очередь, были разделены на 4 группы: получавшие либо монотерапию антидепрессантом (АД), либо монотерапию нейролептиком (НЛ),

либо комбинацию антидепрессанта и нормотимика (АД+НТ), либо комбинацию антидепрессанта и нейролептика (АД+НЛ).

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах нормотимики-антиконвульсанты, атипичные нейролептики, антидепрессанты из групп СИОЗС, ИОЗСиН, мелатонинергический антидепрессант агомелатин и тетрациклический антидепрессант миртазапин. В группе, получавшей монотерапию нейролептиком, у всех больных использовался только кветиапин / кветиапин XR.

Состояние больных оценивалось клинически и с применением психометрических шкал MADRS и CGI в начале исследования и далее на 7-й, 14-й, 28-й и 56-й дни терапии.

Для оценки результатов исследования использовались методы математической статистики с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics.

Изученные группы были неоднородны по половому составу: среди биполярных больных обоих типов преобладали мужчины (в группе БАР I – 68.0%, в группе БАР II – 67.6%, по сравнению с 31.6% в группе РДР), тогда как в группе РДР было достоверно больше женщин (32.0%, 32.4% и 68.4%, соответственно; $p=0.005$). Возраст пациентов, страдающих БАР, на момент включения в исследование был достоверно ниже, чем в группе РДР (37.2 ± 2.6 , 42.5 ± 2.3 и 46.2 ± 1.7 лет, соответственно, $p=0.026$).

Уровень социальной адаптации биполярных больных, особенно в группе БАР I, был достоверно ниже, по сравнению с больными рекуррентной депрессией. В группе БАР I пациентов, имевших полное высшее образование, было достоверно меньше, чем в 2-х других группах (20.0%, 48.7%, 63.2%, соответственно; $p<0.001$). Напротив, пациентов, получивших только среднее образование в общеобразовательной школе, больше всего было в группе БАР I (24.0%, 10.8%, 5.2%, соответственно; $p=0.029$). Лишь чуть более 1/3 больных с БАР I были заняты профессионально, тогда как в группах БАР II и РДР этот

показатель был почти вдвое выше (36.0%, 62.2% и 65.8%, соответственно; $p=0.039$). Среди биполярных больных также были случаи установления инвалидности по психическому заболеванию (12.0% в группе БАР I и 8.1% в группе БАР II), тогда как в группе РДР пациентов, имевших инвалидность, не было. В группе БАР I в браке состояло менее 1/4 больных, тогда как в группе БАР II – 56.8%, а в группе РДР этот показатель превышал 70.0%.

Средний возраст начала заболевания у больных БАР I был достоверно ниже по сравнению с больным рекуррентной депрессией (19.5 ± 0.7 и 37.9 ± 1.6 лет, соответственно). Обострения у биполярных больных происходили достоверно чаще, чем у пациентов с РДР (среднее число перенесенных эпизодов – 11.2 ± 1.6 и 3.9 ± 0.4 , соответственно), при этом 28.0% (7 человек) больных БАР I имели тенденцию к формированию континуального течения заболевания, показывая короткие и/или нестойкие ремиссии или практически безремиссионное течение. Депрессии были менее продолжительными в группе БАР I, по сравнению с группой РДР (3.5 ± 0.8 и 5.5 ± 1.3 месяцев, соответственно), однако, эти различия не достигали статистической значимости ($p=0.508$). Группа больных БАР II по всем указанным критериям демонстрировала средние показатели между группами БАР I и РДР (средний возраст начала заболевания - 26.7 ± 1.8 лет, средняя продолжительность депрессии - 4.6 ± 0.9 месяцев, среднее число перенесенных эпизодов - 5.8 ± 0.5 , соответственно).

Наследственность больных БАР I достоверно чаще была отягощена по аффективной патологии, по сравнению с 2-мя другими группами пациентов (60.0, 29.7 и 10.5%, соответственно; $p<0.001$), особенно за счет мягких субклинических форм расстройств настроения (48.0, 16.2 и 2.6%, соответственно, $p=0.001$). Среди родственников биполярных больных также достоверно чаще отмечались приступообразные и рекуррентные формы шизофрении (12.0% в группе БАР I, 13.5 % в группе БАР II, в группе РДР не зарегистрированы, $p=0.025$). Наследственная отягощенность по алкоголизму у

биполярных больных также была достоверно выше, чем в группе РДР (24.0%, 13.5% и 5.3%, соответственно; $p=0.025$).

В группе БАР I достоверно преобладал гипертимный преморбид (68.0 % больных соответствующей выборки), тогда как в группе РДР – тревожный (79.0% больных соответствующей выборки), $p<0.001$. В группе БАР II гипертимные и тревожные преморбидные личностные черты встречались с одинаковой частотой (по 43.2%, соответственно). Пациенты с демонстративным преморбидом во всех 3-х группах встречались наиболее редко (4.0%, 13.6% и 10.5%, соответственно).

Исследование коморбидности аффективных расстройств с соматической патологией показало, что для биполярных больных в целом характерен более низкий уровень сочетанных заболеваний внутренних органов, по сравнению с пациентами, страдающими РДР. При этом у рекуррентных больных наиболее часто выявлялись заболевания половой сферы ($p=0.023$), желудочно-кишечного тракта ($p=0.037$) и сердечно-сосудистой системы ($p=0.038$). В группе испытуемых с БАР I достоверно чаще встречались лишь обменные заболевания (28.0, 10.8 и 2.6%, соответственно; $p=0.010$). Пациенты с БАР II демонстрировали средние показатели коморбидности с различными соматическими заболеваниями, по сравнению с 2-мя другими группами.

Биполярные больные были более склонны к злоупотреблению алкоголем (32.0, 24.3 и 15.8%, соответственно; $p=0.003$) и наркотиками (24.0, 0.0 и 5.3%, соответственно; $p=0.003$), по сравнению с больными рекуррентной депрессией.

Ухудшения состояния при БАР I чаще случались в зимнее время – такой вариант сезонности отмечался у 68.0% соответствующей выборки, тогда как для больных РДР была более характерна «классическая» осенне-весенняя сезонность обострений – 81.6% соответствующей выборки, $p<0.001$. Группа больных БАР II занимала по этому показателю промежуточное положение между БАР I и РДР, демонстрируя примерно одинаковую частоту обоих вариантов сезонности ухудшений состояния.

Большинство испытуемых во всех 3-х группах отмечало ухудшение самочувствия в утренние часы, однако, доля больных с «типичной» суточной динамикой состояния в группе БАР II была несколько ниже, по сравнению с 2-мя другими группами (84.0, 62.2 и 86.8%, соответственно; $p=0.037$).

В целом во всех исследуемых группах преобладал тревожный аффект, однако, в группе пациентов с БАР II тревога отмечалась относительно чаще, чем в 2-х других группах (56.0, 75.5 и 52.6%, соответственно), эти различия достигали границ статистической тенденции ($p=0.065$). Тоскливое настроение достоверно чаще регистрировалось среди испытуемых из группы РДР (12.0, 10.8 и 39.5%, соответственно; $p=0.003$). Жалобы на апатию были более характерны для биполярных больных I типа (32.0, 13.5 и 7.9%, соответственно; $p=0.030$).

При БАР I, по сравнению с 2-мя другими группами, достоверно чаще отмечалось снижение интересов (100.0, 81.1 и 73.7%, соответственно; $p=0.023$). Такие депрессивные симптомы, как ангедония и снижение самооценки, во всех 3-х группах были представлены примерно одинаково. Проявления анестезии чувств были более характерны для больных РДР, однако, эти различия не достигали границ статистической достоверности (48.0%, 45.9% и 68.4%, соответственно; $p=0.106$). Идеи самообвинения (в представленной выборке – сверхценного характера), замедление мышления и отсутствие сил чаще регистрировались у биполярных больных, однако, эти различия также не достигали статистической значимости ($p=0.479$, $p=0.193$ и $p=0.114$, соответственно).

Среди нарушений сна ранние утренние пробуждения достоверно чаще беспокоили пациентов из группы РДР (20.0, 27.0 и 52.6%, соответственно; $p=0.013$), тогда как многие больные БАР I отмечали «атипичные» нарушения сна по типу гиперсомнии (48.0, 8.1 и 7.9%, соответственно; $p<0.001$). Пациенты из группы БАР II были более других склонны жаловаться на трудности при засыпании (40.0, 62.2, 44.7%, соответственно; $p=0.164$) и частые ночные

пробуждения (44.0, 64.9, 55.3%, соответственно; $p=0.266$), однако, эти различия между группами не были статистически значимы.

Во всех 3-х группах пациенты были более склонны к снижению аппетита и веса (76.0, 67.6 и 84.2%, соответственно). Среди биполярных больных обеих групп сравнительно чаще, чем при РДР, отмечались «атипичные» проявления в виде усиления аппетита и повышения массы тела (24.0, 32.4 и 15.8%, соответственно), однако, эти различия не достигали границ статистической достоверности ($p=0.241$).

В отношении изменения либидо различий между группами не было: подавляющее большинство испытуемых из всех 3-х групп отмечали выраженное снижение сексуального влечения (96.0, 91.9 и 94.7%, соответственно).

Суицидальная активность, проявляющаяся суицидальными мыслями, намерениями и попытками, у больных из группы БАР I в представленной выборке была очень высока и достоверно превосходила аналогичный показатель в группе рекуррентных больных. Пациенты, страдающие БАР II, занимали промежуточное положение по данному показателю (76.0, 40.5 и 13.2%, соответственно; $p<0.001$).

У биполярных больных I типа регистрировался достоверно более высокий уровень психомоторной заторможенности, по сравнению с 2-мя другими группами пациентов (80.0, 43.2 и 44.7%, соответственно; $p=0.008$). В группах БАР II и РДР, соответственно, чаще регистрировалось психомоторное возбуждение.

Для больных БАР I соматические симптомы в структуре депрессии были менее характерны, тогда как при БАР II и РДР пациенты жаловались на физическое неблагополучие сравнительно часто (44.0, 81.1 и 65.8% пациентов, соответственно; $p=0.006$). При этом наиболее часто соматические жалобы были представлены симптомокомплексом панических атак, которые достоверно чаще отмечались у больных БАР II, по сравнению с 2-мя другими группами

пациентов (20.0, 37.8 и 10.5%, соответственно; $p=0.013$). Сравнительно часто выявлялись также жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, однако, различия между группами по данному показателю не достигали границ статистической значимости (8.0, 21.6 и 26.3%, соответственно; $p=0.138$).

Исходный средний балл MADRS у пациентов в группе БАР I был достоверно выше, чем в группе БАР II (28.89 ± 0.52 и 27.13 ± 0.53 балла, соответственно; $p < 0.001$). Распределение больных по степени тяжести депрессии к началу исследования: в группе БАР I – 29.7% - с депрессией тяжелой, 64.9% - средней, 5.4% - легкой степени тяжести; в группе БАР II - 11.6% - с депрессией тяжелой, 69.6% - средней, 18.8% - легкой степени тяжести. Таким образом, частота депрессий умеренной тяжести была примерно одинаковой в обеих группах, тяжелые депрессии достоверно чаще регистрировались среди больных БАР I ($p < 0.001$), тогда как легкие – среди больных БАР II ($p = 0.011$).

Исходный средний балл по MADRS в группах больных БАР I, получавших разное лечение, статистически значимо не различался (28.80 ± 0.61 на схеме АД+НТ, 29.31 ± 0.52 на схеме НТ+НЛ и 30.09 ± 0.86 балла на схеме АД+НТ+НЛ, соответственно; $p = 0.467$). Отставание по эффективности схемы, не включавшей антидепрессант, выявлялось уже с конца 1-й недели терапии, становясь статистически значимым в конце 4-й недели и сохраняясь до конца исследования ($p = 0.046$). Средний балл по MADRS за 8 недель наблюдения снизился в группе, получавшей комбинацию антидепрессанта с нормотимиком, до 12.75 ± 1.19 баллов, в группе, получавшей комбинацию нормотимика с нейролептиком, - до 19.45 ± 2.81 баллов, в группе, получавшей 3 препарата (антидепрессант+нормотимик+нейролептик), - до 13.82 ± 1.51 баллов. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 55.73%, 33.64% и 54.07%, соответственно.

Число респондеров было достоверно выше среди пациентов, получавших антидепрессант: 60.0% на схеме АД+НТ и 72.7% на схеме АД+НТ+НЛ, по

сравнению с 25.0% на схеме НТ+НЛ ($p=0.035$ и $p=0.008$, соответственно). Если принять во внимание также частичных респондеров (редукция симптоматики на 25-50% от исходного балла по MADRS), число больных, ответивших на терапию, включавшую антидепрессант, превышало 90.0% (95.0% на схеме АТ+НТ и 90.9% на схеме АТ+НТ+НЛ). При этом среди пациентов, не получавших антидепрессант, число нон-респондеров (редукция симптоматики менее чем на 25% от исходного балла по MADRS) статистически значимо превышало таковое в двух других группах (5.0%, 41.7% и 9.1%, соответственно, $p=0.001$).

К концу терапии ни в одной из групп не было зарегистрировано тяжелых депрессий. В группе, получавшей комбинацию антидепрессанта и нормотимика, процент депрессий умеренной тяжести сократился с 65.0 до 5.0%; в группе, получавшей схему из 3-х препаратов, - с 36.4 до 9.1%. В группе, не получавшей антидепрессант, спустя 8 недель наблюдения состояние половины (50.0%) больных всё ещё определялось как депрессия средней степени тяжести; это значение достоверно превышало частоту среднетяжелых депрессий к концу исследования в 2-х других группах (5.0% на схеме АД+НТ и 9.1% на схеме АД+НТ+НЛ), $p<0.001$. К завершению периода наблюдения в состоянии полной или почти полной ремиссии (по баллу по шкале CGI-S) находилось 75.0% больных, получавших схему АД+НТ, 16.7% - схему НТ+НЛ и 72.7% - схему АД+НТ+НЛ. Таким образом, доля пациентов, находившихся в полной или почти полной ремиссии к концу исследования, была достоверно выше в группах больных, в схему терапии которых входил антидепрессант ($p<0.001$).

Пациенты с БАР I, принимавшие в составе лекарственной схемы антидепрессанты, отвечали на терапию быстрее: уже в начале 2-й недели терапии регистрировались случаи значительного улучшения состояния, по сравнению с исходным. К концу исследования ни в одной из групп не было отмечено случаев ухудшения состояния или отсутствия хотя бы минимальных

положительных изменений на фоне терапии. Тем не менее, показатели динамики состояния к концу периода наблюдения в группах различались. К окончанию исследования состояние подавляющего большинства пациентов, получавших антидепрессанты, характеризовалось значительным и очень значительным улучшением. Так, в группе АД+НТ этот показатель составил 95.0%, а в группе АД+НТ+НЛ - 90.9%, что статистически достоверно превосходило аналогичный показатель в 50.0% в группе НТ+НЛ; $p < 0.001$.

На 4-й неделе лечения выход из депрессии был зафиксирован у 40.0% пациентов в группе АД+НТ, 16.7% в группе НТ+НЛ и 18.2% в группе АД+НТ+НЛ. Таким образом, комбинация антидепрессанта и нормотимика демонстрировала некоторое преимущество в плане скорости развития антидепрессивного эффекта, хотя это различие не достигало границ статистической достоверности ($p = 0.110$). К концу исследования выход из депрессии наблюдался, соответственно, у 80.0%, 33.3% и 72.7% пациентов; при этом выявлялось достоверное различие в пользу схем психофармакотерапии, включавших антидепрессант ($p = 0.002$ и $p = 0.028$, соответственно).

Среди пациентов с БАР II средний балл по MADRS (27.94 ± 0.71 на монотерапии АД, 23.07 ± 1.13 на монотерапии НЛ, 29.11 ± 1.65 на схеме АД+НТ и 28.08 ± 0.66 балла на схеме АД+НЛ, соответственно) был достоверно ниже ($p < 0.001$) в группе, получавшей монотерапию нейролептиком (кветиапином/кветиапином XR), между остальными группами достоверно не различался ($p = 0.502$). За 8 недель наблюдения средний балл по MADRS снизился в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, до 13.39 ± 1.15 балла, в группе, получавшей монотерапию нейролептиком (кветиапином/кветиапином XR), - до 9.50 ± 1.24 балла, в группе, получавшей комбинацию антидепрессанта и нормотимика, - до 12.11 ± 1.59 балла, комбинацию антидепрессанта и нейролептика - до 12.92 ± 1.79 балла. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 52.08%, 58.82%, 58.40% и 53.98%, соответственно.

Таким образом, все применявшиеся в исследовании схемы психофармакотерапии показали высокую эффективность в лечение депрессии при БАР II. Более высокая степень редукции болезненных симптомов в группе, находившейся на монотерапии нейролептиком, вероятно, обусловлена изначально наименьшей тяжестью депрессий, по сравнению с остальными группами, и высоким уровнем тревоги у этих больных. Комбинация антидепрессанта с нормотимиком также выявляет преимущество в плане антидепрессивной эффективности, что, по-видимому, связано с синергетическим эффектом двух препаратов в отношении патогенеза расстройства.

Число респондеров было высоко во всех представленных группах (60.6%, 85.7%, 77.8%, 69.3%, соответственно). С учетом частичных респондеров на терапию ответило абсолютное большинство включенных в исследование пациентов с БАР II (89.4%, 100%, 100%, 88.5%, соответственно), что подтверждает высокую эффективность всех использованных схем психофармакотерапии. Присутствие небольшого процента нон-респондеров в группах, получавших монотерапию антидепрессантом и комбинацию антидепрессанта с нейролептиком, вероятно, в первую очередь связано с тем, что именно эти группы были наиболее многочисленными; число нон-респондеров при этом не превышало границ статистической достоверности ($p=0.075$ и $p=0.067$, соответственно).

К концу исследования ни в одной из групп не было зарегистрировано тяжелых депрессий. В группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, процент депрессий умеренной тяжести сократился с 54.5 до 12.1%; в группе, получавшей комбинацию антидепрессанта с нейролептиком, - с 46.2 до 15.4%, в 2-х других группах среднетяжелых депрессий к концу исследования не было вовсе. Подавляющее большинство пациентов к концу периода наблюдения находились в состоянии полной или почти полной ремиссии по баллу шкалы CGI-S (57.6%, 92.9%, 77.8% и 69.2%, соответственно). Меньший процент

ремиссий (по показателям шкалы CGI-S) в группе АД и АД+НЛ, по-видимому, в первую очередь связан с исходной достоверно большей тяжестью депрессий в этих группах, по сравнению с 2-мя другими (процент депрессий тяжелой степени в группах в начале исследования – 33.3%, 7.1%, 11.1% и 46.2%, соответственно; $p=0.023$).

Более $\frac{3}{4}$ пациентов с депрессиями легкой и средней степени тяжести, получавших монотерапию нейролептиком (кветиапином / кветиапином XR), показали значительное улучшение состояния уже в начале 2-й недели терапии. В остальных группах, где исходная степень тяжести депрессий была выше, значимое изменение состояния происходило позже.

К окончанию исследования динамика состояния подавляющего большинства пациентов во всех 4-х группах характеризовалась значительным и очень значительным улучшением (72.7%, 92.9%, 77.8% и 77.0%, соответственно). Наличие в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом, небольшого процента (3.1%) пациентов, состояние которых не претерпело значимых изменений на фоне терапии, не превышало границ статистической достоверности ($p=0.389$) и было связано, вероятно, в первую очередь с тем, что именно эта группа больных с БАР II типа была наиболее многочисленной.

На 4-й неделе лечения выход из депрессии зафиксирован у 42.4% пациентов с БАР II в группе АД, 78.6% в группе НЛ, 66.7% в группе АД+НТ и 46.2% в группе АД+НЛ. К концу исследования он наблюдался, соответственно, у 60.6%, 92.9%, 77.8% и 69.2% пациентов. Таким образом, все применявшиеся в исследовании схемы психофармакотерапии депрессий при БАР II показали высокую эффективность и быстрое развитие антидепрессивного эффекта. На всем протяжении исследования доля пациентов, вышедших в ремиссию, была достоверно выше в группе, получавшей монотерапию нейролептиком (кветиапином / кветиапином XR), по-видимому, за счет исходной наименьшей тяжести депрессий в этой группе.

Как было показано, в исследовании применялись разные схемы психофармакотерапии депрессий при БАР обоих типов, включавшие антидепрессанты различного механизма действия. Применение этой группы психофармакопрепаратов по настоящее время остается одним из наиболее дискуссионных вопросов в отношении терапии биполярных больных. Тем не менее, в российской традиции использование антидепрессантов при лечении БАР достаточно широко, поэтому изучению безопасности (в плане риска развития инверсии аффекта) терапевтических схем, включающих антидепрессант, в настоящем исследовании было уделено особое внимание.

Состояние больных регулярно оценивалось клинически и с применением психометрических шкал на предмет развития инверсии аффекта. За время исследования не было зарегистрировано ни одного случая развития клинически очерченной гипоманиакальной/маниакальной фазы. Однако симптомы транзиторной гипомании на разных этапах исследования отмечались практически во всех группах пациентов. При этом коррекция дозы получаемых препаратов помогала справиться с симптомами противоположного полюса, не позволяя им развиваться в клинически очерченную фазу, соответствующую критериям (в первую очередь – в плане длительности состояния) маниакального/гипоманиакального эпизода по МКБ-10 и DSM-V.

Возможные варианты коррекции терапии зависели от той лекарственной схемы, которую пациент получал на протяжении исследования. Соответственно, коррекция могла осуществляться за счет снижения дозы антидепрессанта, увеличения дозы нормотимика или нейролептика либо за счет комбинации этих действий.

Ни одному из пациентов не потребовалась замена либо отмена того или иного препарата (в первую очередь – антидепрессанта) в связи с развитием транзиторных гипоманиакальных симптомов, так как своевременно предпринятые действия по коррекции лечения позволяли избежать дальнейшего развития состояния.

Для БАР I в целом была характерна более высокая частота инверсии аффекта на фоне терапии, по сравнению с БАР II: за время проведения исследования симптомы транзиторной гипомании регистрировались у 20.3% пациентов с БАР I и 13.0% пациентов с БАР II, однако, эти различия не были статистически достоверны ($p=0.163$).

В группе БАР I транзиторные симптомы противоположного полюса регистрировались у 20.0% больных, находившихся на терапии комбинацией антидепрессанта и нормотимика, у 8.3% - на комбинации нормотимика и нейролептика и 27.3% - на комбинации из 3-х препаратов. Несмотря на присутствие нормотимика во всех лекарственных схемах, симптомы транзиторной гипомании отмечались среди пациентов во всех 3-х группах. Схема, не включавшая антидепрессант, характеризовалась несколько меньшей частотой их возникновения, однако, эти различия между группами не были статистически достоверны ($p=0.352$ и $p=0.197$, соответственно). Если принять во внимание тот факт, что схема НТ+НЛ показала наименьшую антидепрессивную эффективность, по сравнению с 2-мя другими лекарственными схемами, несколько меньшая частота инверсии аффекта на такой терапии в настоящем исследовании не явилась преимуществом.

С учетом полученных данных при том, что препарат нормотимического действия входил в схему лечения всех испытуемых с БАР I типа, можно предположить, что появление отдельных симптомов гипомании у пациентов с БАР I на разных этапах терапии было связано не столько с применением тех или иных лекарственных средств (в частности – антидепрессантов), сколько с исходной склонностью этих больных к более частым обострениям, в том числе аутохтонным, и формированию континуального течения заболевания в целом.

В группе БАР II транзиторные гипоманиакальные симптомы отмечались у 18.2% пациентов, находившихся на монотерапии антидепрессантом, у 7.1% - на монотерапии нейролептиком (кветиапином / кветиапином XR), у 15.4% - на комбинации антидепрессанта и нейролептика, и

не регистрировались вовсе среди пациентов, получавших комбинацию антидепрессанта и нормотимика. При этом отсутствие инверсии аффекта у больных на схеме АД+НТ приближалось к пороговым границам статистической достоверности, по сравнению с монотерапией антидепрессантом ($p=0.054$) и комбинацией антидепрессанта и нейрорептика ($p=0.084$).

Комбинация антидепрессанта и нормотимика была единственной лекарственной схемой, которая применялась в обеих группах больных. Пациенты обеих групп, получавшие такую схему психофармакотерапии, были сопоставимы по степени тяжести депрессии ($p=0.175$). Это позволило сравнить полученные по данной комбинации препаратов результаты в разных группах между собой. Сопоставление результатов показало, что отсутствие случаев инверсии аффекта на схеме АД+НТ в группе БАР II было достоверно, по сравнению с 20.0% таких случаев, зарегистрированных в группе БАР I ($p=0.043$). Таким образом, пациенты с БАР II лучше ощущали стабилизирующий эффект нормотимиков, вероятно, в связи с изначально характерной для этого варианта БАР менее выраженной полярностью аффекта.

ВЫВОДЫ

1. Депрессия при биполярном аффективном расстройстве имеет свои особенности, в отличие от рекуррентной депрессии, а также в зависимости от клинического варианта заболевания.

1.1. Отличия БАР от РДР: половая предпочтительность (чаще встречается у мужчин); более ранний возраст начала заболевания; меньшая длительность, но большая частота обострений; более выраженное снижение социальной и семейной адаптации больных; более частая наследственная отягощенность аффективными расстройствами, шизофренией и алкоголизмом; развитие чаще у лиц с гипертимным преморбидом; относительно невысокая коморбидность с соматическими заболеваниями, но более частое сочетанное злоупотребление ПАВ; ухудшение состояния чаще в осенне-зимнее время; преобладающий тревожный аффект и выраженное снижение интересов в структуре депрессии; большая частота атипичных нарушений сна, аппетита и веса; высокий уровень суицидальной активности; более высокий уровень моторной заторможенности; относительно небольшая включенность соматических жалоб.

1.2. Отличия БАР II от БАР I: более поздний возраст манифестации; меньшая частота, но большая длительность обострений; меньшая склонность к континуальному течению; более высокий уровень социальной адаптации; меньшая наследственная отягощенность аффективной патологией; примерно равная частота встречаемости гипертимного и тревожного преморбида; более низкий уровень коморбидности с обменными заболеваниями и злоупотреблением ПАВ; большая частота «классической» осенне-весенней сезонности обострений; менее выраженные суточные колебания настроения; более высокая частота тревожного аффекта в структуре депрессии; преобладающие нарушения сна по типу трудностей при засыпании и частых пробуждений по ночам; менее высокая суицидальная активность; отсутствие

двигательной заторможенности и частое развитие панических атак в структуре депрессивного состояния.

2. Включение в схему купирующей терапии антидепрессанта ускоряет выход из депрессии любой тяжести у пациентов с БАР и значительно повышает эффективность лечения у данной группы больных.

2.1. В зависимости от клинических особенностей депрессии при БАР I типа возможно сочетание антидепрессанта с нормотимиком либо с нормотимиком и нейрорептиком.

2.2. При БАР II типа с учетом клинической картины депрессии антидепрессанты могут применяться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с нормотимиком или нейрорептиком.

2.3. Для купирования тревожной депрессии легкой и средней степени тяжести при БАР II типа также возможно применение атипичного нейрорептика кветиапина / кветиапина XR в качестве монотерапии.

3. Инверсия аффективной фазы у больных БАР на фоне терапии современными психофармакопрепаратами наблюдается достаточно редко. При регулярном динамическом контроле за состоянием пациента и настороженности врача в отношении появления отдельных симптомов гипомании инверсию аффекта и развитие клинически очерченной маниакальной/гипоманиакальной фазы возможно предотвратить с помощью коррекции доз препаратов, которые пациент получает.

3.1. Включение в схему купирующей терапии современных антидепрессантов статистически достоверно не повышает риск развития инверсии аффективной фазы у больных с БАР.

3.2. Использование нормотимика на купирующем этапе терапии при БАР I не гарантирует отсутствие транзиторных гипоманиакальных/маниакальных симптомов во время лечения. Склонность к инверсии фазы обусловлена не только и не столько составом лекарственной схемы, сколько общим характером течения самого заболевания.

3.3. Пациенты с депрессией в рамках БАР II в целом менее склонны к появлению симптомов противоположного полюса на фоне терапии за счет менее выраженной полярности аффекта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике аффективных расстройств необходимо учитывать клинические проявления, структуру депрессии, а также общий характер течения аффективного заболевания, поскольку это определяет не только постановку правильного диагноза, но и назначение более адекватной терапии депрессивным больным. Ранний возраст манифестации, недлительные, но частые обострения заболевания, склонность к континуальному течению, выраженное снижение социальной адаптации больных, гипертимная личностная конституция в преморбиде, наследственная отягощенность аффективными расстройствами, шизофренией и алкоголизмом, коморбидные обменные заболевания, склонность к злоупотреблению ПАВ, сезонные колебания настроения с ухудшением в осенне-зимнее время, выраженный тревожный аффект и снижение интересов в структуре депрессии, наличие атипичных нарушений сна, аппетита и веса, высокий уровень суицидальной активности, моторная заторможенность, относительно небольшая включенность соматических жалоб – все эти клинические признаки должны насторожить врача в отношении возможного биполярного течения заболевания.

2. Такой симптомокомплекс, как панические атаки, может быть полезным маркером для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа, поскольку нередко заболевание манифестирует именно с приступов паники. Стоит обращать внимание на изменение характера течения болезни со временем, появление фазности, периодичности клинических проявлений, отступление панических атак в общей клинической картине заболевания на второй план.

3. Для лечения биполярных больных следует использовать современные препараты, показавшие, помимо высокой эффективности, также и хорошую переносимость: нормотимики-антиконвульсанты, атипичные нейролептики, антидепрессанты из групп СИОЗС и ИОЗСиН, мелатонинергический

антидепрессант агомелатин и тетрациклический антидепрессант миртазапин. С учетом клинического варианта БАР и степени тяжести депрессии можно рекомендовать следующие схемы купирующей терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве:

а. При депрессии любой степени тяжести у пациентов с БАР I:

- антидепрессант + нормотимик;
- антидепрессант + нормотимик + нейролептик.

б. При депрессии любой степени тяжести у пациентов с БАР II:

- монотерапия антидепрессантом;
- антидепрессант + нормотимик;
- антидепрессант + нейролептик.

в. При тревожной депрессии легкой и средней тяжести у пациентов с БАР II:

- монотерапия нейролептиком (кветиапином / кветиапином XR).

4. При лечении пациентов с БАР следует проявлять настороженность в отношении развития инверсии аффекта и проводить регулярный динамический контроль за состоянием больных. При появлении отдельных симптомов гипомании/мании необходимо скорректировать текущую терапию. В зависимости от схемы психофармакотерапии, которую получает пациент, коррекция может проводиться за счет уменьшения дозы антидепрессанта, увеличения дозы нормотимика и/или нейролептика либо за счет комбинации этих действий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С. Маниакально-депрессивный психоз – биполярное расстройство – аффективный спектр: смена парадигм. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;11(2):21-28.
2. Аведисова А.С., Воробьев Р.В. Типология смешанных депрессивных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;1:16-25.
3. Аведисова А.С., Воробьев Р.В. Эволюция концепции смешанных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;6:4-10.
4. Аведисова А.С., Марачев М.П. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;3:18-23.
5. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Шизофрения и биполярное расстройство: вопросы клиники и терапии. М., 2013. 152 с.
6. Акжигитов Р.Г., Яковлев А.Ю. К вопросу о диагностике расстройств биполярного спектра. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2011;1:41-45.
7. Александров А. А. Принципы терапии биполярной депрессии. Вестник БПА. 2007;12:45-55.
8. Алиев Н.А., Алиев З.Н. Применение вальпроатов при биполярном аффективном расстройстве I типа. Психиатрия. 2007;6:39-44.
9. Антохин Е.Ю., Харина Е.А. Биполярное аффективное расстройство типа II: особенности клиники и возможности комплексной терапии, включающей Вальдоксан. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013;3:24-32.
10. Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г. и соавт. Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1022 с.

11. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2009;6:14-17.
12. Иванов С.В. Вальдоксан в терапии биполярной депрессии: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «ХРОНОС». Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2011;2:26-30.
13. Козловский В.Л. Почему противоэпилептические препараты являются тимостабилизаторами (психофармакология противоэпилептических средств). Социальная и клиническая психиатрия. 2015;4:72-78.
14. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве. Социальная и клиническая психиатрия. 2003;4:106-114.
15. Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Ладыженский М.Я. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным аффективным расстройством. Современная терапия психических расстройств. 2014;4:8-14.
16. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.
17. Крылов В.И. Ангедония при расстройствах аффективного и шизофренического спектра: психопатологические особенности, диагностическое и прогностическое значение. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014;1:28-33.
18. Ладер М. Ограничения современных методов терапии депрессии: нарушенные циркадные ритмы как потенциальная терапевтическая мишень. Психиатрия и психофармакотерапия. 2010;5:46-53.

19. Мазо Г.Э. Нормотимики в лечении терапевтически резистентных депрессий: противорезистентная терапия или влияние на скрытую биполярность? Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2014;3:91-96.
20. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога, 2013. 372 с.
21. Медведев В.Э. Комбинированная терапия депрессий Вальдоксаном (агомелатин) и антипсихотиками. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;2(14):20-23.
22. Морозова М.А. Новые подходы к лечению депрессий при аффективных расстройствах биполярного типа. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2001;1:9-12.
23. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
24. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В., Ушкалова А.В., Палин А.В., Тимофеев И.В., Ладыженский М.Я., Сердитов О.В. Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике (под ред. С.Н. Мосолова). М.: Социально-политическая мысль, 2012;387–437.
25. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В., Шафаренко А.А., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2013;4:31-39.
26. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2014;2:2-12.

27. Нуллер Ю.Л. Влияние медикаментозной терапии на течение МДП. Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакотерапии. – Тарту, 1976;82-85.
28. Нуллер Ю.Л., Михайленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988. 263 с.
29. Тювина Н.А., Смирнова В.Н. Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;1:87-95.
30. Тювина Н.А., Смирнова В.Н. Сравнительная оценка эффективности вальдоксана (агомелатин) при рекуррентной депрессии и биполярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;11:53-60.
31. Павличенко А.В. Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза (по материалам 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии). Психиатрия и психофармакотерапия. 2014;2(16):19-24.
32. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные заболевания. М.: Медицина, 1975. 192 с.
33. Симуткин Г.Г. Современные инструменты скрининга биполярных аффективных расстройств (обзор литературы). Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2012;3:34-41.
34. Ушкалова А.В. Биполярные расстройства: классификация, эпидемиология, диагностика и лечение. Фарматека. 2007;7:18-27.
35. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Варианты фармакотерапии депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства типа II. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(1):23-30.

36. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Распространенность и диагностика биполярного аффективного расстройства II типа. *Врач.* 2014;8:19-23.
37. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный прогноз эффективности профилактической терапии ламотриджином, вальпроатом и топираматом у больных с частыми рецидивами биполярного аффективного расстройства первого и второго типов. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014;3: 77-83.
38. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата при профилактической терапии биполярного и шизоаффективного расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;4: 72-79.
39. Ястребов Д.В. Антидепрессивная терапия антидепрессантами. Ламиктал и проблема лекарственной резистентности. *Русский медицинский журнал.* 2010;16:1031-1036.
40. Ястребова В.В., Ястребов Д.В. Вопросы клиники и фармакологической терапии биполярного аффективного расстройства. *Фарматека.* 2014;10(3):20-31.
41. A.P.A. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry.* 2002;159:1-50.
42. Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. et al. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1981;64(3):226-237.
43. Ahrens B., Muller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry.* 2001;34(4):132-136.
44. Akiskal H.S. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affec Dis.* 2001;62:17-31.
45. Akiskal H.S. The Prevalent Clinical Spectrum of Bipolar Disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(2Suppl):4-14.

46. Akiskal H.S., Akiskal K. Re-assessing the prevalence of bipolar disorders: Clinical significance and artistic creativity. *Psychiatr Psychobiol.* 1988;3:19-36.
47. Akiskal H.S., Khani M.K., Scott-Strauss A. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatry Clin North Am.* 1979;2:527-554.
48. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull.* 1987;23(1):68-73.
49. Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P. et al. Switching from unipolar to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:261-269.
50. Akiskal H.S., Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22:517-534
51. Alloy B.L., Uroshevic S., Abramson L.Y. et al. Progression along the bipolar spectrum: a longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(1):16-27.
52. Altshuler L., Kiriakos L., Calcagno J. et al. The impact of antidepressants discontinuation versus antidepressants continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl8):612-616.
53. Altshuler L., Suppes T., Black D.O., Nolen W.A., Leverich G., Keck P.E. Jr. et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry.* 2006;163:313-315.
54. Altshuler L., Suppes T., Black D. et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1252-1262.
55. Altshuler L.L., Post R.M., Leverich G.S., Mikalaukas K., Rosoff A., Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry.* 1995;152(8):1130-1138.

56. Amsterdam J.D., Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):171-181.
57. Amsterdam J.D., Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression: lack of manic induction. *J Affect Disord.* 2005;87(1):121-130.
58. Angst J. Course of affective disorders / In: *Handbook of Biological Psychiatry*, van Praag (ed.). New York: Marcel Dekker, 1981;225-242.
59. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Dis.* 1998;50(2-3):143-151.
60. Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharm.* 2003;13(2):43-50.
61. Angst J., Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affec Dis.* 2001;67:3-19.
62. Angst J., Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatry.* 1995;14a:5-16.
63. Angst J., Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48:445-457.
64. Angst J., Sellaro R., Merikangas K.R. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry.* 2000;41(2Suppl1):39-47.
65. Angst J., Stassen H.H., Clayton P.J. et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002;68:167-181.
66. Baldessarini R.J., Tondo L. *Harvard Medical School Guide to Assessment and Intervention in Suicide.* San Francisco, Calif: Jossey-Bass, 1988. 355 p.
67. Baldessarini R.J., Tondo L., Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl2):77-84.

68. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry*. 1980;137:782-790.
69. Bauer M.S., Calabrese J.R., Dunner D.L. et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 1999;151:506-515.
70. Bebbington P., Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1995;30:279-292.
71. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: A 203-case study in private practice. *J Affect Disord*. 1997;43:163-166.
72. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry*. 1999;40(1):80-83.
73. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(2):62-65.
74. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250:53-55.
75. Berk M., Berk L., Moss K., Dodd S., Malhi G.S. Diagnosing bipolar disorder: how can we do it better? *Med J Aust*. 2006;184(9):459-62.
76. Berk M., Dodd S., Callaly P., Berk L., Fitzgerald P., de Castella A.R., Filia S., Filia K., Tahtalian S., Biffin F., Kelin K., Smith M., Montgomery W., Kulkarni J. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):181-186.
77. 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. *J Affect Disord*. 2010;124:228–234.
78. Bottlender R., Rudolf D., Strauss A., Möller H.J. Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar-I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248(6):296-300.
79. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):117-125.

80. Bowden C.L. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:1513-1519.
81. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv.* 2001;52(1):51-55.
82. Calabrese J.R., Macfadden W., McCoy R., Minkwitz M., Wilson E., Kuklen J. Double-blind placebo-controlled study of quetiapine in bipolar depression. *APA Annual Meeting, New YORK, Abstracts NR*, 2004.
83. Calabrese J.R., Bowden C., Fieve R. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:79-88.
84. Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M., Davies M.A., Frye M.A., Keck P.E., Lewis L., McElroy S.L., McNulty J.P., Wagner K.D.. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):425-432.
85. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., McFadden W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1351-1360.
86. Calabrese J.R., McFadden W., McCoy R. et al. Double-blind placebo-controlled study of quetiapine in bipolar depression. *APA Annual Meeting, New York, Abstracts NR* 2004, vol. 284.
87. Calabrese J.R., Shelton M.D., Bowden C.L. et al. Bipolar rapid cycling: Focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl14):34-41.
88. Cassano G.B., Akiskal H.S., Savino M. et al. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord.* 1992;26:127-140.
89. Compton M.T., Nemeroff C.B. The treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(9):57-67.
90. Corapcioglu A., Kocabasoglu N., Yargic I. A randomized, single-blind, multicenter prospective trial comparing the efficacy and safety of paroxetine with

- and without quetiapine therapy in depression associated with anxiety. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2004;8(4):205-211.
91. Coryell W. Bipolar II disorder: The importance of hypomania. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1999.
 92. Coryell W., Endicott J., Maser J.D., Keller M.B., Leon A.C., Akiskal H.S. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):385-390.
 93. Coryell W., Keller M., Endicott J. et al. Bipolar illness: course and outcome over a five-year period. *Psychol Med*. 1989;19:129-141.
 94. Coryell W., Scheftner W., Keller M. et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150:720-727.
 95. Doree J.P., Tourjman V., Kunicki S., Desrosiers J., Vanise C., Elie R., Lew V.A. Comparison of quetiapine versus lithium treatment of resistant depression. APA Annual Meeting, New YORK, Abstracts NR 2004, 273.
 96. Dunner D., Patrick V., Fieve R. Rapid cycling manic-depressive patients. *Comprehensive Psychiat*. 1977;18(6):561-566.
 97. Dunner D.L., Amsterdam J.D., Shelton R.C. et al. Adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a pilot study. APA annual meeting. – San Francisco, Abstracts, 2003, 89 p.
 98. Dunner D.L., Gershon E.S., Goodwin F.K. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry*. 1976;11:31-42.
 99. Endicott J., Nee J., Andersen N. et al. Bipolar II: combine or keep separate? *J Affect Disord*. 1985;8:17-28.
 100. Fornaro M., McCarthy M.J., De Berardis D., De Pasquale C., Tabaton M., Martino M., Colicchio S., Cattaneo C.I., D'Angelo E., Fornaro P. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:243-251.

101. Fountoulakis K.N., Vieta E., Sanchez-Moreno J., Kaprinis S.G., Goikolea J.M., Kaprinis G.S. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Dis.* 2005;86:1-10.
102. Frances A., Docherty J., Kahn D. The expert consensus guideline series: Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1996;57:1-88.
103. Frances A., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J., Donovan S.L. The expert consensus guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(4):73-79.
104. Franchini L., Zanardi R., Smeraldi E. et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249:227-230.
105. Fresno D., Fountoulakis K., Amann B., Vieta E. Acute and maintenance treatment of bipolar disorder with second generation antipsychotics: Part 1. *Clin Approaches in Bipolar Disorder.* 2006;5(2):45-50.
106. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlate of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160:883-889.
107. Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:607-614.
108. Fukuda K., Etoh T., Iwadata T., Ishii A. The course and prognosis of manic-depressive psychosis of episodes and intervals. *Exp Med.* 1983;139:299-307.
109. Gao K.C., Gajwani P., Elhaj O., Calabrese J.R. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(11):1376-1385.
110. Gao K.M.D.P., Kemp D.E.M.D., Ganocy S.J.P. et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):203-209.
111. Geddes J.R., Miklowitz D.J. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381(9878):1672-1682.

112. Gelenberg A.J., Kane J.M., Keller M.B. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorders. *N Engl J Med.* 1989;321:1489-1493.
113. Gershon F.S., Hamovit J., Guroff J.J. et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and norm control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:1157-1167.
114. Ghaemi S.N., Gilmer W.S., Goldberg J.F. et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(12):1840-1844.
115. Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract.* 2001;7:287-297.
116. Gijssman H.J., Geddes J.R., Rendell J.M. et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1537-1547.
117. Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. et al. Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiat.* 1979;36:85-90.
118. Goldberg J. Spontaneous depression versus biphasic cycling. *Am J Psychiatry.* 2001;158:124-126.
119. Goldberg J.F., Truman C.J. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord.* 2003;5:407-420.
120. Goldberg J.F., Ernst C.L. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:985-991.
121. Goodwin F.K., Jamison K. *Manic-Depressive Illness.* New York: Oxford University Press, 1990.
122. Goodwin G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2003;17:149-173.

123. Grunze H. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part I: Treatment of Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry*. 2002;3:115-124.
124. Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L. et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1374-1382.
125. Hantouche E.G., Akiskal H.S., Lancrenon S. et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998;50:163-173.
126. Hirschfeld R.M. The unrecognized side of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):815-817.
127. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? *J Clin Psychiatry*. 2003;64:161-174.
128. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M., Reed M., Davies M.A., Frye M.A., Keck P.E. Jr., Lewis L., McElroy S.L., McNulty J.P., Wagner K.D. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):53-59.
129. Hirschfeld R.M.A. Guideline watch (November 2005): practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, 2nd edition. *Focus* 2007;5(1):34-39.
130. Jamison K.R.. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(9):47-51. Review.
131. Joffe R.T., MacQueen G.M., Marriott M. et al. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar 2 disorders. *Bipolar Dis*. 2004;6:62-66.
132. Judd L.L., Akiskal H.S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Dis*. 2003;73:123-131.
133. Judd L.L., Akiskal H.S., Schlettler P.J. et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530-537.

134. Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P., Frances A. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(suppl12A):1-88.
135. Keck P.E. Jr. Bipolar depression: a new role for atypical antipsychotics? *Bipolar Disord*. 2003;5:421-433.
136. Keller M.B., Lavori P.W., Coryell W. et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA*. 1986;255:3138-3142.
137. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A., Nelson C.B., Schulenberg J., Anthony J.C. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):313-321.
138. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
139. Kessler R.C., Stang P., Wittchen H.U. et al. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med*. 1999;29:555-567.
140. Ketter T.A., Calabrese J.R. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:146-151.
141. Kogan J.N., Otto M.W., Bauer M.S. et al. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004.
142. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: E&S. Livingstone, 1921.
143. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone Ltd., Reprinted Arno Press. N.Y., 1976.

144. Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada G. et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiatr.* 1980;13:156-167.
145. Kupfer D.J. Bipolar depression. The clinician's reference guide (BD-CRG), Moutva, N.J. Current Psychiatry, 2004. 96 p.
146. Kupfer D.J. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005;293(20):2528-2530.
147. Kupfer D.J., Frank E. Trends in diagnosis and treatment of bipolar disorders. *Medicographia.* 2005;27(3):254-260.
148. Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J. et al. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. *Acta Neuropsychiatrica.* 2000;12:110-114.
149. Kupka R.W. Rapid cycling. Discrimination factors in rapid and non rapid cycling bipolar disorder. Thesis. University of Utrecht Press, 2003.
150. Kupka R.W., Altshuler L.L., Nolen W.A., Suppes T., Luckenbaugh D.A., Leverich G.S., Frye M.A., Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Grunze H., Post R.M.. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(5):531-535.
151. Lambert P.A. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dypropylaetamide). In: *Anticonvulsants in affective disorders* (edited by H.E. Emrich), T. Okuma, A.A. Muller. Elsevier Science Publishers. Amsterdam, Oxford, Princeton, 1984.
152. Leibenluft E. Women with bipolar illness: Clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 1996;153:163-173.
153. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:506-515.
154. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C. et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994;31(4):281-294.

155. Maj M., Magliano L., Pirozzi R. et al. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1015-1019.
156. Malhi G.S., Adams D., Cahill C.M. et al. The Management of Individuals with Bipolar Disorder. *Drugs*. 2009;69(15):2063-2101.
157. Malhi G.S., Mitchell P.B., Salim S. Bipolar Depression. Management options. *CNS Drugs*. 2003;17(Suppl1):9-25.
158. Malhi G.S., Vieta E. Topics in contemporary psychiatric practice diagnosing bipolar disorder. *Int J Psych Clin Pract*. 2001;5(3):223-224.
159. Manning J.S., Haykal R.F., Connor P.D., Akiskal H.S. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry*. 1997;38(2):102-108.
160. McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Pope H.G. Jr. et al. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(3):23-29.
161. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010;71:163–174.
162. McIntyre R.S., Mancini D.A., McCann S. et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood-stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord*. 2002;4(3):207-213.
163. Miller-Siecheneder F., Miller M.J., Hillert A., Szegedu A., Wetzel H., Benkert O. Risperidone versus haloperidol in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:111-120.
164. Mitchell P.B., Wilhelm K., Parker G., Austin M.P., Rutgers P., Malhi G.S.. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(3):212-216; quiz 217.

165. Mitchell P.B., Hadzi-Pavlovic D., Evoniuk G., Calabrese J.R., Bowden C.L. A factor analytic study in bipolar depression, and response to lamotrigine. *CNS Spectr.* 2013;18(4):214-224.
166. Montgomery S.A.. Long-term treatment with SSRIs. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(1A):450-451.
167. Motovsky B., Pecenak J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression - potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub.* 2013;25(1):34-39.
168. Nemeroff C.B., Evans D.L., Guyulai L. et al. Double-blind, placebo controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):906-912.
169. Neumann J., Siedel K., Wunderlich H. Anticonvulsants in affective disorders. Amsterdam Oxford Princeton: Experta Medica. 1984:1160-1166.
170. Olie J.P., Costa e Silva, Macher J.P. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression. Science Press, London, 2004.
171. Parker G., Malhi G. Are atypical antipsychotic drugs also atypical antidepressants? *Aust N Z J Psychiatry.* 2001;35(5):631-638.
172. Parker G., McCraw S., Hadzi-Pavlovic D., Hong M., Barrett M. Bipolar depression: prototypically melancholic in its clinical features. *J Affect Disord.* 2013;147(1-3):331-337.
173. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry.* 1994;164(4):549-550.
174. Perlis R.H., Brown E., Baker R.W. et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry.* 2006;163:225-231.
175. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1966;194:9-14.

176. Pfizer Inc. A Six-Week Study Evaluating the Efficacy and Safety of GEODON in Patients With a Diagnosis of Bipolar I Depression. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2009.
177. Post P.M., Uhde T.W., Poy-Byrne P.P. et al. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry*. 1986;143:29-34.
178. Post R.M., Altshuler L.L., Leverich G.S., Frye M.A., Nolen W.A., Kupka R.W., Suppes T., McElroy S., Keck P.E., Denicoff K.D., Grunze H., Walden J., Kitchen C.M., Mintz J. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br. J. Psychiatry*. 2006;189:124-131.
179. Post R.M., Leverich G.R., Nolen W.A. et al. A reevaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *CNS Spectrum*. 2003;8(12Suppl4):1-15.
180. Potter W.Z. Bipolar depression: specific treatments. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(18):30-36.
181. Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;29:420-425.
182. Rapaport M.N., Canuso C.M., Rouillon F., Leblanc J., Young A.H., Loosher A., Bossie C., Turkoz I., Gharabawi G. Results from the augmentation with risperidone in resistant depression trial. APA Annual Meeting, New York, Abstracts NR. 2004. 301 p.
183. Richards R., Kinney D.K., Lunde I. et al. Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives and control subjects. *J Abnorm Psychol*. 1988;97:281-288.
184. Robling S.A., Paykel E.S., Dunn V.J. et al. Long-term outcome of severe puerperal psychiatric illness: a 23 year follow-up study. *Psychol Med*. 2000;30:1263-1271.
185. Roy-Byrne P., Post R.M., Uhde T.W., Porcu T., Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985;317:1-34.

186. Sachs G. Antidepressants may be useless in bipolar depression. 21st ECNP Congress, Barcelona, Spain, 30 Aug.-3 Sept., 2008.
187. Sachs G. Divalproex monotherapy in bipolar depression. Poster presented at Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Puerto Rico, San Juan, 2001.
188. Sachs G. Managing bipolar affective disorder. London: Science Press, 2004. 146 p.
189. Sachs G.S. STEP-BD Update: What have we learned, in International Bipolar Disorder. Pittsburgh, PA: Western Psychiatric Institute and Clinic, UPMC Health System, 2003.
190. Sachs G.S., Altshuler L.L., Ketter T.A. et al. Divalproex versus placebo for the treatment of bipolar depression. American College of Neuropsychopharmacology. Abstracts. 2001.
191. Sachs G.S., Later B., Stoll A.L., Banou M., Triboult A.B., Tohen M., Honcnhntim J.F. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression . J. Clin. Psychiatry. 1994;55:391-393.
192. Sachs G.S., Nierenberg A.A., Calabrese J.R. et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med. 2007;356(17):1711-1722.
193. Salvi V., Fagiolini A., Swartz H.A. et al. The use of antidepressants in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2008;69(8):1307-1318.
194. Simpson S.G., Folstein S.E., Meyers D.A. et al. Bipolar II: The most common bipolar phenotype? Am J Psychiatr. 1993;150:901-903.
195. Stahl S.M., Shelton R.C. Risperidone with and without paroxetine compared to paroxetine alone for bipolar depression. ACNP Annual Meeting, Waikoloa, Hawaii, Abstracts. 2001. 352 p.
196. Suppes T., Leverich G.S., Keck P.E. et al. The Stanley Foundation Bipolar treatment outcome Network II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. J Affect Disord. 2001;67:45-59.

197. Suppes T., Webb A., Paul B., Carmody T., Kraemer H., Rush A.J. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1164-1169.
198. Swann A.C., Dougherty D.M., Pazzaglia P.J., Pham M., Moeller F.G.. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):204-212.
199. Thase M.E., Jonas A., Khan A. et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):13-20.
200. Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:600–609.
201. Tohen M., Katagiri H., Fujikoshi S., Kanba S. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J Affect Disord*. 2013;149(1-3):196-201.
202. Tohen M., Vieta E., Calabrese J.R. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1079-1088.
203. Tondo L., Baldessarini R.J. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1434-1436.
204. Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Lower suicidal risk with long-term lithium treatment in major affective illness: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:163-172.
205. Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(1):4-14.
206. Van der Loos M.L., Mulder P.G., Hartong E.G. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:223-231.

207. Vieta E. Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice. Published by Current medicine group Ltd, Porters South, London, UK, 2006.
208. Vieta E., Calabrese J.R., Hennen J., Colom .F, Martínez-Arán A., Sánchez-Moreno J., Yatham L.N., Tohen M., Baldessarini R.J. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1420-1428.
209. Vieta E., Valenti M. Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education and research. *Journal of Affective Disorders*. 2013;148:28-36.
210. Wehr T.A., Goodwin F.K. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry*. 1987;144(11):1403-1411.
211. Wehr T.A., Goodwin F.K. Rapid cycling in manic-depressive induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36(5):555-559.
212. Weisler R.H., Calabrese J.R., Thase M.E., Arvekvist R., Stening G., Paulsson B., Suppes T. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):769-782.
213. Whybrow P.C. A mood apart: Depression, mania and other afflictions of the self. New York: HarperCollins, 1997.
214. Winsberg M.E., DeGolia S.G., Strong C.M. et al. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):207-212.
215. Yatham L.N., Goldstein J.M., Vieta E. et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:40-48.
216. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Beaulieu S., Alda M., O'Donovan C., Macqueen G., McIntyre R.S., Sharma V., Ravindran A., Young L.T., Milev R., Bond D.J., Frey B.N., Goldstein B.I., Lafer B., Birmaher B., Ha K., Nolen W.A., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative

- update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013Feb;15(1):1-44.
217. Young A.H., Carlsson A., Olausson B. et al. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression (EMBOLDEN I). *Eur Psychiatry.* 2008;23(2):S239.
218. Young L.T., Joffe R.T., Robb J.C. et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(Suppl1):124-126.
219. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry.* 2010;71:150–162.
220. Young L.T., Robb J.C., Patelis-Siotis I. et al. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry.* 1997;42(9):851-853.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление либо антидепрессант (в зависимости от контекста)
- БАР – биполярное аффективное расстройство
- БАР I – биполярное аффективное расстройство I типа
- БАР II – биполярное аффективное расстройство II типа
- ВСД – вегето-сосудистая дистония
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИДС – информированное добровольное согласие
- ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
- ИОЗСиН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты «двойного действия»)
- КТ – компьютерная томография
- МДП – маниакально-депрессивный психоз
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- НЛ – нейролептик
- НТ – нормотимик
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПАВ – психоактивные вещества
- ПБ – психиатрическая больница
- ПНД – психоневрологический диспансер
- РДР – рекуррентное депрессивное расстройство
- СД – сахарный диабет
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- ТЦА – трициклические антидепрессанты

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭКГ – электрокардиография (электрокардиограмма)

ЭЭГ – электроэнцефалография (электроэнцефалограмма)

ЭСТ – электросудорожная терапия

CGI (Clinical Global Impression Scale) – шкала общего клинического впечатления

CGI-I (Clinical Global Impression Scale – Improvement) – субшкала улучшения состояния шкалы общего клинического впечатления

CGI-S (Clinical Global Impression Scale – Severity) – субшкала тяжести состояния шкалы общего клинического впечатления

DSM-V (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра

MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) – шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии