

Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве (проект)*

Подходы к терапии депрессивного эпизода при биполярном аффективном расстройстве (БАР) существенно отличаются от рекомендаций по лечению депрессии в рамках других аффективных расстройств (рекуррентная депрессия или депрессия при хронических расстройствах настроения). Они основаны не только на задачах купирования актуальной симптоматики текущего депрессивного эпизода, но и на представлениях о влиянии фармакогенного фактора на течение основного заболевания – БАР. В частности, применение антидепрессантов при купировании биполярной депрессии (БД), в отличие от рекуррентной, связано с высоким риском инверсии фазы, которая сама по себе считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР. Дифференциальная диагностика БД и рекуррентной депрессии имеет колоссальное значение для выбора терапевтической тактики, так как для пациентов, перенёсших хотя бы один маниакальный эпизод, терапия последующих депрессивных состояний должна проводиться с учётом существующего риска развития очередной мании.

В связи с этим при развитии депрессивной симптоматики крайне важной диагностической задачей является определение её нозологической принадлежности.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (Психические и поведенческие расстройства) для диагностики биполярной депрессии необходимо наличие текущей депрессивной симптоматики, удовлетворяющей критериям депрессивного эпизода, и хотя бы одного эпизода мании, гипомании или смешанного состояния в анамнезе, то есть, прежде всего, должно быть диагностировано БАР.

В отличие от МКБ-10, в которой БАР определяется единой рубрикой F 31, в Американских диагностических критериях (DSM-IV) закреплена дифференцировка на БАР I типа и II типа. Для диагностики БАР-I необходимо наличие хотя бы одного эпизода развернутой мании или смешанного состояния и депрессии. БАР-II предполагает наличие хотя бы одного развернутого депрессивного и хотя бы одного гипоманиакального эпизода (но не развернутой мании или смешанного состояния). В МКБ-10 БАР-II лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F 31.8), наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами, и для него не указываются даже диагностические критерии, хотя исследования феноменологии, наследственности и течения БАР-II определяют его как самостоятельное заболевание с крайне низкой вероят-

ностью трансформации в БАР-I (W. Coryell, J. Endicott, J.D. Maser и соавт., 1995). При БАР-II основным клиническим проявлением заболевания является именно депрессия, вызывающая выраженную социальную дезадаптацию и являющаяся причиной обращения пациента к врачу.

МКБ-10 позволяет дифференцировать текущий депрессивный эпизод при БАР в соответствии с тяжестью имеющейся симптоматики:

- БАР, текущий эпизод умеренной или лёгкой депрессии (текущий эпизод, попадающий под критерии депрессивного эпизода как лёгкой (F 32.0), так и умеренной тяжести (F 32.1);
- БАР, текущий эпизод тяжёлой депрессии без психотических симптомов (текущий эпизод, попадающий под критерии тяжёлого депрессивного эпизода без психотических симптомов (F 32.2);
- БАР, текущий эпизод тяжёлой депрессии с психотическими симптомами (текущий эпизод, попадающий под критерии тяжёлого депрессивного эпизода с психотическими симптомами (F 32.3).

При диагностике БД умеренной или лёгкой и тяжёлой без психотических симптомов в соответствии с МКБ-10 возможна также регистрация наличия или отсутствия соматических симптомов. К последним относят утрату интересов и удовольствия от деятельности, обычно приятной для больного; недостаток чувствительности (эмоциональной реактивности) к окружающему и происходящим событиям, которые обычно вызывают отклик; пробуждение по утрам на 2 или более часов раньше обычного времени; суточную ритмику выраженности симптоматики, обычно с утяжелением в утренние часы; объективные данные о чёткой психомоторной заторможенности или возбуждении (отмеченные врачом или сообщенные третьим лицом); выраженное снижение аппетита; потеря веса тела (снижение более чем на 5 % веса тела в течение последнего месяца); выраженное снижение либидо.

При диагностике БД тяжёлой с психотическими симптомами, последние могут быть определены как конгруэнтные или неконгруэнтные аффекту.

Стратегия терапии БД распространяется на депрессивные эпизоды, развивающиеся в рамках расстройств биполярного спектра, к которым, в частности, относится циклотимия. По современным представлениям она определяется как перемежающиеся нерезко выраженные колебания настроения от гипомании к депрессии, никогда не достигающие развернутых критериев БАР-I или БАР-II.

Очевидно, что для практической деятельности точное соблюдение исследовательских диагностических критериев может быть слишком жёстким стандартом. Тем не менее, это именно тот стандарт, к которому следует стремиться, так как достоверность диагностических критериев очень высока. В ежедневной клинической практике для повышения качества диагностики возможно использование самоопросников и стандартизованных интервью (W. Hiller и соавт., 1993). Особенно полезными они могут оказаться при повторных депрессивных эпизодах в отсутствии верифицированных маний или гипоманий или при первичном обращении пациента к врачу в связи с депрессивной симптоматикой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Депрессия знаменует манифестацию заболевания более чем в 50 % случаев БАР (P.P. Roy-Byrne и соавт., 1985; J.D. Lish и соавт., 1994). В течении

*Текст проекта клинических рекомендаций подготовлен С.Н. Мосоловым и Е.Г. Костюковой в соответствии с рекомендациями, утверждёнными XIV съездом психиатров России. Проект публикуется в журнале для более широкого публичного обсуждения. Рабочая группа будет признательна за любые конструктивные замечания.

болезни чаще всего депрессивные фазы преобладают над маниакальными. Они также имеют большую склонность к затяжному течению и хронификации (D.J. Kupfer и соавт., 2000).

Распространённость биполярного расстройства в популяции, по данным различных эпидемиологических исследований, составляет от 0,5 до 2 % (в среднем около 1 %) (H.G. Hwu и соавт., 1989; H.U. Wittchen и соавт., 1992; R.M.A. Hirschfeld и соавт., 2002 и др.), риск его развития в течение жизни, по некоторым данным, достигает 5 % (R.C. Kessler и соавт., 1994), а с учётом субсиндромальных форм – до 12 % (J. Angst и соавт., 2003). Распространённость в популяции БАР-II, при котором депрессия занимает доминирующее место в картине заболевания, составляет 0,4 % (American Psychiatric Association, 2002). Существенных различий в показателях заболеваемости, связанных с географическими или этническими причинами, не установлено (M.M. Weissman и соавт., 1996).

БАР чаще всего поражает людей молодого и наиболее трудоспособного возраста (обычно заболевание начинается в третьем десятилетии жизни, хотя может обнаруживаться и в юношеском возрасте). Последние эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу значительного омоложения популяции больных БАР. В частности, когортное исследование 3 тыс. больных с расстройствами биполярного спектра показало, что пик появления первых симптомов заболевания приходится на возраст 15–19 лет (D.J. Kupfer и соавт., 2002). Одно из последних неслучайных обследований 85 тыс. семей в США с помощью валидизированного на специфичность и чувствительность диагностического опросника по выявлению аффективных расстройств (Mood Disorder Questionnaire) обнаружило наличие биполярных нарушений у 3,7 % опрошенных, а в возрастной категории от 18 до 24 лет у 93 % (R.M. Hirschfeld и соавт., 2003).

В сравнении с маниакальными фазами эпизоды депрессии при БАР возникают чаще, имеют большую продолжительность и связаны с большим риском смертности и утраты трудоспособности. При БД риск суицида и развития психотической симптоматики выше в сравнении с униполярной (развивающейся в рамках рекуррентного депрессивного расстройства). Большинство суицидальных попыток при биполярном расстройстве происходит в период депрессивной фазы (G.S. Sachs, C.L. Koslov, S.N. Ghaemi, 2000).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ТЕЧЕНИЕ

Пациенту с текущей депрессией диагноз БАР ставится в тех случаях, когда в его анамнезе имеется маниакальный, гипоманиакальный или смешанный эпизод или предшествующий диагноз циклотимии. В то же время более чем у половины больных (P.P. Roy-Byrne и соавт., 1985; J.D. Lish и соавт., 1994) заболевание начинается с депрессии, сразу же создавая дилемму дифференциальной диагностики рекуррентной депрессии и БАР.

Ориентиром для её разрешения могут быть описанные P.B. Mitchell и соавт. (2001) клинические особенности БД, отличающие её от рекуррентной. К ним относятся психомоторная заторможенность, такие атипичные симптомы, как гиперфагия, гиперсомния (вместо нейровегетативной симптоматики) и психотические включения. БД имеет тенденцию к более быстрому развитию и формированию симптоматики, большую частоту и меньшую длительность в сравнении с рекуррентной (C. Peris, 1966; M.B. Keller и соавт., 1986; W. Coryell и соавт., 1993; M.T. Compton, C.B. Nemeroff, 2000).

На практике БД часто имеет черты смешанности, то есть элементы маниакальной симптомати-

ки. В то же время в случаях отсутствия отчетливого маниакального или гипоманиакального эпизода в анамнезе однозначная дифференциальная диагностика биполярной или униполярной депрессии крайне затруднительна, и эта диагностическая неопределённость неизбежно обуславливает особенности клинического ведения пациента (G.S. Malhi, E. Vieta, 2001; Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов, 2003). Учитывая возможность развития маниакальной или гипоманиакальной фазы, которые субъективно не оцениваются как болезненные, пациент должен регулярно наблюдаться у специалиста даже в период интермиссий.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Многие из симптомов расстройств биполярного спектра могут встречаться при других заболеваниях, включая тревожные расстройства, психотические расстройства, расстройства личности и пр.

Часто на первом этапе заболевания БАР ошибочно диагностируется как шизофрения и/или алкогольная или лекарственная зависимость, но чаще всего – как рекуррентная депрессия. У 5–20 % больных первоначально поставленный диагноз рекуррентной депрессии впоследствии меняется на диагноз БАР (P. Bebbington и соавт., 1995). Особенно это характерно для БАР-II, протекающего без развернутых маниакальных эпизодов. Известно, что 17 % пациентов, наблюдающихся у врача общей практики и получающих по его назначению длительную поддерживающую терапию антидепрессантами, на самом деле страдают БАР. В исследовании, включавшем 600 больных БАР, выяснилось, что у 69 % первый диагноз был иным (R.M. Hirschfeld и соавт., 2003). Причём в среднем диагноз менялся более 3 раз, а для установок правильного диагноза потребовалось около 10 лет. У 60 % больных первым диагнозом была рекуррентная депрессия, а вторым – тревожное расстройство.

По мнению G.S. Sachs (2004), такие ошибки диагностики связаны, прежде всего, с несовершенством современных диагностических систем. Депрессивный эпизод, с которого дебютирует биполярное расстройство приблизительно у половины пациентов, даёт основание для диагностики униполярного расстройства настроения до тех пор, пока не разовьётся первое маниакальное или гипоманиакальное состояние. При диагностике аффективного эпизода современные операциональные критерии не учитывают особенностей клинической симптоматики, а критерии аффективных расстройств не принимают во внимание такие важные факторы, как возраст манифестации, наследственность и течение болезни. Большая достоверность диагностики может быть достигнута при анализе информации, собранной по различным направлениям, которые обычно используются для уточнения психиатрического диагноза. Это может быть достигнуто при использовании предложенного G. Sachs (2004) индекса биполярности который позволяет оценить в баллах (от 0 до 20) наличие у пациента пяти наиболее характерных для БАР признаков: 1) характеристика эпизода; 2) возраст манифестации; 3) течение болезни; 4) эффект терапии; 5) наследственность (см. приложение № 1).

Ошибочное установление диагноза рекуррентной депрессии больным с БАР-II чаще всего связано с недостаточным выявлением гипоманиакальных состояний в течении заболевания. Как известно, гипоманиакальные состояния, типичные для БАР-II, не сопровождаются социальной дезадаптацией пациента и крайне редко являются причиной обращения к врачу. При этом пациенты субъективно оценивают такие состояния, как ощущение полного здо-

ровья, хорошего тонуса, нормальной работоспособности и не рассказывают о них как о болезненных периодах. Для ретроспективного выявления гипоманиакальных состояний требуется целенаправленное квалифицированное выяснение анамнестических данных при осмотре пациента, обратившегося за медицинской помощью в связи с текущим депрессивным состоянием. При отсутствии такого тщательного диагностического подхода гипомания может выявляться случайно при плановом осмотре спустя много лет после начала заболевания.

Значительные затруднения может вызывать дифференциальный диагноз БАР и шизофрении. У множества больных шизофренией наблюдаются симптомы депрессии и мании, а у больных БАР нередко отмечаются шнайдеровские симптомы первого ранга, как, например, бред и галлюцинации при депрессии. Существование ряда симптомов у больных шизофренией и аффективными психозами начали признавать с 1970 годов, когда потерпели крах попытки R.E. Kendell и J. Gourlay (1970) найти границу между этими двумя заболеваниями. J. Van Os и соавт. (1999), используя многофакторный анализ, продемонстрировали и значительное перекрытие пяти симптомокомплексов (факторов) (депрессия, мания, позитивные симптомы, негативные симптомы и дезорганизация мышления) при аффективных и неаффективных психозах. Определенным компромиссом явилось внедрение в современные системы классификации болезней шизоаффективного расстройства в качестве самостоятельной диагностической категории.

В соответствии с МКБ-10 основным дифференциально-диагностическим признаком шизоаффективного расстройства и острого аффективного эпизода с неконгруентной психотической симптоматикой в структуре БАР является содержание бреда, которое не должно соответствовать критериям, перечисленным для шизофрении, т. е. при БАР бред не должен являться совершенно невероятным по содержанию или культурально неадекватным, а галлюцинации не должны иметь комментирующего характера.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Цели и стратегия фармакотерапии при биполярной депрессии

Подходы к терапии БД коренным образом отличаются от тех, которые используются при лечении депрессий в рамках других нозологических категорий. Депрессия при БАР не может рассматриваться в отрыве от основного заболевания, и выбор терапевтических мероприятий на этапе купирования симптоматики проводится с учётом анализа предшествующего, порой многолетнего опыта лечения заболевания в целом, а также стратегических задач терапии. Наряду с общими при лечении депрессии целями, такими как быстрое купирование симптоматики, предотвращение суицидальных попыток, борьба с формированием резистентности, при БАР, уже на первом этапе терапии дополнительная задача предотвращения риска инверсии фазы становится одной из приоритетных. Её выполнение во многом определяет дальнейшее течение заболевания и судьбу пациента.

При БД препаратами первого выбора являются нормотимики (тимолептики или стабилизаторы настроения), которые обязательно должны назначаться уже на начальных этапах купирующей терапии с последующим непрерывным приёмом на протяжении жизни для профилактики рецидивов. Нормотимики, обладая более или менее выраженным антидепрессивным эффектом, позволяют также снизить риск инверсии фазы, обеспечи-

вают профилактическое действие и позволяют продлевать эутичный период.

Применение трициклических антидепрессантов (ТЦА) и препаратов нейрорепрессивного действия в качестве средств купирования депрессивной и психотической симптоматики является неизбежным при БД. При этом их влияние на течение основного заболевания имеет свои особенности.

Показано, что применение антидепрессантов при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии фазы, то есть развитием гипоманиакального или маниакального состояния. Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР. По современным представлениям число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений (R.M. Post, 1992; R.M. Post и соавт., 2002; A. Ehnvall, H. Agren, 2002), то есть «фаза провоцирует фазу». По данным R.F. Prien и соавт. (1973), основанным на анализе результатов различных исследований антидепрессантов, ТЦА провоцируют инверсию фазы при БАР в 11–38 % случаев. F.K. Goodwin и соавт. (1990), основываясь на результатах открытых исследований монотерапии биполярной депрессии ТЦА, указывают на ещё более высокие показатели инверсии фазы – 31–74 %. Частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок. В связи с этим тактика применения антидепрессантов при БАР имеет свои особенности и ограничения по сравнению с правилами их назначения при депрессиях в рамках других нозологических категорий. Длительность использования антидепрессантов при БД ограничена и, в отличие от тактики терапии рекуррентной депрессии, в эутичном периоде БАР они должны быть отменены.

Применение антипсихотиков при лечении БД с наличием в её структуре бредовых расстройств также имеет свои особенности. Показано, что больные БАР более подвержены риску развития экстрапирамидной симптоматики и поздней дискинезии по сравнению с пациентами других диагностических групп (V.G. Ahlfors и соавт., 1981). Кроме того, хорошо известно депрессогенное действие классических нейрорепрессивных. В связи с этим при выборе антипсихотического препарата предпочтение должно отдаваться атипичным антипсихотикам.

Важную роль в комплексной терапии больных БАР играет и более дифференцированное психотерапевтическое воздействие. Основными его целями являются установление и поддержание терапевтического альянса (партнерства) с больным, определение психосоциальных стрессовых факторов и помощь в адаптации к ним.

Нормотимики

Нормотимики являются препаратами первого выбора при лечении БД. Эта группа препаратов включает в себя традиционно применяющиеся карбонат лития, вальпроат натрия и карбамазепин, а также антиконвульсант ламотриджин, недавно внесенный в группу нормотимиков. Каждый из них обладает более или менее выраженным антидепрессивным эффектом, который, однако существенно уступает эффективности антидепрессантов.

Эффективность лития в качестве средства активной терапии депрессий показана в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях, однако число их незначительно, а группа испытуемых включает как пациентов с биполярной, так и с рекуррентной депрессией (F.K. Goodwin, K.R. Jamison, 1990). Более поздний обзор 9 различных по дизайну плацебо-контролируемых исследований лития при

БД, включавших в общей сложности 149 больных, обнаружил отчетливый антидепрессивный эффект в 36 % случаев, ещё у 79 % больных была отмечена положительная динамика (G.L. Zornberg, H.G. Pope, 1993). В наиболее свежем плацебо-контролируемом исследовании присоединения к литию антидепрессантов (имипрамина и пароксетина) у 117 амбулаторных больных с биполярной депрессией через 10 недель лечения эффективность во всех трёх группах была примерно одинаковой (C.B. Nemeroff и соавт., 2001). Авторы делают вывод, что при биполярной депрессии монотерапия литием является достаточно эффективным средством лечения, а литий обладает собственным тимоаналептическим действием. Однако антидепрессивный эффект лития развивается медленно. При назначении его в период депрессивной фазы требуется в среднем 6–8 недель для достижения отчётливого клинического эффекта, поэтому монотерапия литием в остром периоде депрессивной фазы в большинстве случаев оказывается недостаточной.

Контролируемых исследований эффективности вальпроата при биполярной депрессии не проводилось, и клинически он представляется менее эффективным при лечении депрессии по сравнению с манией (S.L. McElroy и соавт., 1989; G.S. Malhi и соавт., 2003; D.J. Kupfer, 2004).

В открытом исследовании вальпромида препарат был эффективен только у 24 % больных, находящихся в депрессивной фазе (P.A. Lambert, 1984). Единственное 8-недельное слепое плацебо-контролируемое исследование монотерапии дивальпроексом при биполярной депрессии не обнаружило разницы с плацебо (G. Sachs и соавт., 2001).

Антидепрессивное действие карбамазепина выражено в меньшей степени, чем антимааниакальное, но больше, чем у лития и вальпроата. По мнению большинства исследователей (J.C. Ballenger, R.M. Post, 1980; J. Neumann и соавт., 1984; R.M. Post, T.W. Uhde, P.P. Roy-Byrne и соавт., 1986), антидепрессивный эффект карбамазепина достигается только в 30–50 % случаев. H.M. Kravitz и J. Fawcett (1987), основываясь на данных литературы, сообщили, что антидепрессивное действие карбамазепина наблюдалось в 52 % случаев. В обзоре литературы L.S. Strömberg и S. Boller (1985) подсчитали, что у 36–50 % больных депрессией эффект терапии карбамазепином оценивался как умеренный или выраженный и у 10–25 % – как слабый. В целом в литературе удалось найти 8 открытых и 4 небольших контролируемых исследования карбамазепина при биполярной депрессии, в общей сложности включавших 244 больных, из них 55 % являлись респондерами к терапии, и у третьей части из них наблюдался выраженный эффект или эффект, определяющий клиническое выздоровление.

В то же время для подтверждения антидепрессивного эффекта карбамазепина при БД, как и для вальпроата, необходимы чётко спланированные плацебо-контролируемые исследования на больных когортах больных. Кроме того, побочные эффекты этих препаратов, а также риск развития лекарственных взаимодействий в ряде случаев препятствуют проведению длительной терапии.

Новый препарат ламотриджин по спектру своего действия близок к карбамазепину. Механизм действия ламотриджина при БАР полностью не ясен. Его связывают со способностью ламотриджина стабилизировать нейрональную мембрану посредством блокады натриевых и кальциевых каналов в пресинаптических нейронах.

Антидепрессивный эффект ламотриджина при БАР-I показан в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 195 больных (J.R. Calabrese

и соавт., 1999). Через 7 недель положительный эффект терапии достигался более чем у половины больных в группе ламотриджина (200 мг/сут) и почти у половины при применении дозы 50 мг/сут, что было статистически значимо выше по сравнению с группой плацебо. Анализ результатов исследования показал, что ламотриджин обладает дозозависимым эффектом при биполярной депрессии, который развивается достаточно быстро (в течение первых 3 недель терапии). При этом он не вызывал инверсии аффекта. Следует отметить, что до настоящего времени исследований каких-либо препаратов в качестве монотерапии при БАР-I с подобным строгим дизайном не проводилось.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном в перекрестном дизайне, у 31 больного с резистентной к антидепрессантам депрессией в рамках БАР-I и БАР-II сравнивалась эффективность ламотриджина и габапентина (M.A. Frye и соавт., 2000). Эффект был зарегистрирован у 45 % больных, принимавших ламотриджин, у 26 % – габапентин и у 16 % – плацебо. Хорошая переносимость ламотриджина как при кратковременном, так и при длительном использовании является его существенным преимуществом перед другими средствами этой группы. Единственным серьёзным, но редким побочным эффектом препарата было возникновение сыпи, что требовало отмены терапии.

В небольшом рандомизированном слепом исследовании присоединения к нормотимической терапии вальпроатом или литием антиконвульсанта топирамата или антидепрессанта бупропиона у 36 амбулаторных больных биполярной депрессией R.S. McIntyre и соавт. (2002) обнаружили равную эффективность препаратов с существенной редукцией депрессивной симптоматики уже через 2 недели лечения. Число респондеров через 8 недель терапии при присоединении топирамата в средней дозе 176 мг/сут составило 56 %, а бупропиона в дозе 250 мг/сут – 59 %. Инверсии фазы не было зарегистрировано ни у одного больного. В другом более раннем исследовании присоединения второго нормотимика или антидепрессанта пароксетина к нормотимической терапии были получены сходные результаты (L.T. Young и соавт., 2000). Обе тактики ведения больных приводили к быстрой редукции депрессии без появления маниакальных симптомов.

Монотерапия БД нормотимиками представляется целесообразной при лёгкой или умеренной выраженности симптоматики и у больных, не имеющих суицидального риска. Во всех остальных случаях лечение должно проводиться антидепрессантами на фоне терапии нормотимическими препаратами.

Антидепрессанты

Риск развития инверсии фазы при назначении антидепрессантов нового поколения значительно ниже по сравнению с ТЦА. Например, мета-анализ данных по пароксетину, применявшемуся в достаточно высоких дозах, показал, что частота инверсий аффекта составляла 2–3 % (S.A. Montgomery, 1992) по сравнению с 11 % для ТЦА. По результатам двойного слепого исследования G.S. Sachs и соавт. (1994) сообщали также о значительно меньшем числе развития маниакальных состояний при лечении бупропионом (11 %) по сравнению с дезипрамином (50 %). По данным M. Peet (1994), при лечении БАР частота инверсий аффекта статистически выше при лечении ТЦА по сравнению с СИОЗС и группой плацебо. При этом частота обострений в группах, получавших СИОЗС и плацебо, практически не имела различий.

Последний систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения антидепрессантов при БД, в целом, показал небольшой положительный эффект с относительно низкой частотой развития инверсии фазы для всех антидепрессантов, за исключением ТЦА (H.J. Gijssman и соавт., 2004). При применении только тимоаналептической терапии полноценная ремиссия при БД (то есть редукция симптоматики менее 7 баллов по шкале Гамильтона) отмечается лишь у 15–20 % больных. Более того, даже у пациентов с хорошим выходом в 20–25 % случаев в течение 4 месяцев наблюдается рецидив, независимо от того, был продолжен или отменён приём антидепрессанта [L.L. Altshuler и соавт., 2003; G.S. Sachs, 2003].

Ретроспективные эпидемиологические данные также показывают, что у 19,5 % больных в процессе недифференцированной антидепрессивной терапии в течение 12 недель развивается маниакальное или гипоманиакальное состояние (E. Truman и соавт., 2003). Более того, примерно у 25 % больных БАР бесконтрольное применение антидепрессантов может привести к учащению фазообразования и формированию биполярного течения и континуального течения (T.A. Wehr, F.K. Goodwin, 1987; L.L. Altshuler и соавт., 2001, 2003; J. Goldberg и соавт., 2001).

Несмотря на очевидные преимущества современных антидепрессантов по сравнению с ТЦА при лечении БД и отсутствие каких-либо убедительных данных по продолжительности антидепрессивной терапии, в целом рекомендуется ограничивать длительность назначения тимоаналептиков минимальными сроками и уже на первом этапе терапии применять их в сочетании с препаратами нормотимического действия, позволяющими предотвратить инверсию фазы. Следует также избегать повторного применения тех антидепрессантов, при применении которых в предшествующих депрессивных эпизодах возникала инверсия фазы.

Антипсихотики

Имеются лишь 3 двойных слепых плацебо-контролируемых исследования атипичных антипсихотиков при БД.

Комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином была достоверно более эффективной, чем плацебо или монотерапия оланзапином, которая также превосходила плацебо. Среднее время достижения ремиссии по шкале MADRS для оланзапина составило 57 дней, для плацебо – 59 дней, а при комбинированной терапии почти вдвое меньше – 32 дня (M. Tohen и соавт., 2003).

Монотерапия кветиапином (600 или 300 мг/сут) значимо превосходила плацебо по эффективности и хорошо переносилась при лечении депрессивных эпизодов у 539 больных БАР (J.R. Calabrese и соавт., 2004). По основному показателю эффективности (число респондеров, т. е. больных, у которых редукция суммарного балла по шкале MADRS составляла не менее 50 %), кветиапин статистически достоверно превосходил плацебо. В группе кветиапина наблюдались следующие побочные эффекты: сухость во рту (у 43 % больных), седация (31 %), сонливость (26 %) и головокружения (20 %). В подгруппе, состоящей из 511 больных с БД, использовалась также оценка выраженности симптоматики тревоги по шкале НАМА. Результаты исследования показали статистически достоверное превосходство кветиапина над плацебо по редуцирующему влиянию на симптоматику тревоги (W. Macfadden и соавт., 2004).

Другое слепое исследование включало 16 больных резистентной БД, у которых предшествующая четырехнедельная терапия антидепрессантами оказалась неэффективной (J.P. Doree и соавт.,

2004). Этим больным к антидепрессанту добавлялся кветиапин или литий на восемь недель. Комбинация антидепрессант/кветиапин оказалась статистически достоверно более эффективной по сравнению с комбинацией антидепрессант/литий как по числу респондеров (88 и 50 % соответственно), так и по числу больных, достигших ремиссии (88 и 38 % соответственно).

Антидепрессивный эффект рисперидона по результатам двойных слепых исследований, включавших небольшое число пациентов, остался недоказанным (F. Miller-Siecheneder и соавт., 1998; S.M. Stahl и соавт., 2001), хотя с другой стороны он усиливал эффект циталопрама при терапевтически резистентных депрессиях в открытом исследовании с достаточным числом испытуемых (M.N. Rapaport и соавт., 2004). Двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями показано также наличие антидепрессивного действия у амисульприда при его применении в небольших дозах. Однако эти исследования касались депрессивных состояний в рамках диагностических категорий, отличных от БАР (G.V. Cassano и соавт., 2002). Его эффективность в качестве средства терапии БД требует дополнительного изучения.

Атипичные антипсихотики оказывают действие не только на основную симптоматику депрессии, но также эффективны в отношении психотических симптомов. Они не вызывают инверсии фазы и обладают хорошей переносимостью.

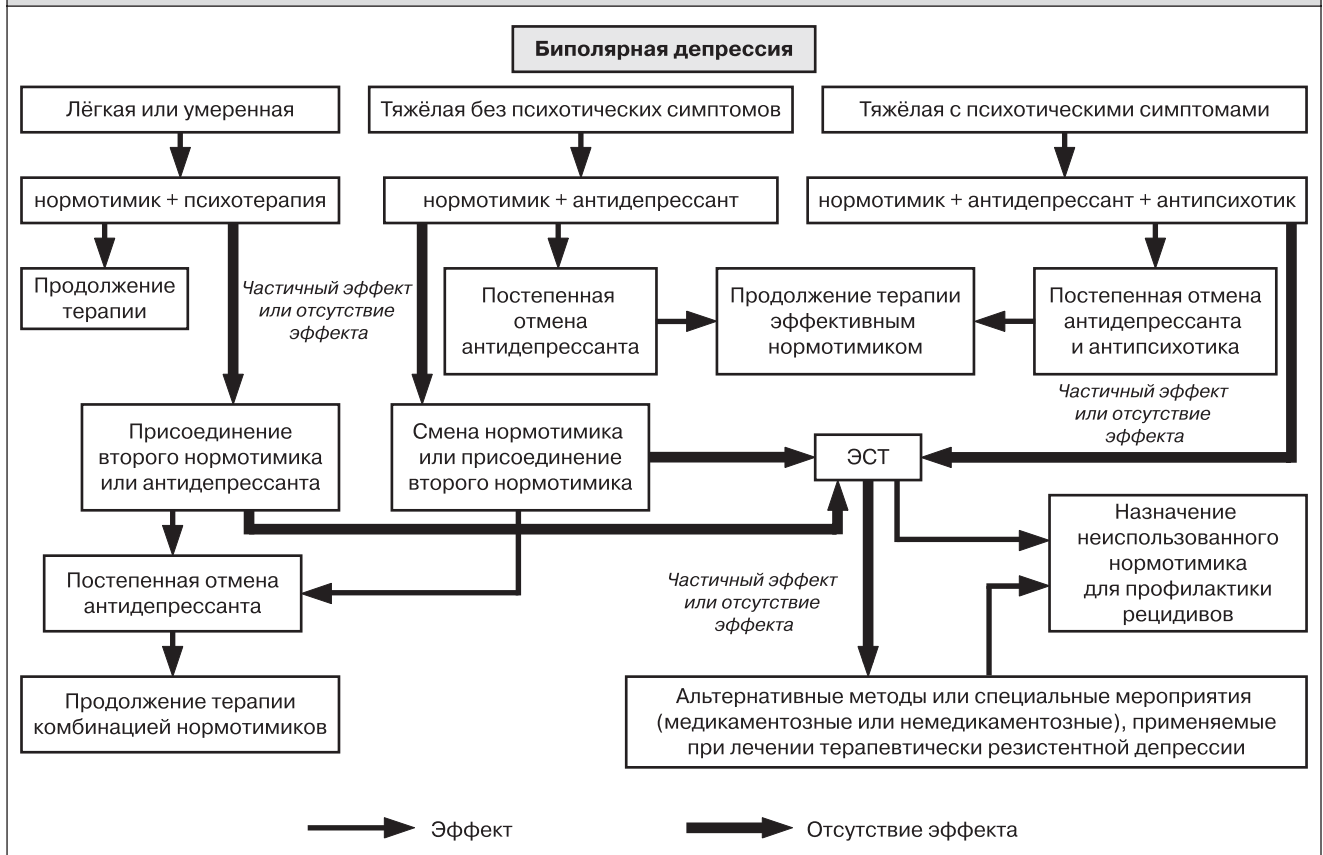
Электросудорожная терапия

Обзор нескольких исследований, включающих в общей сложности около 300 больных, демонстрирует высокую эффективность электросудорожной терапии (ЭСТ) при БД (G.L. Zornberg, J.H.G. Pore, 1993). Семь из них были сравнительными с антидепрессантами, в пяти из которых эффективность ЭСТ была значительно выше. J.J. Daly и соавт. (2001) провели сравнительное исследование эффективности унилатеральной и билатеральной ЭСТ у больных рекуррентной и биполярной депрессией. Различий между двумя фенотипическими группами выявлено не было ни по общей эффективности, ни по степени симптоматического улучшения после проведённого курса ЭСТ. В то же время у больных БД отмечалось более быстрое наступление эффекта независимо от расположения электродов и использованной дозы импульсов. Рядом авторов применение ЭСТ при БД рекомендуется уже после первого неэффективного курса терапии антидепрессантом (J. Prudic и соавт., 1990; American Psychiatric Association, 2002).

Алгоритм

План терапии БД должен строиться на основании анализа множества индивидуальных факторов. Так, при решении вопроса о стационарном или амбулаторном проведении лечения необходимо учитывать не только тяжесть состояния и суицидальный риск, наличие или отсутствие психотической симптоматики, но также и анамнестические данные, касающиеся течения БАР, и условия микросоциального окружения пациента, и степень участия его близких в терапевтическом процессе. К примеру, терапия в условиях стационара может быть предпочтительна для одиноко проживающих больных, у которых БАР протекает сдвоенными фазами с быстрым переходом в развернутое маниакальное состояние, даже если депрессия имеет лёгкую или умеренную степень тяжести и не сопровождается суицидальными мыслями. В то же время, если пациент имеет родных, способных обеспечить ежедневный контроль его состояния и

Рисунок. Алгоритм терапии биполярной депрессии



сотрудничающих с врачом в терапевтическом процессе, проведение амбулаторной терапии возможно даже при достаточно выраженной депрессии.

Купирующая терапия БД

Терапию БД рекомендуется начинать с назначения нормотимических препаратов у тех больных, которые не получают препараты этой группы (рисунок). Если пациент уже получает нормотимик, на первом этапе терапии рекомендуется попытка увеличения его дозы, а при невозможности – смена нормотимика или добавление второго нормотимика. В этом случае решение основывается на анализе предшествующей эффективности и переносимости использованного для профилактики препарата. Очевидно, что при установленной неэффективности профилактического действия целесообразна замена нормотимика. В случае его частичной эффективности, например, при редукции маниакальных фаз или существенном сокращении частоты, тяжести и длительности рецидивов, вероятно, следует рекомендовать использование комбинированной терапии двумя нормотимическими препаратами, применение которых должно быть продолжено с профилактической целью после купирования депрессии. Во всех случаях стратегия терапии с первых шагов купирования депрессивной симптоматики должна строиться с учётом последующего профилактического этапа.

Терапевтическая тактика для лёгкой, умеренной и тяжёлой депрессии без психотических симптомов при БАР-I и БАР-II идентична. При лёгкой и умеренной депрессии без суицидальных мыслей предпочтительнее монотерапия нормотимиками (The Expert Consensus Guideline Series, 1996). Препаратами первого выбора являются ламотриджин, антидепрессивная эффективность которого, по данным контролируемых исследований, сравнима с эффективностью антидепрессантов, и карбоната

лития. В случае известной интолерантности или противопоказаний к их применению, а также при наличии негативного опыта их использования в предшествующих депрессивных фазах возможно назначение карбамазепина или вальпроата натрия. В случае неэффективности монотерапии нормотимиком возможно добавление в схему терапии второго препарата этой же группы или антидепрессанта, преимущественно СИОЗС на минимально короткий срок, присоединение психотерапии. При использовании комбинированной терапии необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия препаратов. При неэффективности второго курса возможна смена нормотимика и/или антидепрессанта, либо, в случае затяжных состояний, нарастающей социальной дезадаптации, – решение вопроса о применении ЭСТ. При неэффективности ЭСТ проводят медикаментозные (сочетание антидепрессантов с инозитолом, агонистами дофамина, психостимуляторами, препаратами фолиевой или аскорбиновой кислоты, омега-3 жирными кислотами, тиреоидными гормонами, сочетания СИОЗС с литием или ламотриджином, миансерина с трициклическим антидепрессантом или ИМАО или СИОЗС и др.) и немедикаментозные (депривация сна, фототерапия, плазмаферез, нормобарическая гипоксия, лазеротерапия, транскраниальная магнитная стимуляция, рефлексотерапия, разгрузочно-диетическая терапия) мероприятия, применяемые при лечении резистентных к терапии депрессий (С.Н. Мосолов, 1996; R.M. Post и соавт., 2003). Противорезистентная медикаментозная сочетанная терапия может проводиться только в условиях стационара, поскольку имеется высокий риск развития побочных явлений, связанных с лекарственными взаимодействиями используемых препаратов.

Сочетанная терапия нормотимиком и антидепрессантом уже на первом этапе лечения реко-

мендуется при тяжёлой депрессии или наличии суицидальных мыслей (The Expert Consensus Guideline Series, 1996). При неэффективности первого курса вначале рекомендуется попытка смены антидепрессанта, затем – нормотимика, либо применение ЭСТ. На втором этапе терапии также рекомендуется присоединение психотерапии. При неэффективности ЭСТ проводят противорезистентные мероприятия.

При тяжёлой депрессии с психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматикой рекомендуется использование комбинации нормотимика, антидепрессанта и атипичного антипсихотика или проведение ЭСТ как наиболее быстрого, безопасного и эффективного метода интенсивной обрывающей терапии уже на первом этапе лечения (G.S. Sachs, 2004). Для депрессии в рамках БАР-I предпочтение отдается ЭСТ (The Expert Consensus Guideline Series, 1996), учитывая меньший риск инверсии фазы и развития развернутой мании при её использовании, а при БАР-II выбором первой линии является комбинация нормотимика, антидепрессанта и антипсихотика. При неэффективности комбинированной фармакотерапии возможна замена препаратов в пределах каждой из групп в зависимости от клинической динамики. При отсутствии противопоказаний ЭСТ является предпочтительной при неэффективности первого курса терапии. При неэффективности трех адекватных курсов терапии необходимо переходить к проведению противорезистентных мероприятий.

Продолженная терапия

Вопрос о длительности поддерживающей терапии антидепрессантом, использованным для купирующей терапии БД, остается дискуссионным. Результаты нескольких плацебо-контролируемых исследований, проведенных в 90-е годы прошлого века, показали, что эффективность антидепрессантов по сравнению с литием при БД, в отличие от рекуррентной, не отличается от плацебо. Профилактическое же применение солей лития существенно снижало число последующих рецидивов при любом варианте течения заболевания. Считается, что отчасти это было связано с тем, что применявшиеся в те годы ТЦА чаще вызывали инверсию фазы и могли ускорять цикличность при БАР. Последние исследования с использованием нового поколения антидепрессантов подвергают сомнению эти взгляды. Так, L.L. Altshuler и соавт. (2001, 2003) на основании двух открытых исследований полагают, что прежние рекомендации как можно более быстрой отмены антидепрессантов во избежание инверсии фазы и развития мании должны быть пересмотрены. Первое из этих исследований было ретроспективным и основывалось на анализе историй болезни, во втором пациенты наблюдались проспективно. В обоих исследованиях пациенты либо продолжали приём антидепрессантов, либо они отменялись, как минимум, спустя 2 месяца стабильного состояния ремиссии, по усмотрению лечащего врача. В обоих исследованиях большее число рецидивов депрессии наблюдалось у тех, кому терапия была отменена (68 % – в ретроспективном и 71 % – в проспективном исследовании) по сравнению с больными, продолжавшими приём антидепрессанта (35 и 41 % соответственно). Более того, продолжительный приём антидепрессанта не приводил к увеличению частоты развития маний или гипоманий. В то же время эти заключения основываются на весьма небольшой выборке пациентов (15–20 % от общего числа включённых в исследование), так как большинство из них не преодолели барьер двухме-

сячного пребывания в ремиссии в связи с развитием рецидива депрессии или мании и были исключены из анализа.

Данные недавнего эпидемиологического исследования Фонда Стэнли, проведённые на большой когорте больных БАР в США, показывают, что частота развития инверсий фазы при продолжении в течение 1 года терапии БД современными антидепрессантами (бупропион, сертралин и венлафаксин) даже на фоне непрерывной нормотимической терапии остаётся высокой и с учётом гипоманиакальных состояний может достигать 35 % (R.M. Post и соавт., 2003). Наибольшая частота инверсий в этом исследовании отмечалась при применении венлафаксина.

G.S. Sachs и соавт. (2000) предлагают у большинства пациентов продолжать приём антидепрессанта в комбинации с нормотимиком не менее 6–12 недель после купирования симптоматики. Если в анамнезе имели место БЦ, или настоящему эпизоду депрессии непосредственно предшествовало маниакальное состояние, рекомендуется отменять антидепрессанты как можно раньше – на второй неделе после достижения клинической ремиссии. При всех обстоятельствах желательно проводить постепенное снижение дозы (25–33 % каждые 2–4 дня). В случае рецидива депрессии в период снижения дозы или сразу после отмены антидепрессанта рекомендуется возобновление схемы купирующей терапии.

Несмотря на необходимость ограничения периода использования антидепрессантов, для больных с частыми рецидивами, развивающимися вследствие их отмены, они могут быть рекомендованы на длительный срок в сочетании с нормотимиками как часть программы профилактической терапии. Приблизительно 20 % больных БАР нуждаются в поддерживающей терапии антидепрессантами.

Во всех случаях при лечении БД следует избегать длительного назначения трициклических антидепрессантов и классических нейролептиков.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности купирующей терапии БД является достижение ремиссии (эутимного периода). При этом крайне важным является контроль инверсии фазы, т. е. отсутствие признаков гипомании. В частности, терапия считается эффективной, если при оценке по шкале HAM-D суммарный балл не выше 7, по шкале MADRS – не выше 12 и по шкале YMRS – нет признаков маниакальной симптоматики.

Осложнения и побочные эффекты терапии

При применении карбамазепина наиболее частыми ранними (первый месяц терапии) побочными эффектами являются сонливость, вялость, нечёткость зрения (диплопия), расстройства двигательной координации, диспептические жалобы. При приёме карбоната лития – явления полиурии, повышение аппетита и увеличения веса тела, тремор рук, снижение полового влечения, вялость, быстрая утомляемость. В отличие от солей лития хроническое применение антиконвульсантов редко вызывает серьёзные побочные явления и осложнения терапии. Из них следует отметить возможность развития при применении карбамазепина лейкопении и аллергических кожных реакций, сопровождающихся мучительным зудом, а также тромбоцитопении при применении вальпроата натрия. В литературе имеются указания на возможность возникновения при приёме антиконвульсантов агранулоцитоза, гепатита и нарушений

сердечного ритма. В этих случаях терапию рекомендуется немедленно прекратить.

Хорошая переносимость ламотриджина как при кратковременном, так и при длительном использовании является его существенным преимуществом перед другими препаратами нормотимического действия. Обобщенные результаты исследования его переносимости в сравнении с литием и плацебо (C.L. Bowden и соавт., 2002) показывают, что нежелательные явления развивались всего у 10 % пациентов. В отличие от лития их частота в группе ламотриджина не имела значимых различий по сравнению с плацебо. Так, при лечении литием тошнота, сонливость, диарея и тремор наблюдались чаще, чем в группе плацебо, и эти различия были статистически значимы. Диарея и тремор статистически значимо чаще наблюдались в группе лития по сравнению с ламотриджином.

По опыту лечения больных эпилепсией известно, что основным препятствием к применению ламотриджина является риск развития кожных высыпаний. У взрослых их частота оценивается как 0,3 % при монотерапии и 0,13 % при сочетанной терапии. Риск развития сыпи повышается при совместном применении с вальпроатом и при более быстром наращивании дозы препарата, чем это предписывается производителем в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению (J.R. Calabrese и соавт., 2004). По обобщенным данным плацебо-контролируемых исследований, при БАР случаи развития сыпи при лечении ламотриджином были так же редки, как при использовании лития и плацебо.

СИОЗС обладают хорошей переносимостью. Побочные эффекты редки и нерезко выражены. Наиболее частыми из них являются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, жидкий стул, усиление перистальтики, боли в животе и запоры), а также сексуальные нарушения (снижение потенции, задержка эякуляции, аноргазмия и др.).

Прогноз

Больные БАР относятся к контингенту наиболее «сохранных» психически больных, однако степень их социальной дезадаптации крайне велика. Более половины жизни они проводят в болезненном состоянии. Несмотря на то, что речь идет, как правило, о физически здоровых людях, качество их жизни, особенно социального и семейного функционирования, а также вообще возможности самореализации, даже в эутичном периоде, существенно ниже по сравнению с качеством жизни страдающих такими тяжелыми дезадаптирующими хроническими соматическими заболеваниями, как множественный склероз и ревматоидный артрит. В среднем больной БАР теряет около 9 лет продуктивной жизни (J.D. Lish и соавт., 1994).

По данным T. Suppes и соавт. (2001), основанным на обследовании 261 больного БАР, у 70 % имеет место та или иная психопатологическая симптоматика в межприступный период, у 65 % – диагностируются коморбидные заболевания (чаще всего злоупотребление психоактивными веществами или тревожные расстройства).

Прогноз течения БД в целом благоприятный. Фазы БД, как правило, короче, чем при рекуррентной депрессии и прогноз терапевтической эффективности лучше. В то же время риск инверсии фазы при БД значительно выше, чем при рекуррентной депрессии, и его развитие существенно ухудшает прогноз дальнейшего течения заболевания в целом.

При БАР крайне велик риск суицидальных попыток. Риск завершённого суицида у этого контингента больных составляет 20 % на протяжении

жизни, что в 20–30 раз выше, чем в популяции, и выше, чем при рекуррентной депрессии. Так, R.C. Kessler и соавт. (1999) обнаружили, что суицидальную попытку, по крайней мере, один раз в жизни предпринимали 8 % больных БАР, а в новом исследовании J.N. Kogan и соавт. (2004) эта цифра составила 35,7 %. Причём четверть всех суицидальных попыток совершается в первые 2 года после отчётливой клинической манифестации заболевания (L. Tondo и соавт., 2001), что находится в явном противоречии с тем фактом, что адекватную профилактическую терапию больные БАР начинают обычно получать не ранее, чем через 7 лет после начала заболевания. В среднем продолжительность жизни больных БАР за счёт завершённых суицидов на 10 лет меньше, чем в здоровой популяции (J.D. Lish и соавт., 1994). Данные мета-анализа 29 исследований, оценивавших суицидальный риск более чем у 15 тыс. больных БАР, показывают, что стандартизованный к общей популяции уровень смертности у этой категории психически больных был более высоким, чем, например, при рекуррентной депрессии или в смешанной категории больных с токсикоманиями (L. Tondo и соавт., 2001). Риск завершённого суицида в течение года при БАР составлял 0,4 %, что в 27 раз выше, чем в общей популяции (0,014 %). Риск развития суицида в течение жизни был наиболее высок у больных БАР-II (24 %) по сравнению с БАР-I (17 %) или рекуррентной депрессией (12 %).

Среди факторов, значительно повышающих суицидальный риск как у больных с БАР-I, так и БАР-II, наиболее часто перечисляются следующие:

- наличие суицидальных попыток в анамнезе;
- раннее начало заболевания (до 25 лет);
- актуальная депрессия (особенно тревожная и затяжная) или смешанное состояние;
- последняя предшествующая фаза – тяжёлая депрессия;
- сопутствующая токсикомания, особенно алкоголизм;
- резкая отмена или перерыв в терапии литием;
- неэффективность проводимой нормотимической или антидепрессивной терапии.

Реже указываются и другие факторы, включая неожиданную потерю социальной поддержки, наличие суицидального опыта у родственников, применение физических мер воспитания или сексуальные домогательства в семье, личностная патология, коморбидные соматические расстройства и т. д. (R.J. Baldessarini, L. Tondo, 1998; L. Tondo и соавт., 2001; F.K. Goodwin и соавт., 2003; G.S. Leverich и соавт., 2003). Всё это важно учитывать для своевременного выявления таких больных, принятия надлежащих мер и быстрого назначения соответствующей адекватной терапии.

Среди больных БАР значительно выше, чем в здоровой популяции, процент лиц, имеющих неприятности на работе, совершающих правонарушения, подвергающихся наказанию, аресту или оказывающихся в заключении.

Для БАР характерна высокая частота развития коморбидных расстройств. По данным R.C. Kessler и соавт. (1994), 100 % больных БАР-I соответствуют также критериям одной или более осей по DSM-IV. Наиболее часто встречаются тревожные расстройства, алкоголизм, зависимость от лекарственных веществ, дефицит внимания. Риск развития алкогольной зависимости при БАР в 6–7 раз выше, чем в общей популяции (R.C. Kessler и соавт., 1994), при этом у мужчин этот риск выше в 3 раза, а у женщин в 7 раз (M.A. Frye и соавт., 2003). По данным J. Angst (2003), паническая симптоматика при БАР

наблюдается чаще, чем при рекуррентной депрессии, и может существенно затягивать фазу. Не менее редко наблюдается коморбидность с соматическими заболеваниями (наиболее часто встречаются сердечно-сосудистая патология, диабет, ожирение и тиреоидная дисфункция). Более того, у таких больных часто отмечается недостаток волевых усилий и мотивации для борьбы с соматическими факторами риска, что в конечном итоге приводит к повышению общей болезненности и смертности в популяции больных БАР (D.J. Kupfer, E. Frank, 2002). Все эти коморбидные расстройства являются отягчающим фактором, ухудшающим течение БАР.

Своевременная диагностика и правильная терапевтическая тактика позволяют существенно снизить дезадаптирующее влияние заболевания, и, наоборот, – ошибки диагностики и, как следствие, неадекватная терапия сама по себе приводят больных к быстрой инвалидизации.

Литература

1. Костокова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве // Социальная и клиническая психиатрия. 2003; 4: 106–114
2. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. «Восток». 1996; 374.
3. Ahlfors U.G. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients /Ahlfors U.G., Baastup P.C., Dencker S.J. et al. //Acta Psychiatr Scand. 1981; Sep; 64: 3: 226–237.
4. Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, et al. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. // J Clin Psychiatry. 2001; 62: 612–616.
5. 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.
6. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. 2003; 13: S43–S50.
7. APA Practice Guidelines // Am J of Psych. 2002; 159: 4: Suppl.
8. Baldessarini R.J., Tondo L. Harvard Medical School Guide to Assessment and Intervention in Suicide /San Francisco, Calif: Jossey-Bass; 1998; 355.
9. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment // Am J Psychiatry. 1980; 137: 782–790.
10. Bowden C.L., Ghaemi N., Gyulai L., et al. Lamotrigine delays mood episodes in recently depressed bipolar I patients. In: New Research Abstracts of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 18–23, 2002; Philadelphia, PA, 81.
11. Bebbington P., Ramana R., The epidemiology of bipolar affective disorder // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1995; 30: 279–92.
12. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G.S., Ascher J.A., Monaghan E, Rudd G.A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // J Clin Psychiatry. 1999; 60: 79–88.
13. 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; 284.
14. Coryell W., Endicott J., Maser J.D. et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders // Am J Psychiatry. 1995; 152: 385–390.
15. Coryell W. Scheftner W., Keller M. et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression // Am J Psychiatry. 1993; 150: 720–727.
16. Cassano G.B., Jori M.C., and AMIMAJOR Group. Efficacy and safety of amisulpride 50mg versus paroxetine 20mg in major depression: A randomized, double-blind, parallel group study // Int Clin Psychopharmacol. 2002; 17: 27–32.
17. Compton M.T., Nemeroff C.B. The treatment of bipolar depression // J Clin Psychiatry. 2000; 61: 9: 57–67.
18. Daly J.J., Prudic J., Devanand D.P. et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response // Bipolar Disord. 2001; 3: 2: 95–104.
19. Doree J.P., Tourjman V., Kunicki S., Desrosiers J., Vanise C., Elie R., Lew V.A. Comparison of quetiapine versus lithium treatment resistant depression. APA Annual Meeting, New YORK, Abstracts NR 2004, 273.
20. Ehnavall A., Agren H. Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients // J Affect Disord. 2002; 70: 67–75.
21. Frye, M.A., Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., Dunn, R.T., Speer, A.M., Osuch, E.A., Luckenbaugh, D.A., Cora-Ocatelli, G., Leverich, G.S., Post, R.M., 2000. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // J Clin Psycho-pharmacol 2000; 607–614.
22. 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.
23. Gijsman 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.
24. Goldberg J. Spontaneous depression versus biphasic cycling // Am J Psychiatry. 2001; 158: 124–126.
25. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness // Oxford University Press, New York, 1990; 369–596.
26. Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.F. et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex // JAMA. 2003; 290: 1467–1473.
27. Hiller W, Dichtl G, Hecht H. Hundt W, von Zerssen D (1993) An empirical comparison of diagnoses and reliabilities in ICD-10 and DSM-III-R // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 242: 209–217.
28. Hirschfeld R.M.A., Calabrese J.R., Weissman M. et al. Lifetime prevalence of bipolar I and II disorders in the United States [abstract]. Presented at the 155th American Psychiatric Association Annual Meeting, May 18–23, 2002, Philadelphia, PA, USA.
29. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // J Clin Psychiatry. 2003; (b): 64: 53–59.
30. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // Acta Psychiatr Scand. 1989; 79: 136–147.
31. 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.
32. Kendell RE, Gourlay J. The clinical distinction between affective psychoses and schizophrenia. Br J Psychiatry. 1970; 117: 261–266.
33. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., et al. Lifetime and 12-month prevalence of DMS-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. 1994; 51: 8–19.
34. Kessler R.C., Stang P., Wittchen H.U. et al. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorder in the US National Comorbidity Survey // Psychol Med 1999; 29:555–567.
35. 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.
36. Kravitz H.M., Fawcett J. Carbamazepine in the treatment of affective disorders // Med Sci Res. 1987; 15: 1–8.
37. Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J. et al. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states // Acta Neuropsychiatrics. 2000; 12:110–114.
38. Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J. et al. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry // J Clin Psychiatry. 2002; Feb; 63: 2: 120–125.
39. Kupfer D.J. Bipolar depression. The clinician's reference guide (BD-CRG), Moutva, N.J., Current Psychiatry, 2004; 96.
40. Lambert P.A. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). / Enrich H.M., Okuma T., Muller A.A.-eds. -Anticonvulsants and Affective Disorders Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984; 33–44.
41. 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.
42. 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.
43. Malhi G.S., Vieta E. Topics in contemporary psychiatric practice diagnosing bipolar disorder // Int J Psych Clin Pract. 2001; 5: 3: 223–224.
44. Malhi G.S., Mitchell P.B., Salim S. Bipolar Depression. Management Options// CNS Drugs. 2003; 17: 1: 9–25.
45. Macfadden W, Calabrese J, McCoy R, Minkwitz R, Wilson E, Mullen J. Antianxiety effects of quetiapine in bipolar depression. Poster presented at the XXIVth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) Congress, June 20–24, 2004; Paris, France.
46. 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.
47. McElroy S.L., Keck Jr.P.E., Pope Jr.H.G. et al. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines // J Clin Psychiatry. 1989; 50: 3: 23–29.
48. 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.
49. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar

depression: a comparison with matched major depressive disorder patients // J Clin Psychiatry. 2001; 62: 212–216.

50. Montgomery S.A. The advantages of paroxetine in different subgroups of depression // Int Clin Psychopharmacol. 1992; 6: Suppl 4: 91–100.

51. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // Am J Psychiatry. 2001; 158: 906–912.

52. Neumann J., Siedel K., Wunderlich H. Anticonvulsants in affective disorders / Ed. by H.M.Emrich et al. Amsterdam Oxford Princeton: Excerpta Medica, 1984; 1160–1166.

53. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. British Journal of Psychiatry 1994; 164: 549–550.

54. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses // Acta Psychiatr Scand. 1966; 42: 1–188.

55. Post R., Leverich G.S., Altshuler L. et al. Lithium-discontinuation-induced refractoriness:iminary observations // Am J Psychiatr. 1992; 149: 1727–1729.

56. Post R.M., Denicoff K.D., Leverich G.S., Altshuler L.L. et al. Presentations of depression in bipolar illness // Clinical Neuroscience Research 2. 2002; 142–157.

57. Post R.M., Unde T.W., Roy-Byrne P.P. et al. Antidepressant effects of carbamazepine // Am J Psychiatry. 1986; 143: 29–34.

58. 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: 12: Suppl 4: 1–15.

59. 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.

60. Prudic J., Sackeim H., Devanand D.P. Medication resistance and clinical response to ECT // Psychiatry Res. 1990; 31: 287–296.

61. Rapaport MN, Canuso CM, Rouillon F, Leblanc J, Young AH, Loesher 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.

62. Roy-Byrne P., Post R.M., Uhde T.W. et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH // Acta Psychiatr Scand. 1985; 317: 1–34.

63. Sachs G.S., Lafer B., Stoll A.L. et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression // J Clin Psychiatry. 1994; 55: 391–393.

64. Sachs G.S. STEP-B.D. Update: What have we learned, in International Bipolar Disorder. 2003. Pittsburgh, PA: Western Psychiatric Institute and Clinic,

UPMC Health System

65. Sach G.S., Koslov C.L., Ghaemi S.N. The treatment of bipolar depression // Bipolar Disord Munksgaard. 2000; 2: 256–260.

66. Sachs G. Managing bipolar affective disorder. London, Science Press, 2004; 146.

67. 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.

68. Strömgen L., Boller S. Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder.// Psychiat. Dev. 1985; 4: 349–367.

69. 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 Disorder. 2001; 67: 45–59.

70. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of bipolar disorder. Steering Committee: Allen Frances, John P. Docherty, David A. Kahn. The Journal of Clinical Psychiatry. 1996; 57; Suppl 12A.

71. Tohen M., Goldberg J.F., Gonzalez-Pinto Arrillaga A.M. et al. A 12-week, double blind comparison of olanzapine vs. haloperidol in the treatment of acute mania // Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 12: 1218–1226.

72. 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.

73. Truman APA poster 2003.

74. Van Os J., Gilvarry C., Bale R., van Horn E., Tattan T., White I., Murray R. A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. UK700 Group // Psychol Med. 1999; 29: 595–606.

75. Wehr T.A., Goodwin F.K. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? // Am J Psychiatry. 1987; 144: 1403–1411.

76. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // JAMA. 1996; 276: 293–299.

77. Wittchen H.U., Essau C.A., von Zerssen D., Krieg J.C., Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1992; 241:247–258.

78. 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: 1: 124–126.

79. Zornberg G.L., Pope H.G. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research // J Clin Psychopharmacol. 1993; 13: 397–408.

Приложение № 1. Индекс биполярности

В каждом пункте выберите описание, наиболее подходящее данному больному

Неотъемлемый признак = 20

Важный признак = 15

Признак, достоверно связанный с биполярным расстройством = 10

Неспецифический симптом расстройства = 5

Симптом, вероятно связанный с биполярным расстройством = 2

Нет данных в пользу биполярного расстройства = 0

I Описание эпизода

Баллы ____ из 20

20	• Документально засвидетельствованный маниакальный или смешанный эпизод с яркой эйфорией, маниакальным поведением при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния
15	• Очерченный острый эпизод смешанного, гневливого или маниакального характера при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния
10	• Очерченная гипомания при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния
	• Очерченная циклотимия при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния
	• Очерченная мания, спровоцированная приёмом антидепрессантов
5	• Очерченная гипомания, спровоцированная приёмом антидепрессантов
	• Эпизоды состояний, близких к гипоманиакальным, однако выраженность и продолжительность симптомов не достаточна для констатации гипомании либо симптоматика соответствует критериям циклотимии
	• Единичный большой депрессивный эпизод с психотическими или атипичными симптомами. Атипичные симптомы (для диагноза необходимо наличие как минимум двух симптомов) – чрезмерная сонливость, булимия, нарушения моторики
	• Депрессия после разлуки
2	• Типичное рекуррентное (униполярное) большое депрессивное расстройство
	• Анамнестические сведения о психотических симптомах любой природы (бред, галлюцинаций, идей воздействия, магического мышления)
0	• В анамнезе отсутствуют сведения о значимых повышениях настроения, рекуррентной депрессии или психотических симптомах

II Возраст начала заболевания (первого эпизода)

Баллы ____ из 20

20	15–19 лет
15	ранее 15 лет или 20–30 лет
10	30–45 лет
5	после 45 лет
0	аффективных эпизодов не было либо симптоматика соответствует критериям циклотимии, дистимии