

нию инъекций, бояться побочных действий, чрезмерной релаксации. Всего на первом этапе эффективная помощь алпразоламом была оказана 32 пострадавшим.

На втором этапе оказания психолого-психиатрической помощи (13 наблюдений) эффективность применения алпразолама была ниже (на 2–3-и сутки), время достижения ожидаемого эффекта значительно увеличилось до 30–40 минут. Родственники погибших уже отреагировали на стресс, находясь на пути к осознанию трагедии, и стрессовая система вступила в фазу устойчивой адаптации. Пожилые пациенты с наличием соматической патологии требовали в этот период комплексного и последовательного лечения (психологического, биологического, в т. ч. и осложнений соматических заболеваний), а не разовых применений лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данных практических наблюдений применения алпразолама в процессе оказания психиатрической помощи населению при чрезвычайных ситуациях с большим количеством пострадавших показывают эффективность алпразолама в остром постстрессовом периоде, быстроту наступления анксиолитического эффекта при отсутствии выраженных побочных явлений.

Литература

1. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995; 204–295: 385.
2. Смулевич А.Б., Колющая Е.В. Отчет о клиническом испытании препарата алпразолама. НЦПЗ РАМН, 1993.
3. Калинин В.В. Новые данные по применению алпразолама в психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000; 4: 2: 116–118.

Клинические рекомендации по терапии маниакальных и смешанных состояний при биполярном расстройстве (проект)¹

В последние годы подходы к терапии маниакальных и маниакально-бредовых состояний (МС) подвергаются значительному пересмотру. Это объясняется, с одной стороны, расширением терапевтических показаний для ряда хорошо известных препаратов (рисперидон, кветиапин, оланзапин) и появлением новых лекарственных средств (зипрасидон, амисульприд, арипипразол, антиконвульсанты – ламотриджин, габапентин, леветирacetам), место которых в терапии МС нуждается в уточнении, с другой – активным использованием новых систематик (МКБ-10 и DSM-IV) и выделением в них таких диагностических категорий, как шизоаффективное и биполярное расстройство (БАР) I и II типов.

Хотя МС наиболее часто встречаются в структуре БАР, они могут наблюдаться и при ряде других психических заболеваний (шизоаффективное расстройство, шизофрения, эпилепсия, органические заболевания головного мозга, симптоматические и интоксикационные психозы), накладывающих отпечаток как на клинические проявления состояния, так, безусловно, и на выбор терапии, что требует их тщательной дифференциальной диагностики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Современные диагностические критерии МС имеют четкие дефиниции. По классификации

МКБ-10 основными характеристиками МС являются повышенное неадекватность обстоятельствам настроение или раздражительность, агрессивность, длительностью не менее 1 недели в сочетании с ускорением идеаторных и моторных функций, сокращением потребности во сне и усилением симптоматики во второй половине дня.

Лучезарно счастливое настроение с идеями переоценки собственной личности может меняться от эйфории до экспансивности, нередко сопровождаясь вспышками раздражительности, враждебности и агрессивными действиями по отношению к лицам, оказывающим противодействие. Нередко маниакальный аффект изначально носит характер дисфорического с недовольством и выраженной раздражительностью (так называемая «гневливая мания»).

В МКБ-10 МС в рамках БАР дифференцируются только по степени тяжести, увеличению объема и темпа физической и психической активности: гипомания, мания без психотических (бредовых) симптомов и мания с психотическими симптомами. В последнем случае бред и галлюцинации могут быть классифицированы как конгруэнтные или неконгруэнтные настроению. «Неконгруэнтные» включают аффективно нейтральные бредовые или галлюцинаторные расстройства, например бред отношения без чувства вины или обвинения, или голоса, беседующие с больным о событиях, которые не имеют эмоционального значения.

Гипомания – это легкая степень мании. Отмечается постоянный легкий подъём настроения (по крайней мере, в течение нескольких дней), повышенная энергичность и активность, чувство благополучия, физической и психической продуктивности. Также часто отмечаются повышенная социальная деятельность, разговорчивость, фамильярность, повышенная сексуальная активность, сниженная потребность во сне, у женщин – чрезмерный макияж и необычно яркая одежда. Однако эти симптомы не приводят к серьёзным нарушениям в работе или социальному неприятию больных. Иногда вместо обычного весёлого настроения могут наблюдаться раздражительность, повышенное самомнение и грубое поведение.

Мания без психотических симптомов характеризуется приподнятым неадекватно обстоятельствам настроением, которое может меняться от беспечной весёлости до почти неконтролируемого

¹Текст проекта клинических рекомендаций подготовлен С.Н. Мосоловым и Е.Г. Костюковой в соответствии с решением XIV съезда психиатров России и является частью общих клинических рекомендаций по терапии биполярного аффективного расстройства (рекомендации по терапии биполярной депрессии были опубликованы в 3 номере журнала). Рабочая группа будет признательна за любые конструктивные замечания и дополнения.

возбуждения. Подъём настроения сопровождается повышенной энергичностью, приводящей к гиперактивности, речевому напору и сниженной потребности во сне. Нормальное социальное торможение утрачивается, внимание не удерживается, отмечаются выраженная отвлекаемость, повышенная самооценка, легко высказываются сверхоптимистические идеи и идеи величия. Могут возникать нарушения восприятия, такие как переживание цвета как особенно яркого (и обычно прекрасного), озабоченность мелкими деталями какой-либо поверхности или фактуры, субъективная гиперacusия. Больной может совершать экстравагантные и непрактичные поступки, бездумно тратить деньги или может стать агрессивным, влюбчивым, шутливым в неподходящих обстоятельствах. При некоторых маниакальных эпизодах настроение скорее раздражённое и подозрительное, нежели приподнятое.

Для мании с психотическими симптомами характерны повышенная самооценка и идеи превосходства, перерастающие в бредовые идеи величия, а раздражительность и подозрительность, трансформирующиеся в бред преследования. В тяжёлых случаях могут отмечаться экспансивно-парафренические переживания величия или бредовые идеи о знатном происхождении. В результате скачки мыслей и речевого напора речь больного становится малопонятной.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МС занимают значительный удельный вес в структуре БАР. По данным L.L. Judd и соавт. (2002), у больных БАР аффективная симптоматика занимает в среднем 47 % времени всей жизни. На долю МС и смешанных состояний приходится 20 и 12 % времени болезни соответственно. Развитие МС, как правило, приводит к выраженной социальной дезадаптации и госпитализации, а часто и к совершению противоправных действий. По результатам опроса 2839 пациентов с БАР, проведённого D.J. Kupfer и соавт. (2002), депрессия становилась причиной госпитализаций в 59 % случаев, МС – в 43 % случаев, а смешанные состояния – в 33 %. К госпитализации, часто недобровольной (учитывая отсутствие критики к состоянию, повышенное настроение и переживание полного благополучия), при МС приводят, как правило, выраженные нарушения поведения.

При МС часто развивается психотическая симптоматика. Около 50 % маниакальных эпизодов сопровождаются бредовой симптоматикой, 15 % – галлюцинаторной и 20 % – формальными расстройствами мышления (F.K. Goodwin, K.R. Jamison, 1990).

Распространённость самого БАР 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 достигает 5 % (R.C. Kessler и соавт., 1994), а с учётом субсиндромальных форм – до 12 % (J. Angst и соавт., 2003). Существенных различий в показателях заболеваемости, связанных с географическими или этническими причинами, не установлено (M.M. Weissman и соавт., 1996).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ТЕЧЕНИЕ

Простой маниакальный синдром (мания без психотических симптомов) представлен классической маниакальной триадой, характеризующейся повышенным настроением, ускорением ассоциативных процессов и чрезмерным стремле-

нием к деятельности, встречается в последние годы достаточно редко. При этом пациентам свойственна излишняя весёлость, оптимизм, отвлекаемость, быстрое переключение внимания, поверхностность суждений. Они испытывают прилив сил, теряют потребность во сне, мышление их ускорено, часто присутствует «скачка идей», сбивчивость, достигающая бессвязности, а также речь в виде монолога. Основной клинической разновидностью простого маниакального синдрома являются гневливые мании, при которых на первый план выходят раздражительность, придирчивость, проявления агрессии, дисфорический характер настроения. Описаны также непродуктивные мании, когда на фоне повышенного настроения и небольшого ускорения ассоциативного процесса отсутствует стремление к деятельности, и спутанные мании с крайне выраженным ускорением ассоциативных процессов. В рамках биполярного и шизоаффективного расстройств также встречаются смешанные аффективные состояния, характеризующиеся одновременным присутствием симптомов как маниакальных, так и депрессивных. Например, депрессивные состояния с гиперактивностью и речевым напором или маниакальное настроение со снижением активности и либидо.

На практике МС в подавляющем большинстве входят в структуру сложных синдромов и сочетают в себе симптомы нескольких психопатологических расстройств. По разным данным, от четверти до двух третей всех МС сопровождаются бредом и от 13 до 40 % – галлюцинациями (R.M. Hirschfeld и соавт., 2003). В структуре МС при шизоаффективном расстройстве могут развиваться явления инсценировки, острый фантастический бред, галлюциноз, онейроидно-кататонические состояния, псевдогаллюциноз, психические автоматизмы и т. д. В классическом варианте бредовая симптоматика при МС тесно спаяна с аффектом и представлена идеями величия от переоценки собственной личности до уровня экспансивных. Гневливый аффект может сопровождаться формированиями, близкими к параноидным идеям, которые, однако никогда не приобретают детальной разработанности и систематизации, свойственной параноидным состояниям при шизофрении. В структуре мании, чаще на высоте её развития, могут присутствовать и неконгруэнтные аффекту симптомы первого ранга по Курту Шнайдеру (в т. ч. вкладывание мыслей, идеи воздействия) (W.T. Carpenter, J.S. Strauss, 1974). Удельный вес бредовой симптоматики в клинической картине МС нарастает при раннем начале БАР (A.M. Rosen и соавт., 1983). В таких случаях велик риск хронификации состояния и особенно затруднен дифференциальный диагноз с шизофренией.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Одной из наиболее часто встречающихся диагностических проблем является отграничение МС при БАР от МС при шизофрении, особенно если стадия гипомании пропущена и больного видят только на высоте болезни, когда бредовая симптоматика и выраженное психомоторное возбуждение могут скрыть основное расстройство настроения. Больные с манией, которые хорошо реагируют на нейролептическую терапию, могут представлять аналогичную диагностическую проблему на той стадии, когда их физическая и психическая активность вернулась к норме, но остаются бред и галлюцинации. Вместе с тем весёлость, приподнятое настроение, заразительность настроения для других очень типичны для мании. Сочетание маниакального настроения, быстрая напористая речь

и гиперактивность также характерны для МС. Периодически возникающие специфические для шизофрении галлюцинации и бред могут быть расценены как неконгруэнтные настроению. Если данные симптомы чётко выражены и долговременны, то более уместен диагноз шизоаффективного расстройства.

Маниакальную симптоматику может вызывать приём некоторых фармакологических препаратов. К ним относятся: леводопа, фенамин, баклофен, бромиды, бромкриптин, каптоприл, циметидин, кокаин, кортикостероиды, циклоспорин, тебурам, галлюциногены, опиаты, йохимбин. МС также могут быть вызваны приёмом антидепрессантов или их резкой отменой.

Одномоментное сосуществование или быстрое (в течение нескольких часов) чередование гипоманиакальных, маниакальных и депрессивных симптомов, длящееся не менее двух недель, – таковы критерии смешанных состояний по МКБ-10. Более узкие диагностические критерии *смешанных аффективных состояний* представлены в DSM-IV: сосуществование развёрнутой мании и развёрнутого большого депрессивного эпизода на протяжении не менее 1 недели. Смешанные состояния являются очевидной клинической реальностью и имеют значительный удельный вес в течение БАП (S.L. McElroy, 1992), характеризуясь высоким суицидальным риском и низкой эффективностью психофармакотерапии. Ещё E. Kraepelin описывал феномен сосуществования мании и депрессии в 38 % случаев, и к настоящему времени эта пропорция остается неизменной (W. Coryell и соавт., 1995). Смешанные состояния в описании E. Kraepelin – это не только внезапный порыв веселья во время меланхолического состояния, не только глубокая грусть на несколько часов у маниакально-экзальтированного больного, это меланхолические мысли при двигательном и речевом возбуждении или же весёлое настроение при глубоком ступоре. Непродуктивная мания, маниакальный ступор, с одной стороны, депрессия со «скачкой идей», ажитированная депрессия, с другой, являются важными составляющими частями учения о маниакально-депрессивном психозе.

В отличие от классических вариантов МС и депрессий эпизоды смешанных состояний более сложны для диагностики, имеют большую длительность, хуже поддаются терапии, чаще сопровождаются бредом и галлюцинациями, а также неожиданными суицидальными попытками (D.J. Kupfer и соавт., 2000).

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Цели и стратегия фармакотерапии при МС

В настоящее время существуют несколько международно признанных подходов к дифференцированной терапии МС (D.J. Kupfer и соавт., 2000; J. Fawcett и соавт., 1999; G. Sachs и соавт., 2000; S. Kasper и соавт., 2002; Expert Consensus Guidelines Series, 1996; APA, 2002; G.H. Goodwin, 2003; T. Suppes и соавт., 2003; H. Grunze и соавт., 2003). Во всех клинических рекомендациях при выборе терапии МС предлагается учитывать решение следующих задач: 1) купирование актуальной (острой) маниакальной симптоматики, включая быстрый контроль поведения (психомоторного возбуждения и агрессивности); 2) предотвращение развития или усиления (при смешанных состояниях) депрессивной симптоматики; 3) необходимость проведения длительной профилактической нормотимической терапии для лечения БАП как хро-

нического рецидивирующего заболевания. В большинстве рекомендаций при выборе терапии учитывается также тяжесть МС и некоторые клинические варианты (классическая или эйфорическая мания, гневливая или дисфорическая мания, психотическая или бредовая мания, маниакальное состояние со смешанными чертами).

В настоящий момент эффективность при купировании МС доказана для многих групп лекарственных средств, у наиболее хорошо изученных препаратов (соли лития, производные вальпроевой кислоты, традиционные нейролептики) определены спектры клинического действия, что в некоторой степени облегчает на практике индивидуальный подбор терапии. Выбор терапии при купировании МС определяется не только особенностями действия различных групп препаратов, но и их переносимостью.

Существенно повысить эффективность терапии МС возможно, следуя определенным методическим правилам её проведения. Так, адекватная дозировка, динамичное и своевременное изменение терапии позволяют быстро купировать симптоматику и препятствуют затягиванию эпизода. Назначение препарата для поддерживающей нормотимической терапии (литий, антиконвульсанты, атипичные антипсихотики) должно проводиться достаточно рано и «накладываться» на начальный этап купирующей терапии, так как профилактическое действие этих препаратов развивается относительно медленно.

Современные подходы к терапии МС предполагают начинать лечение комбинацией лития или вальпроатов + антипсихотик. Следует учитывать, что у менее тяжёлых пациентов может оказаться достаточной монотерапия, например солями лития, производными вальпроевой кислоты или атипичными антипсихотиками. Применение атипичных антипсихотиков в большинстве случаев предпочтительнее традиционных, в первую очередь за счёт их лучшей переносимости (менее выраженные седация и риск развития экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии), а также из-за меньшего риска инверсии аффекта (депрессогенного действия). При выборе нормотимика при терапии смешанного состояния вальпроаты предпочтительнее препаратов лития. Другие антиконвульсанты (карбамазепин, топирамат, габапентин) и блокаторы кальциевых каналов могут применяться для альтернативной терапии.

Сравнение особенностей действия антимианкальных средств показало, что применение вальпроатов эффективно при всех типах МС и может использоваться в составе комбинированной терапии при сложных маниях, тогда как другой антиконвульсант – карбамазепин – может использоваться в качестве дополнительной терапии при смешанных состояниях. Антимианкальная эффективность новых антиконвульсантов (ламотриджин, габапентин, топирамат) нуждается в дальнейших исследованиях. При простых классических МС эффективность солей лития является самой высокой – около 75 %, тогда как при всех других видах МС результаты монотерапии литием не превышают 30 %. Традиционный нейролептик галоперидол эффективно воздействует на классическую манию и сложную (психотическую или бредовую) манию. К наиболее стабильным результатам приводит проведение комбинированной терапии (нормотимик + антипсихотик) – её эффективность при купировании МС, за исключением смешанных состояний составляет 60–70 %. Преимущество комбинированной терапии заключается в более быстром (к 3-му дню лечения) начале те-

рапевтического действия по сравнению с любым видом монотерапии.

При монотерапии традиционными нейролептиками (чаще седативными), а также при проведении комбинированной терапии иногда может развиваться состояние, которое раньше называлось «заторможенная» мания, а теперь скорее относится к смешанному состоянию, характеризующемуся отсечением моторного компонента и развитием чрезмерной седации, вялости, сонливости при сохранности редуцированного повышенного настроения и идеаторного возбуждения), а также частичная или полная инверсия аффекта. Наиболее выраженными депрессогенными свойствами обладают традиционные нейролептики, и среди них хлорпромазин.

При терапии смешанных аффективных состояний необходимо руководствоваться общими представлениями о влиянии фармакотерапии на течение БАР. Препаратами первого выбора являются нормотимики, особенно вальпроаты и карбамазепин. При недостаточной эффективности одного из них возможно применение комбинированной терапии с литием. При наличии выраженной депрессивной симптоматики в структуре смешанного состояния в схему терапии на короткий срок могут добавляться антидепрессанты. В то же время, учитывая, что они могут приводить к усилению выраженности МС, некоторые исследователи рекомендуют отказаться от применения антидепрессантов вообще, ограничившись назначением нормотимиков, преимущественно карбамазепина и вальпроата натрия. Очевидно, что назначения трициклических антидепрессантов следует избегать. При недостаточной эффективности нормотимической терапии в качестве купирующего маниакальную симптоматику средства или при наличии психотических симптомов в схему терапии могут добавляться атипичные антипсихотики. Учитывая депрессогенное действие классических нейролептиков, их применения при смешанных состояниях следует избегать.

НОРМОТИМИКИ

Соли лития

Плацебо-контролируемые исследования эффективности солей лития при МС начали проводиться практически с момента выявления у него нормотимического действия. В ранних исследованиях M. Schou и соавт. (1954) нескольким больным назначалось плацебо, однако не использовался двойной слепой метод. R. Maggs и соавт. (1963), W.E. Bunney и соавт. (1968), F.K. Goodwin и соавт. (1969); P. Stokes и соавт. (1971), исследуя клиническую эффективность лития при МС, помимо применения плацебо, использовали методики кроссовера, попеременно переключая каждого из больных с плацебо на литий и обратно. Данные исследования показали статистически достоверное преимущество лития по сравнению с плацебо, однако они имели ряд методических недостатков, таких как небольшое количество больных в выборках, отсутствие объективных критериев оценки получаемых результатов, малая продолжительность терапевтических курсов (по 10 дней). Двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование C. Bowden и соавт. (1994), выполненное на высоком методическом уровне, подтвердило хорошую аниманиакальную эффективность солей лития и его превосходство над плацебо.

Соли лития (карбонат лития, оксибутират лития) являются основным средством лечения МС, их эффективность составляет около 60–70 %, а при

купировании острых МС, по современным оценкам (J.R. Calabrese, M.J. Woyshville, 1995; C. Bowden, 1998; M. Maj и соавт., 1998; J. Soares, E.S. Gershon, 2000; C.B. Nemeroff и соавт., 2000), общая эффективность солей лития колеблется от 40 до 80 %. Эффективнее всего применение лития оказывается при классических маниях (от 62 до 80 %), менее эффективен он при лечении смешанных состояний (от 35 до 40 %), а в случаях быстрой цикличности положительный результат терапии достигается лишь у 22–30 % пациентов.

Выбор врачом дозы препарата преследует цель как можно быстрее достичь необходимой концентрации лития в организме. Однако одномоментное назначение большой дозы обычного карбоната лития, который быстро абсорбируется из кишечника, приводит к резкому повышению его концентрации в плазме крови, что, в свою очередь, вызывает появление побочных эффектов. Чтобы избежать этого, суточную дозу препарата обычно распределяют на 3 приёма и для замедления скорости всасывания из желудочно-кишечного тракта назначают после еды. Контемнол, суточный пролонг, в отличие от традиционных лекарственных форм, постепенно высвобождает карбонат лития, что позволяет избежать резких колебаний концентрации его в крови и, следовательно, возникновения ранних побочных эффектов.

Концентрацию лития определяют через 8–12 ч после приёма последней дозы при помощи различных модификаций метода пламенной фотометрии. Для эффективной терапии солями лития чрезвычайно большое значение имеет правильно подобранная доза, которая рассчитывается так, чтобы концентрация лития в плазме крови была не ниже 0,5 и не выше 1,4 ммоль/л. Оптимальный интервал для достижения терапевтического эффекта при купировании МС составляет 0,8–1,2 ммоль/л. Эти границы являются в известной степени условными, но следует учитывать, что концентрация лития в крови около 1,5 ммоль/л уже приближается к токсической, и может вызывать начальные симптомы литиевой интоксикации (полидипсия, полиурия, характерный «литиевый» тремор рук, при более выраженной интоксикации – нарушения сердечного ритма, сонливость). В среднем при приёме 900 мг обычного карбоната лития или 1,0 г контемнола содержание лития в крови поддерживается на уровне около 0,8 ммоль/л. Отмечается определённая зависимость между результатами терапии и дозой лития, необходимой для достижения устойчивой терапевтической концентрации: прогноз лучше в тех случаях, где для достижения необходимой концентрации требуются малые дозы препарата (до 1000 мг/сут) и, наоборот, там, где терапевтическая концентрация достигается при дозе выше 1500 мг/сут (иногда она достигает 2700–3000 мг/сут, но следует учитывать, что проведение терапии в таких дозах абсолютно исключено при отсутствии возможности регулярного контроля концентрации лития в крови) – прогноз хуже (С.Н. Мосолов, 1983).

К достоинству солей лития следует отнести способность к равномерной редукции всех компонентов маниакальной триады без излишней седации и риска развития депрессии. Лечение солями лития в правильно подобранных дозах обычно хорошо переносится больными и является по сравнению с традиционными нейролептиками более щадящим, поскольку не вызывает экстрапирамидных побочных эффектов. Наиболее важной стороной действия лития является стабилизирующий нормотимический эффект, как бы «заморажи-

вающий» аффективное состояние на близком к эутимному уровню. Одним из основных недостатков препаратов лития при лечении МС, наряду с токсичностью, является относительно медленный темп развития клинического эффекта (к 10–14 дню), что значительно осложняет задачу купирования маниакального возбуждения. В повседневной практике уже несколько десятилетий данный недостаток нивелируется применением комбинированной терапии, то есть сочетанием лития с антипсихотиками.

Антиконвульсанты

Антиманиакальный и профилактический эффекты *солей вальпроевой кислоты* при МДП были впервые показаны в открытых исследованиях у вальпромида (Р.А. Lambert и соавт., 1966) во Франции. Значительно позже в Германии были проведены исследования вальпроата натрия с аналогичными результатами (Н.М. Emrich и соавт., 1985), а в последнее десятилетие в Америке был предпринят ряд высокодоказательных, с точки зрения качественной клинической практики, исследований, подтвердивших эффективность вальпроатов при БАР, в т. ч. при их применении в виде монотерапии МС (Н.Г. Pore и соавт. 1991; С. Bowden и соавт., 1994, 1995). По данным этих исследований, эффективность вальпроатов составляла от 48 до 70 % и статистически достоверно превосходила эффективность плацебо. Также было показано, что высокий уровень концентрации вальпроевой кислоты в крови в первую неделю лечения является предиктором терапевтического эффекта.

Клиническая эффективность дивальпроекса при МС сопоставима с эффективностью солей лития и проявляется в наибольшей степени в отношении таких симптомов, как повышенное настроение, нарушения сна, гиперактивность. При терапии смешанных состояний вальпроаты имеют очевидные преимущества по сравнению с литием, хотя при лечении собственно депрессивных фаз препарат оказался неэффективным (С. Bowden и соавт., 1995).

Значительные преимущества вальпроатов по сравнению с солями лития при купировании гневливой мании, маниакально-бредовых и смешанных состояниях были подтверждены в исследовании А.С. Swann и соавт. (2002), показавших, что эффективность лития при всех формах МС, кроме классической, не отличается от плацебо. Ранее эти же исследователи (А.С. Swann и соавт., 2001) выявили, что эффективность вальпроатов при купировании МС выше у пациентов с большим количеством депрессивных эпизодов в анамнезе.

Интересны данные сравнительного двойного слепого рандомизированного исследования эффективности вальпроата и карбамазепина при купировании МС (К. Vasudev и соавт., 2000), в котором были показаны статистически значимые преимущества вальпроата натрия по способности редуцировать суммарный балл Шкалы оценки мании Янга (YMRS), более раннему сроку начала действия, а также по переносимости (среднее количество клинически значимых побочных эффектов при приеме вальпроата натрия составляло 17 %, а карбамазепина – 67 %). При этом наиболее существенные различия между препаратами отмечались по способности купировать отдельные маниакальные симптомы, а именно, повышенное настроение, раздражительность, речевой напор и идеаторное возбуждение.

Отечественные исследования (С.Н. Мосолов, 1983, 1986) показали определенные преимущества вальпроатов по сравнению с солями лития, карба-

мазепином и галоперидолом. По темпу редукции маниакальной симптоматики вальпроат натрия был близок к карбонату лития, и его эффект развивался постепенно и в полной мере проявлялся лишь через 2 недели терапии, хотя по динамике показателя числа выбывших из исследования больных, которая косвенно отражает не только недостаточную эффективность препарата, но и его переносимость, вальпроат был несколько лучше лития, галоперидола и особенно карбамазепина. Несколько большая эффективность вальпроата натрия по сравнению с литием и карбамазепином отмечалась при гневливых маниях.

Таким образом, эффективность вальпроатов при МС в настоящее время не вызывает сомнений, а проведенные исследования выявили также ряд особенностей клинического действия этих препаратов и некоторые предикторы их эффективности. Следует учитывать, что при купировании МС назначать вальпроаты следует в высоких дозировках от 20 до 30 мг/кг/сут, что суммарно составляет от 1000 до 3000 мг/сут и принимать после еды, чтобы уменьшить раздражающее воздействие на слизистые желудочно-кишечного тракта и, как следствие, явления диспепсии.

Эффективность монотерапии *карбамазепином* при мании была впервые убедительно показана в двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании А.Н. Kalali и соавт. (2003). Через 3 недели терапии карбамазепин в таблетках медленного высвобождения статистически значимо превосходил плацебо. В открытом пилотном исследовании В. Hammel и соавт. (2001) сравнивалась эффективность и переносимость карбамазепина и окскарбазепина. Окскарбазепин оказался эффективен у пациентов с манией легкой и средней степени тяжести и обладал меньшим числом побочных эффектов, чем карбамазепин.

Антиконвульсант *ламотриджин* обладает широким спектром терапевтической активности, а именно воздействует на быстрые циклы, депрессию и смешанные состояния (J.R. Calabrese и соавт., 2000). Предикторами терапевтической эффективности ламотриджина являются принадлежность МС к БАР (I или II типов), а также большая тяжесть заболевания (Т. Suppes и соавт., 2000). По данным J.R. Calabrese и соавт. (2000), ламотриджин сравним по антиманиакальной эффективности с карбонатом лития. В исследовании N. Earl и соавт. (2001) показаны достоверные различия в эффективности и переносимости ламотриджина и вальпроата. Так, в группе ламотриджина закончили исследование 71 % пациентов, а в группе пациентов, принимавших вальпроат, – 56 %. В среднем, за 10-недельный период исследования у пациентов, принимавших вальпроат, масса тела увеличилась на 4 кг, а в группе ламотриджина — всего на 0,4 кг. В то же время, по данным других авторов, антиманиакальный эффект ламотриджина неотличим от плацебо, что может быть связано как с недостаточной эффективностью препарата, так и с невозможностью быстрого наращивания доз из-за риска развития аллергических побочных реакций (D.R. Goldsmith, 2003). Доказанным в настоящий момент может считаться факт, что ламотриджин не вызывает утяжеления МС и может назначаться в любую фазу заболевания для предотвращения рецидивов.

При сравнительном изучении ламотриджина, карбамазепина и нового антиконвульсанта габапентина при лечении дисфорической мании не были выявлены статистически достоверные различия в эффективности купирования маниакальной симптоматики (исключая психомоторное возбуждение), однако по редукции симптомов депрессии

были обнаружены статистически значимые различия между тремя группами, свидетельствующие в пользу новых антиконвульсантов (N. Mokhber и соавт., 2002). По результатам исследования авторы сделали вывод, что ламотриджин и габапентин могут использоваться в качестве монотерапии при лечении дисфорической (гневливой) мании.

Эти результаты однако не подтверждаются данными других плацебо контролируемых исследований, в которых ламотриджин и габапентин в виде монотерапии или в качестве добавки к другим нормотимикам оказывали незначительный положительный эффект в резистентных случаях МС (М.А. Frye и соавт., 2000; А.С. Pande и соавт., 2000).

Ещё один новый антиконвульсант тиагабин также оказался неэффективен при МС (H. Grunze и соавт., 1999). Первые обнадеживающие данные получены в отношении зомизаида (G.S. Leverich и соавт., 2003). Также как и топирамат, препарат не вызывает повышения массы тела.

В целом, представляется, что ГАМК-ергический механизм не является определяющим в реализации антиманиакального эффекта некоторых противосудорожных средств, но может играть определённую роль при купировании некоторых дополнительных симптомов, например, раздражительности или тревоги при смешанных состояниях.

К основным недостаткам монотерапии МС антиконвульсантами можно отнести отсутствие седативного действия, что на начальном этапе терапии (первые 2–3 недели) может быть нивелировано присоединением антипсихотиков, бензодиазепинов или гипнотиков. Эффект при МС карбамазепина можно расценить как частичный. Его использование возможно лишь у некоторых больных в качестве альтернативы при непереносимости других нормотимиков или в качестве добавки при терапевтической резистентности. Данные об эффективности монотерапии МС другими антиконвульсантами – топираматом и габапентином в настоящее время носят предварительный и пока противоречивый характер.

АНТИПСИХОТИКИ

Традиционные нейролептики

Известно, что почти все нейролептики в той или иной степени оказывают благоприятное действие при МС, особенно часто они используются для контроля психомоторного возбуждения. Более 90 % пациентов при купировании МС получают антипсихотики (J. Chou и соавт., 1996; M. Tohen и соавт., 2001). Однако воздействие нейролептиков на маниакальную симптоматику как в качественном, так и в количественном отношении неоднородно. Согласно «биполярной» классификации нейролептиков, предложенной Р.А. Lambert, L. Revol (1960, 1966), антиманиакальным эффектом обладают нейролептики с выраженным «инцизивным» (глобальным антипсихотическим) действием, которые при применении в малых дозах оказывают стимулирующее, растормаживающее влияние, а с увеличением дозировки нарастает их седативный, антипсихотический и антиманиакальный эффекты (H. Loo, 1978; D. Ginestet, 1978). Среди традиционных седативных нейролептиков до настоящего времени не утратили своего значения при лечении МС родоначалник всех антипсихотиков – хлорпромазин, левомепромазин, сультоприд и хлорпротиксен.

Однако самым распространённым нейролептическим средством купирования МС общепризнано остается галоперидол. Он приводит к наиболее

быстрой редукции двигательной гиперактивности, раздражительности, в отличие от нейролептиков с выраженным седативным компонентом действия быстро нормализует темп мышления и настроение, не вызывая выраженной заторможенности. J.C. Cookson и соавт. (1983) показали, что галоперидол в отличие от других нейролептиков сразу оказывает отчётливый антиманиакальный эффект, независимый от седативного. Максимальные дозы могут достигать 30–60 мг/сут, хотя в большинстве случаев эффекта удаётся добиться, применяя дозы не более 10–15 мг/сут. Для быстрого купирования возбуждения при острых МС эффективно в/м или в/в капельное введение препарата. При сочетанном применении галоперидола с нормотимиками эффективные дозы галоперидола существенно ниже. В исследовании B. Muller-Oerlinghausen и соавт. (2000), показана возможность значительного снижения эффективной дозы галоперидола (более чем наполовину) при присоединении к терапии вальпроата натрия.

Реже при купировании МС назначается хлорпромазин (до 500 мг/сут парентерально и до 1000 мг/сут *per os*), действующий быстро и вызывающий сильную седацию, при этом идеаторное возбуждение и маниакальный аффект редуцируются вторично. При применении хлорпромазина крайне важно соблюдать правильный режим дозирования препарата. Применение неоправданно низких доз приводит к затягиванию МС. Большим недостатком хлорпромазина, помимо его высокой токсичности и гипотензивного побочного эффекта, является высокая способность вызывать инверсию фазы (в 40–50 % случаев). На практике при МС часто применяется ещё левомепромазин, обладающий выраженным седативным и гипнотическим эффектами и реже вызывающий депрессию. Максимальная парентеральная доза составляет до 300 мг/сут, пероральная – до 400 мг/сут.

Эффективность сультоприда определяется его высокой способностью уменьшать психомоторное возбуждение и агрессивность, что делает его востребованным в первые дни терапии МС. Применяется он в дозах 400–1200 мг/сут, имеет форму для внутримышечного введения, при этом инъекция всей суточной дозы может проводиться однократно.

Ещё один традиционный нейролептик зуклопентиксол также обладает высокой эффективностью в отношении симптомов психомоторного возбуждения и агрессивности, суточная доза его составляет 50–150 мг. Инъекционная форма зуклопентиксола ацетата обладает продолжительностью действия 2–3 суток, что позволяет применять его через 1–2 дня. Начальная доза составляет 50 мг и может быть увеличена до 150 мг. Суммарная курсовая доза не должна превышать 400 мг – в дальнейшем пациентов следует переводить на обычный клопиксол или инъекции клопиксола депо. Возможно одновременное введение зуклопентиксола ацетата и зуклопентиксола деканоата в одном шприце.

Атипичные антипсихотики

При МС атипичные антипсихотики назначают для лечения бредовой симптоматики, купирования психомоторного возбуждения (оланзапин и ziprasidon имеют формы для внутримышечного введения, что повышает их эффективность при назначении по данному показанию). Есть убедительные данные, свидетельствующие о наличии у атипичных антипсихотиков специфического антиманиакального действия. Ряд публикаций последних лет сообщает о результатах рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, а

также менее сложных по дизайну открытых клинических исследований, в которых оценивалась способность атипичных антипсихотиков (рисперидона, оланзапина, кветиапина, zipрасидона и клозапина) редуцировать МС при БАР. По мнению Н.У. Meltzer (1998), преимущества атипичных антипсихотиков в лечении БАР заключаются не только в эффективном купировании острой маниакальной симптоматики при более высокой переносимости, но и в потенциальной возможности предотвращения инверсии фазы и последующих рецидивов аффективной симптоматики в процессе длительной профилактической терапии, ставшей возможной вследствие значительного снижения риска развития поздней дискинезии.

Первый атипичный антипсихотик **клозапин** используется в клинической практике дольше других препаратов этой группы, особенно при резистентных состояниях и недостаточной эффективности традиционной нейролептической терапии. Клозапин в дозе до 600–800 мг/сут обладает выраженным седативным, снотворным и общим антипсихотическим эффектами и быстро приводит к уменьшению патологической гиперактивности и речевого напора. Однако позднее, когда его седативный эффект нивелируется, маниакальные симптомы могут вновь усиливаться. На сегодняшний момент опубликованы результаты нескольких открытых несравнительных клинических исследований клозапина, проведённых на небольших выборках больных БАР, а также множество сообщений о случаях его использования для лечения различных форм МС, однако данные о рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях клозапина у данной категории больных нами не обнаружены.

S.L. McElroy и соавт. (1991), J.R. Calabrese и соавт. (1996), B. Barbini и соавт. (1997), T. Suppes и соавт. (1999), G. Masi и соавт. (2003) в открытых проспективных исследованиях на небольших выборках больных изучили эффективность клозапина при лечении пациентов с резистентными МС в рамках БАР-I и шизоаффективного расстройства. В целом исследователи отмечают существенную редуцицию МС по Шкале краткой психиатрической оценки (BPRS) и шкале YMRS. Однако, несмотря на хорошие результаты терапии, риск развития тяжёлого побочного эффекта – агранулоцитоза – при длительном приёме ограничивает возможности его применения. У большинства больных в процессе терапии также отмечались гиперсаливация, сонливость, запоры, повышение аппетита и связанное с ним увеличение массы тела.

В плацебо-контролируемых исследованиях, спланированных и проведённых на больших выборках по высокодоказательным методикам, была продемонстрирована эффективность при МС и разрешено применение другого атипичного антипсихотика – **оланзапина**. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях М. Tohen и соавт. (1999, 2000) была проанализирована эффективность и безопасность терапии МС при БАР-I фиксированных доз препарата (10 и 15 мг/сут) по сравнению с плацебо. При использовании 10 мг/сут редуция маниакальной симптоматики по шкале YMRS оказалась значительно больше в группе оланзапина по сравнению с плацебо, однако до 3-й недели терапии различия не были статистически достоверны, что указывает на отставленное развитие антиманиакального эффекта препарата. Оланзапин в дозе 15 мг/сут (М. Tohen и соавт., 2000) оказался эффективнее плацебо, а число респондеров было выше, чем в исследовании, где оланзапин применялся в дозе 10 мг/сут (М. Tohen и соавт., 1999).

По данным двойного слепого сравнительного исследования М. Tohen и соавт. (2002), оланзапин превосходил по эффективности дивальпроекс у больных с маниакальным или смешанным эпизодом при БАР-I, (по DSM-IV), а по данным J.M. Zajack и соавт. (2002), эти препараты оказались сравнимы по эффективности. Изучена и доказана эффективность и безопасность методики быстрого наращивания дозы оланзапина (до 30–40 мг/сут в течение 4 дней) для купирования ажитации при МС (R.W. Baker и соавт., 2002). В открытом исследовании была показана также эффективность и безопасность применения оланзапина в дозе от 2,5 до 20 мг/сут при купировании МС у детей и подростков (J.A. Frazier и соавт., 2000).

Из негативных сторон терапии оланзапином следует отметить, что во всех исследованиях сообщалось о значительной прибавке массы тела у больных, принимавших препарат, в среднем от 1,65 до 4 кг. Кроме того, отмечались: сонливость, отёк слизистой носа, дизартрия, сухость во рту, головокружение, тремор, ригидность мышц шеи, бессонница. Анализируя результаты исследований, в которых оланзапин применялся в качестве монотерапии при купировании МС, можно отметить, что довольно большое число пациентов (30–40 %) прекращали терапию на ранних этапах из-за неэффективности или побочных эффектов. Тем не менее, полученные результаты показывают, что при купировании МС он существенно превосходит плацебо и не уступает по эффективности и срокам начала действия традиционной нормотимической терапии.

Эффективность и хорошая переносимость инъекционной формы оланзапина для внутримышечного введения при купировании МС доказаны в исследованиях K. Meehan и соавт. (2001) и K.G. King и соавт. (2002). При этом было показано, что величины интервала QT на ЭКГ в группе, получавшей оланзапин, изменялись очень мало и были сопоставимы с плацебо-группой (K.G. King и соавт., 2002).

Ещё один представитель группы атипичных антипсихотиков – **рисперидон** также достаточно часто применяется для купирования маниакального и смешанного состояний в рамках БАР и шизоаффективного расстройства. Наиболее доказательные результаты его эффективности при этих состояниях представлены в двух мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (R.M.A. Hirschfeld и соавт., 2003; S. Khanna и соавт., 2003). В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании рисперидона и галоперидола оба препарата обнаружили равную эффективность (M. Eerdekens и соавт., 2003). Более раннее двойное слепое сравнительное исследование рисперидона, галоперидола и лития на небольшой выборке больных МС также не выявило существенных различий между препаратами (J. Segal и соавт., 1998).

Следует отметить, что во всех исследованиях сообщалось о побочных эффектах, в том числе о дозозависимых экстрапирамидных симптомах, характерных для рисперидона. Так, по результатам исследования G.S. Sachs и соавт. (2002) экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались у 13 % больных, принимавших рисперидон, и у 4 % больных в группе плацебо.

Атипичный антипсихотик **кветиапин** также активно исследовался при купировании МС. Эффективность монотерапии кветиапином при МС подтверждена на больших выборках больных в трёх рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых, сравнительных с карбонатом лития и галоперидолом исследованиях. По данным иссле-

дования М. Jones, K. Huizar, (2003), уже с 4 дня терапии в группе больных, принимавших кветиапин, отмечалась редукция симптоматики, статистически значимо превосходящая эффект плацебо и сопоставимая с показателями эффективности галоперидола и лития, а к 21 дню терапии в группе больных, получавших кветиапин, наблюдалась значительная редукция маниакальной симптоматики, сохраняющаяся и к 84 дню терапии. В группах галоперидола и карбоната лития значительно чаще, чем в группах кветиапина и плацебо, наблюдались побочные эффекты, в том числе экстрапирамидная симптоматика. Наиболее частыми жалобами при лечении кветиапином были сонливость (16,3 %) и сухость во рту (15,8 %), однако экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии не наблюдалось. Сопоставимые результаты были получены М. Brecher, K. Huizar (2003) и B. Paulsson, K. Huizar (2003). В последнем исследовании было показано, что при оценке динамики состояния пациентов по Шкале Монтомери – Асберг для оценки депрессии (MADRS) (B. Paulsson, K. Huizar, 2003) редукция среднего балла в группе кветиапина составила 1,49, а в группе плацебо наблюдалось некоторое усиление симптомов депрессии (+1,21 балла).

Хороший профиль переносимости, низкая частота развития побочных эффектов сделали возможным применение кветиапина у молодых пациентов (средний возраст – 14,5 лет) (M.P. DelBello и соавт., 2002). Кветиапин применялся в средней дозе 250 мг/сут в сочетании с дивальпроатом натрия и показал достаточную эффективность в сравнении с монотерапией нормотимиком при купировании МС.

Опубликованы также данные открытых проспективных исследований, в которых кветиапин с хорошим эффектом применялся при быстроциклическом течении БАР (S. Ghaemi и соавт., 2002; E. Vieta и соавт., 2002) и у маниакальных больных с кокаиновой зависимостью (E. Brown и соавт., 2001).

Отечественное открытое рандомизированное сравнительное исследование монотерапии МС у больных БАР-I оланзапином (средняя доза – $17,0 \pm 1,5$ мг/сут), рисперидоном (средняя доза – $496 \pm 0,79$ мг/сут) и кветиапином (средняя доза – $5,4 \pm 0,79$ мг/сут) на небольшой выборке больных (в группах было по 15 человек) не обнаружило значимых различий между препаратами, хотя редукция симптоматики по шкале YMRS через 6 недель терапии была несколько большей в группе оланзапина (49,3 %), чем в группе кветиапина (40 %) и рисперидона (36 %) (М.В. Кузавкова, Д.В. Беленькая, 2005).

Оланзапин превосходил рисперидон по степени редукции психомоторного возбуждения и нарушений сна, кветиапин несколько лучше купировал собственно повышенное настроение и идеаторное возбуждение («скачку идей»), рисперидон оказывал более быстрый и глубокий эффект у больных с преобладанием раздражительности и агрессивности, хотя по итоговой коррекции последней лучшим препаратом оказался кветиапин (М.В. Кузавкова, Д.В. Беленькая, 2005). В отношении влияния на другие симптомы препараты не различались между собой. Лечение всеми препаратами хорошо переносилось больными, хотя частотный профиль побочных эффектов был различен. Среди наиболее частых (> 10 %) в группе оланзапина наблюдались повышение массы тела более 7 % от исходной (у 26 % больных), сухость во рту (у 20 %) и экстрапирамидные симптомы – акатизия и тремор (у 13 %), в группе рисперидона преобладали экстрапирамидные симптомы – акатизия, тремор, мышечная ригидность (у 23 %), су-

хость во рту (у 13 %), увеличение массы тела (у 13 %), а в группе кветиапина – сонливость в течение дня (у 20 %), сухость во рту (у 13 %), головокружения (у 13 %). В целом, изученные атипичные антипсихотики обладали практически равной способностью купировать маниакальную симптоматику у больных БАР.

Эффективность и безопасность при купировании МС нового атипичного антипсихотика **зипрасидона** доказана в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (P.E. Keck и соавт., 2003; S. Segal и соавт., 2003). Побочные эффекты отмечались у 90 % больных при лечении зипрасидоном и у 56 % больных в группе плацебо. Самой частой жалобой больных, принимавших зипрасидон, была сонливость (37 %), а также отмечались головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота и акатизия.

Новый атипичный антипсихотик **арипипразол** также имеет доказанный в плацебо-контролируемых исследованиях антиманиакальный эффект и хорошую переносимость. Так, по данным P. Keck и соавт. (2003), W. Carson и соавт. (2004), G. Sachs и соавт. (2006), G. Sachs (2007) арипипразол в дозе 15–30 мг/сут статистически достоверно превосходил плацебо по показателям эффективности купирования МС. Он также достоверно превосходил галоперидол в редукции МС и смешанных состояний в рамках БАР (M. Bourin, 2004; E. Vieta, 2005).

В литературе имеются также указания на эффективность при монотерапии МС другого, ещё не зарегистрированного в нашей стране, атипичного антипсихотика – **золепина** (B. Amann и соавт., 2002) и также не зарегистрированной, инъекционной формы арипипразола (G. Currier, 2007; D. Zimbroff, 2007).

Таким образом, все современные атипичные антипсихотики в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях при применении в виде монотерапии обнаружили практически равную эффективность в отношении купирования МС.

В этих условиях при выборе терапии на первый план выступают быстрота достижения эффекта, определяющаяся во многом наличием лекарственных форм препарата для парентерального введения, и вопросы переносимости. Сравнительная частота побочных эффектов атипичных антипсихотиков приведена в таблице 1.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Комбинированная терапия с использованием нормотимиков и антипсихотиков позволяет решить сразу несколько задач. Во-первых, быстрое купирование психомоторного возбуждения антипсихотиками обеспечивает возможность дожидаться более медленно развивающегося антиманиакального эффекта нормотимиков (лития и антиконвульсантов). Во-вторых, при сложных маниях происходит равномерное воздействие на галлюцинаторно-бредовый и аффективный компоненты статуса. И, в третьих, после купирования острого МС легко осуществим быстрый переход к профилактической терапии нормотимиком. Преимущества комбинированной терапии больше всего отмечают в середине лечения (на 7–21-й дни), особенно в отношении редукции таких основных симптомов мании, как повышенное настроение, идеаторное возбуждение, бред, идеи переоценки собственной личности, расторможенность влечений.

Преимущества сочетанной терапии галоперидолом и нормотимиками достаточно хорошо изучены в литературе (С.Н. Мосолов, 1983, 1987 и др.). Основная проблема такой комбинации заключается в часто возникающих побочных эффек-

Таблица 1. Сравнительные побочные эффекты атипичных антипсихотиков							
Побочные эффекты	Препараты						
	Амисульприд	Арипипразол	Клозапин	Оланзапин	Рisperидон	Кветиапин	Зипрасидон
Акатизия/паркинсонизм	+	+	0	+	++	+	+
Поздняя дискинезия	(+)	?	0	(+)	(+)	?	?
Судорожный синдром	0	0	++	0	0	0	+
Удлинение интервала QT	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Нарушения обмена глюкозы	(+)	+	+++	+++	++	++	0
Нарушения липидного обмена	(+)	+	+++	+++	++	++	0
Запоры	++	++	+++	++	++	+	++
Гипотензия	0	++	(+)	(+)	++	++	+
Агранулоцитоз	0	0	+	0	0	0	0
Увеличение массы тела*	+	+	+++	+++	++	++	0
Гиперпролактинемия	+++	(+)	0	(+)	++	(+)	(+)
Галакторея	++	(+)	0	0	++	0	0
Дисменорея	++	(+)	0	0	++	(+)	0
Седация	(+)	+	+++	+++	+	+++	+
Злокачественный нейролептический синдром	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	?
Холинолитические нарушения	0	(+)	+++	++	(+)	+	(+)
Сексуальные нарушения	+	+	++	+	+	(+)	(+)

Примечания: 0 — отсутствуют; (+) — отдельные случаи (нет разницы с плацебо); + - очень редкие (менее 1%); ++ - редкие (менее 10%); +++ - частые (более 10%); ? — данные отсутствуют; * - увеличение массы тела в течение 6–10 недель: + = незначительное (0–1,5 кг), ++ = среднее (1,5–3 кг), +++ = сильное (более 3 кг).

фектах, нередко превосходящих суммарные побочные эффекты монотерапии (С.Н. Мосолов, 1983). В этой связи в последнее время большое внимание уделяется изучению возможности применения при сочетанной терапии атипичных антипсихотиков.

В последние годы в ряде методологически качественных клинических исследований широко обсуждается возможность применения сочетанной терапии оланзапином и карбонатом лития или дивальпроатом натрия. Результаты исследования М. Tohen и соавт. (2002) показали, что эффективность комбинированной терапии оланзапином и нормотимиком статистически достоверно превосходит эффективность монотерапии нормотимиком, обладает в целом хорошей переносимостью, хотя и вызывает большее количество побочных эффектов, в частности, увеличение массы тела.

К настоящему моменту опубликованы результаты нескольких плацебо-контролируемых исследований (J. Segal и соавт., 1998; C. Bowden, G.S. Sachs, 2000; E. Petty и соавт., 2000; G.S. Sachs и соавт., 2000, 2002; L. Yatham и соавт., 2002, 2003; С.М. Canuso и соавт., 2003), а также данные открытых проспективных исследований (E. Vieta и соавт., 2000; C. Fokas и соавт., 2002), демонстрирующих преимущества комбинированной терапии рисперидоном и нормотимиками по сравнению с монотерапией нормотимиком при купировании МС и смешанных состояниях в рамках БАР.

Очевидно, что при проведении комбинированной терапии необходимо учитывать лекарственные взаимодействия препаратов. Этот факт иллюстрируют, в частности, результаты исследования L. Yatham и соавт. (2003), которые наряду с подтверждением хорошего антиманиакального эффекта комбинированной терапии рисперидоном и нормотимиками, показали, что концентрация рисперидона в крови больных была в 1,7–3,7 раза ниже в группе, дополнительно получавшей карбамазепин, что отрицательно отражалось на показателях эффективности. Эти результаты позволяют сделать вывод, что пациентам, которые в качестве нормотимика получают карбамазепин, следует назначать более высокие дозы рисперидона, т. к. карбамазепин индуцирует печёночные ферменты и ускоряет метаболизм рисперидона.

Достаточно хорошо изучена и доказана эффективность комбинированной терапии МС кветиа-

пином и нормотимиками (карбонатом лития или дивальпроатом натрия) (G.S. Sachs и соавт., 2004; J. Mullen и соавт., 2003). Результаты этих исследований показывают, что кветиапин в сочетании с нормотимиками по эффективности достоверно превосходит плацебо, и, возможно, эффект монотерапии нормотимиком. Одновременный приём кветиапина и препаратов лития безопасен и не требует изменений дозировки препаратов лития (S.G. Potkin и соавт., 1997).

В отношении эффективности комбинированной терапии с присоединением зипрасидона нами обнаружены результаты только одного двойного слепого исследования (R. Weisler и соавт., 2003), в котором не было показано достоверных различий в эффективности монотерапии литием и комбинированной терапии литий + зипрасидон (в дозе 80–160 мг/сут) при купировании МС через 3 недели лечения, хотя эффект присоединения антипсихотика отмечался уже на 4-й день терапии.

АЛГОРИТМ

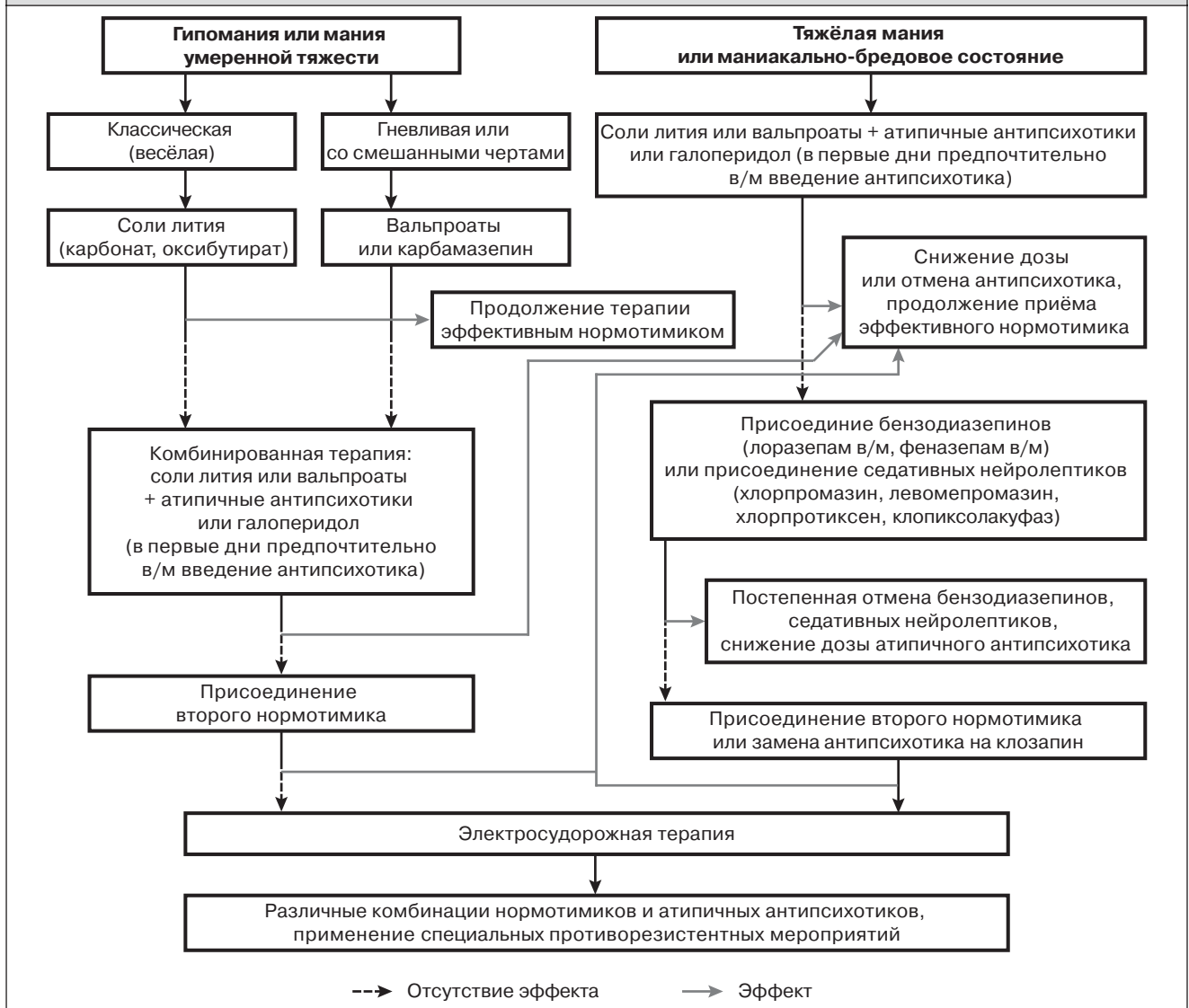
Основываясь на рассмотренной выше доказательной базе и принимая во внимание практическую ситуацию в нашей стране, можно рекомендовать следующий ориентировочный алгоритм терапии МС (рис. 1).

Этот алгоритм основан на дифференцированном подходе к выбору терапевтической тактики с учётом различных клинических форм МС, что позволяет повысить эффективность терапии и снизить число нежелательных явлений.

На начальном этапе терапии МС умеренной тяжести или гипомании показана монотерапия одним из нормотимических препаратов: при классической (весёлой) мании – солями лития, а при гневливой (или с чертами смешанного состояния) – вальпроатами или карбамазепином. При недостаточном эффекте терапии, оценку которого целесообразно проводить не ранее 3–4-й недели лечения, следует присоединить к схеме антипсихотик (атипичный препарат или галоперидол). Далее при отсутствии эффекта рекомендуются присоединение второго нормотимика, проведение ЭСТ, а также различные комбинации нормотимиков, антипсихотиков и противорезистентные мероприятия.

При тяжёлой мании с сильным психомоторным возбуждением или при маниакально-бредовых состояниях терапию сразу следует начинать с комби-

Рис. 1. Алгоритм терапии маниакальных и смешанных аффективных состояний



нации нормотимик + антипсихотик (атипичные препараты или галоперидол), при этом в первые дни лечения внутримышечный путь их введения является предпочтительным. При отсутствии эффекта следует присоединить бензодиазепины (инъекционные формы лоразепама, феназепама), применить седативные нейролептики, такие как хлорпромазин, хлорпротиксен, клопиксол-акуфаз. В случае недостаточной эффективности возможно присоединение второго нормотимика, замена антипсихотиков на клозапин, проведение ЭСТ или специальных противорезистентных мероприятий (плазмаферез, лазеротерапия, иммуномодуляторы, блокаторы кальциевых каналов и т. д.). После купирования острого МС следует переходить к этапу профилактической терапии эффективным нормотимиком или комбинацией препаратов, постепенно уменьшая или отменяя антипсихотическую терапию и бензодиазепины, постоянное применение которых не рекомендовано более 1–2 месяцев из-за риска развития привыкания. При выборе терапии МС следует учитывать также возможные исходы лечения. Так, некоторые препараты (традиционные нейролептики, трициклические антидепрессанты) способствуют развитию инверсии фазы и увеличивают риск формирования быстрой цикличности.

Схема терапии, используемая для лечения МС, сохраняется до полного купирования симптоматики и наступления ремиссии или до развития де-

прессии в случае инверсии фазы. Появление депрессивной симптоматики является основанием для назначения антидепрессивной терапии на фоне продолжающегося приёма препаратов, назначенных для купирования мании, даже если мания полностью купирована (G. Sach, 2004). После купирования МС решается вопрос о проведении профилактической терапии БАР.

В среднем курс антимааниакальной терапии продолжается не менее 8 недель. Отмена препаратов купирующей терапии в период ремиссии проводится постепенно, с уменьшением дозировок на 20–33 % в месяц и регулярным контролем состояния.

Антимааниакальные препараты, появившиеся в последние годы (атипичные антипсихотики, ряд новых антиконвульсантов), нуждаются в дальнейших исследованиях для уточнения их сравнительной эффективности и определения дифференцированных показаний к назначению. Актуальными являются вопросы разработки терапевтической тактики в «трудных клинических случаях» – при быстрой цикличности, смешанных аффективных состояниях, лекарственной резистентности и интолерантности, а также фармакоэкономическая оценка эффективности терапии.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Критерием эффективности купирующей терапии МС является достижение ремиссии (эутимно-

го периода). При этом крайне важным является контроль инверсии фазы, т. е. отсутствие признаков депрессии.

В частности, по шкале Янга для оценки выраженности мании критерием эффективности считается редукция суммарного балла не менее, чем на 50 %, а критерием ремиссии – значение суммарного балла не выше 7. Отсутствие признаков депрессии определяется значением суммарного балла по шкале Гамильтона для оценки выраженности депрессивной симптоматики не выше 7, по шкале Монтгомери-Асберг – не выше 12.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ

При применении карбамазепина наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость, вялость, нечёткость зрения (диплопия), расстройства двигательной координации, диспептические жалобы, головокружение, тремор, сухость во рту, нарушение менструального цикла. При приёме карбоната лития – явления полиурии, полидипсии, повышение аппетита и увеличение массы тела, тремор рук, снижение полового влечения, вялость, лёгкая заторможенность, металлический привкус во рту, тошнота, изжога, неустойчивый стул. При приёме вальпроата натрия – тошнота, изжога, горечь во рту, искажение вкуса, боли в животе, повышение массы тела, тремор, алоpecia, нарушения менструального цикла. При лечении ламотриджином – боли в спине, головная боль, диарея, тремор, головокружение (значительно чаще при использовании доз 400 мг/сут по сравнению с дозами 50–200 мг/сут), сыпь. Кожные высыпания встречаются реже при жёстком соблюдении режима титрации ламотриджина в период наращивания дозы.

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, тяжёлых кожных аллергических реакций и нарушений сердечного ритма. В этих случаях терапию рекомендуется немедленно прекратить.

Для нейролептиков характерны следующие побочные эффекты: экстрапирамидные, холинолитические, избыточная седация, удлинение QT, гиперпролактинемия, в редких случаях злокачественный нейролептический синдром. Возможны также гипотензия, увеличение массы тела, сексуальные нарушения, лейкопения, агранулоцитоз, судорожный синдром. Атипичные антипсихотики по сравнению с классическими нейролептиками переносятся лучше и значительно реже приводят к развитию побочных эффектов. Сравнительная переносимость атипичных антипсихотиков отражена в табл. 1.

ПРОГНОЗ

Обычно МС спонтанно разрешаются без лечения в течение 1–3 месяцев, однако выраженная социальная дезадаптация, как правило, приводит больного к госпитализации.

Принадлежность МС к БАР определяет высокую эффективность терапии. Наиболее благоприятными в прогностическом плане являются классические варианты МС («весёлая мания»). Прогноз терапии ухудшается при привнесении в картину заболевания черт смешанности, которые повыша-

ют риск инверсии фазы и часто обнаруживаются при труднокурабельном быстроциклическом течении БАР. У больных с представленностью в структуре мании неконгруэнтных бредовых симптомов прогноз течения заболевания и эффективность терапии хуже в сравнении со случаями, когда бредовая симптоматика конгруэнтна аффекту (M. Tohen и соавт., 1992; S.M. Strakowski и соавт., 2000).

Терапия солями лития наиболее эффективна при классических вариантах мании в рамках БАР, но в случаях смешанного состояния или при быстрой смене фаз в рамках этого диагноза эффективнее будет применение антиконвульсантов (карбамазепин, вальпроаты). Высокая эффективность солей лития отмечается также при «унлюст» мании (то есть при наличии частичной или полной критики к своему состоянию с чувством раздражённости, недовольства собственной гиперактивностью, интеллектуальным возбуждением). При бредовой, «спутанной», «экзальтированной» и особенно при «дурашливой» мании требуется присоединение антипсихотической терапии. В случае если МС или маниакально-бредовое состояние развивается в рамках шизоаффективного психоза, прогноз нормотимической монотерапии хуже по сравнению с комбинированной терапией или монотерапией антипсихотиками.

МС по сравнению с другими психопатологическими синдромами являются достаточно курательными, тем не менее резистентность к адекватной терапии выявляется у 20–30 % больных. Терапевтическая резистентность часто оказывается связанной с привнесением в клиническую картину МС других, терапевтически более «инертных» психопатологических синдромов – органических, эндокринных, процессуальных, личностных. Нередко, как следствие неадекватной терапии, встречается и фармакогенная резистентность. Одним из наиболее частых факторов, обуславливающих резистентность к терапии, является наличие у пациентов органической недостаточности ЦНС.

ОШИБКИ ТЕРАПИИ

Своевременная диагностика смешанных состояний и МС имеет очень важное значение для выбора правильной терапевтической тактики и прогноза последующего течения заболевания. Вероятно, именно эти состояния, наряду с маниями, имеющими в своей структуре психотические черты, ошибочно расцениваются как психомоторное возбуждение при шизофрении. Такая ошибочная диагностика приводит к назначению на длительный срок мощных классических нейролептиков, часто в депо-форме, что само по себе способствует развитию затяжных состояний с нивелированием аффективного радикала и формированием застывшей, не подвергающейся трансформации маниакально-бредовой структуры, или вызывает инверсию аффекта с затяжными адинамическими депрессиями.

Кроме того, показано, что больные БАР более чувствительны к развитию нейролептических экстрапирамидных побочных эффектов. Хроническая экстрапирамидная симптоматика, вызванная длительным применением классических нейролептиков у больных БАР, подчас является основной причиной их инвалидизации.

Как и в случаях неадекватного назначения антидепрессантов при БАР, длительное и не обоснованное необходимостью контроля психотической симптоматики применение классических нейролептиков, обладающих, помимо негативного соматотропного действия, собственным депрессогенным эффектом, может приводить к инверсии

фазы, а также к хронификации аффективных расстройств и инвалидизации пациентов.

Важное значение также имеет ранняя диагностика гипоманиакальных состояний, так в 15 % случаев в последствии развивается развёрнутая мания. Не выявление гипоманий у больных БАР-II типа ведёт к установлению неправильного диагноза рекуррентной депрессии и назначению на неадекватно длительный срок антидепрессантов, что в дальнейшем приводит к утяжелению течения БАР с формированием труднокурабельного быстроциклического течения.

Литература

- Кузавкова М.В., Бельнская Д.В. Сравнительная клиническая эффективность кветиапина, оланзапина и рисперидона при купировании острых маниакальных состояний у больных с биполярным расстройством II типа / XIV Съезд психиатров России (материалы съезда), 2005; 15–18 ноября, 274.
- Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гемифренильных состояний при эндогенных психозах. Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. 1983; 1: 239.
- Мосолов С.Н. Обрыв континуального течения аффективных колебаний с помощью карбамазепина и вальпроата натрия у резистентных к лечению солями лития больных эндогенными психозами. Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. М.: 1986:75–80.
- Мосолов С.Н. Лечение маниакальных состояний. Метод. рек. М.: 1987; 19.
- Amann B., Schafer M., Sterr A. et al. Zotepine loading in acute mania-preliminary data // *Bipolar disorders*. 2002; 4: 117.
- Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // *Europ. Neuropsychopharm.* 2003; 13: S43–S50.
- APA Practice Guidelines. // *Am. J. of Psych.* 2002; 159: 4: Suppl.
- Baker R.W., Kinon B., Liu H., Schuh L., Bergstrom R., Hill A. Rapid initial dose escalation of oral olanzapine for acute agitation. XIIth World Congress of Psychiatry. 2002; Yokohama, Japan.
- Barbini B., Scherillo P., Benedetti F. et al. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine // *Inter. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 12: 2: 109–112.
- Bourin M. Aripiprazole: a viewpoint by Michel Bourin // *CNS Drugs*. 2004; 18: 6: 377–378.
- Bowden C.L., Brugger A., Swann A. et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania // *JAMA*. 1994; 271: 12: 918–924.
- Bowden C.L. Predictors of response to divalproex and lithium // *J. Clin. Psychiatry*. 1995; 56: Suppl 3: 25–30.
- Bowden C.L. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects // *J. Clin. Psychiatry*. 1998; 59: Suppl 6: 13–19, discussion 20.
- Bowden C., Sachs G. Treatment of acute mania with risperidone: focus on safety. // *The International J. of Neuropsychopharmacology*. 2000; 3: Suppl 1: 142.
- Brecher M., Huizar K. Quetiapine vs placebo for acute mania associated with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2003; 5: Suppl 1: 35.
- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. Presented at the 4th International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, PA, June 14–16, 2001.
- Bunney W.E. Jr., Goodwin F.K., Murphy D.L. The «switch process» in manic-depressive illness III. Theoretical implications // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1968; 27: 312–317.
- Calabrese J.R., Woyshville, M.J. Lithium therapy: limitations and alternatives in the treatment of bipolar disorders // *Ann. Clin. Psychiatry*. 1995; 7: 103–112.
- Calabrese J.R., Kimmel S.E., Woyshville M.J. et al. Clozapine for treatment refractory mania. // *Am. J. Psychiatry*. 1996; 153: 759–764.
- Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L., Sachs G.S., Swann A.C., McElroy S.L., Kusumakar V., Ascher J.A., Earl N.L., Greene P.L., Monaghan E.T. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. // *J. Clin. Psychiatry*. 2000; Nov; 61: 11: 841–850.
- Canuso C.H., Zhu J., Bosie C., Grossman F. Remission with risperidone in combination with mood stabilizers in acute bipolar mania // *Annual Meeting of APA* < San Francisco, California, USA. 2003; May 17–22.
- Carson W., Sachs G., Sanchez R. et al. Aripiprazole vs placebo for the treatment of acute mania in patients with bipolar I disorder // *Inter. J. Neuropsychopharmacology*. 2004; 7: Suppl 1: 242.
- Carpenter W.T., Strauss J.S. Cross-cultural evaluation of Schneider's first-rank symptoms of schizophrenia: A report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1974; 131: 682–687.
- Chou J.C., Zito J.M., Vitral J. et al. Neuroleptics in acute mania: a pharmacoeconomic study. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996; 30: 1396–1398.
- 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.
- Cookson J.C., Moul P.J., Wiles D., Besser G.M. The relationship between prolactin levels and clinical ratings in manic patients treated with oral and intravenous test doses of haloperidol // *Psychol. Med.* 1983; 13: 279–285.
- Currier G.W., Citrome L.L., Zimbardo D.L., Oren D., Manos G., McQuade R. Intramuscular aripiprazole in the control of agitation // *J. Psychiatr. Pract.* 2007; 13: 3: 159–169.
- DelBello M.P. et al. Quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania // *The International J. of Neuropsychopharmacology*. 2002; 5: 109.
- Eerdekens M., Karcher K., Grossman F. et al. Risperidone monotherapy in acute bipolar mania // *Eur. Neuropsychopharmacology*. 2003; 13: Suppl 4: 317.
- Earl N., Biton V., Edwards K., Sackellares J.C., Vuong A. Double-blind comparison of lamotrigine vs. valproate on mood and body weight // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2001; 2: Suppl 1: July.
- Emrich H.M., Dose M., Von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders // *J. Affect. Disord.* 1985; 8: 243–250.
- Expert Consensus Guideline Series. Treatment of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: Suppl 12A.
- Fawcett J., Stein D.J., Jobson K.O. Textbook of treatment algorithms in Psychopharmacology. Chichester-New York, Wiley, 1999; 205.
- Focas C., Vartzopoulos D. Open - label risperidone in acute bipolar mania // XIIth World Congress of Psychiatry. 2002; Yokohama, Japan.
- Frazier J.A., Biederman J., Jacobs T.G., Tohen M.F. et al. Olanzapine in the treatment of bipolar disorder in juveniles. // *The International J. of Neuropsychopharmacology*. 2000; 3: Suppl 1: S 330.
- 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 Psychopharmacol.* 20, 607–614.
- Ghaemi S., Goldberg J., Ko J., McNally E. Quetiapine treatment of rapid-cycling bipolar disorder: An open prospective study // *European Neuropsychopharmacology*. 2002; Suppl 3: S 219.
- Ginestet D. Neuroleptique desinhibiteurs. *Encephale*, 1978; 4: 5: 541–545.
- Goodwin F., Murphy D., Bunney W. Lithium // *Lancet*. 1969; 1: 212–213.
- Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-Depressive Illness. // Oxford University Press, New York, 1990; 369–596.
- 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.
- Goldsmith D.R., Wagstaff AJ, Ibbotson T., Perry CM., Lamotrigine. A review of its use in bipolar disorder // *Drugs*. 2003; 63: 19: 2029–2050.
- Grunze H., Erfurth A., Marcuse A. et al. Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania // *J. Clin. Psychiatry*. 1999; 60: 759–762.
- Grunze H. et al. WFSBP, Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania // *World J. of Biol. Psych.* 2003; 4: 1: 5–14.
- Hammel B., Stampfer R., Grunze H. et al. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off on design // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2001; 2: Suppl 1: July.
- 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.
- Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // *J. Clin. Psychiatry*. 2003; 64: 53–59.
- Hirschfeld R., Keck P., Karcher K., Kramer M., Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy A 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Bipolar Disorders*, 2003; 5: Suppl 1.
- 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.
- Jones M., Huizar K. Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2003; 5: Suppl 1: 57.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Maser J., Solomon D.A., Leon A.C., Rice J.A., Keller M.B. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002; Jun; 59: 6: 530–537.
- Kalali A.H., Ketter T.A., Weisler R.H. A 3-week double-blind placebo-controlled study of extended release carbamazepine in the treatment of acute mania in bipolar disorder // Presented at 43-d Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; May 27–30, 2003, Boca Raton, Florida, USA.
- Kasper S., Stamenkovic M., Letmaier M., Schreiner D. Atypical antipsychotics in mood disorders // *Int Clin Psychopharmacology*. 2002; 17: Suppl 3: 6: S1–S10.
- Keck P., Versiani M., Potkin S et al. Ziprazidone in the treatment of acute

bipolar mania: a three-week, double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160: 741–748.

55. Keck P., Marcus R., Tourkodimitris S. et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania // *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160: 1651–1658.

56. 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.

57. Khanna S., Vieta E., Lyons B., Grossman F., Kramer M. Risperidone monotherapy in acute bipolar mania // *Bipolar Disorders*. 2003; 5: Suppl 1: 60.

58. King K.G., David S.R., Beasley C.M., Alaka K. QTC interval profile of IM olanzapine in acute agitation. Presented at the XIth World Congress of Psychiatry, 2002, Yokohama, Japan.

59. 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.

60. 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.

61. Lambert P., Revol L. Classification psycho-pharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. *La presse med.* 1960; 68: 41: 1509–1511.

62. Lambert P. A., Revol L. Classification de neuroleptiques // *Laval Med.* 1966; 37: 956–967.

63. Leverich G.S., McElroy S.L., Altshuler L.L. et al. The anticonvulsant zonisamide in bipolar illness: clinical response and weight loss // *Bipolar Disorder*. 2003; 8: 311–315.

64. Loo H. Les agents thérapeutiques desinhibiteurs // *Encephale*. 1978; 4: 5: 527–532.

65. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate // *Br. J. Psychiatry*. 1963; 109: 562–565.

66. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic // *Am. J. Psychiatry*. 1998; Jan; 155: 1: 30–35.

67. Masi G., Mucci M., Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania // *J. Child Adolesc. Psychopharmacology*. 2003; 13: Suppl 4: 314.

68. McElroy S.L., Dessain E.S., Pope H.G. et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 1991; 52: 411–414.

69. McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Pope H.G. Jr., Hudson J.I., Faedda G.L., Swann A.C. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania // *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 1633–1644.

70. Meehan K., Zhang F., David S., Tohen M., Janicak P., Small J. et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2001; 2: Suppl.1.

71. Meltzer H. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Bipolar Affective Disorder. // Presented at the XXIst C.I.N.P. Congress, 1998, Glasgow, UK

72. Mokhber N., Fayazi Bordbar M., Javidi K. Carbamazepin, Lamotrigine or Gabapentin: A clinical trial for treatment of dysphoric mania // Presented in XIth World Congress of Psychiatry. 2002; Yokohama, Japan.

73. Mullen J., Paulson B. Quetiapine in combination with mood stabilizer for the treatment of acute mania associated with bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2003; 5: 70.

74. Muller-Oerlinghausen B., Retzow A., Henn F.A., Giedke H., Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; Apr; 20: 2: 195–203.

75. Nemeroff C. et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* 2000; Sep; 59: Suppl 1: 39–56.

76. Pande A.C., Crockatt J.C., Janney C.A. et al. Gabapentine in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy // *Bipolar Disord.* 2000; 2: 249–255.

77. Paulsson B., Huizar K. Quetiapine monotherapy vs placebo for acute mania // *Bipolar Disorders*. 2003; 5: Suppl 1: 74.

78. Petty F., Sachs G., Bowden C. Efficacy of risperidone in psychotic and non-psychotic patients with bipolar disorder // *The International J. of Neuropsychopharmacology*. 2000; 3: Suppl 1: July: 142.

79. Pope H.G., McElroy S.L., Keck P.E., et al. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991; 48: 62–68.

80. Potkin S.G., Thyrum P.T., Bera R., et al. Pharmacokinetics and safety of lithium coadministered with 'Seroquel' (quetiapine) // *Schizophr. Res.* 1997; 24: 1/2.

81. Rosen A.M., Mukherjee S., Shukla S., Woodlee J., Olarte S. Misdiagnosis of schizophrenia in bipolar patients: a multiethnic comparison // *Am. J. Psychiatry*. 1983; Dec; 140: 12: 1571–1574.

82. Sachs G.S., Koslow C.L., Ghaemi S.N. The treatment of bipolar depression // *Bipolar disorders*. 2000; 2: 256–260.

83. Sachs G.S., Grossman F., Ghaemi S.N., Okamoto A., Bowden C.L. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety // *Am. J. Psychiatry*. 2002; Jul; 159: 7: 1146–1154.

84. Sachs G.S., Grossman F., Ghaemi S.N., Okamoto A., Bowden C.L. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety // *Am. J. Psychiatry*. 2002; Jul; 159: 7: 1146–1154.

85. Sachs G., Chengappa K., Suppes T., Mullen J., Brecher M. et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Bipolar Disorders*. 2004; 6: 213–223.

86. Sachs G., Sanchez R., et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study // *J. Psychopharmacol.* 2006; 68: 9: 1377–1383.

87. Sachs G.S., Gaulin B.D., Gutierrez-Esteino R., McQuade R.D., Pikalov A. 3rd, Pultz J.A., Sanchez R., Marcus R.N., Crandall D.T. Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline // *J. Clin. Psychiat.* 2007; 12: 1148–1155.

88. Schou M., Juel-Nielson N., Stromgren E. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1954; 17: 250–260.

89. Segal J., Berk M., Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomised controlled trial // *Clin. Neuropharmacol.* 1998; 21: 176–180.

90. Segal S., Reisenberg R., Ice K., English P. Ziprazidone in mania: A 21-day randomized, double blind, placebo controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: Suppl 4: 345.

91. Soares J.C., Gershon S. The diagnostic boundaries in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* 2000; Mar; 2: 1: 1–2.

92. Stokes P., Stoll P., Shamoian C. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness // *Lancet*. 1971; 1: 1319–1325.

93. Strakowski SM, Williams JR, Sax KW, Fleck DE, DelBello MP, Bourne ML. Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? // *J Affect Disord.* 2000; 61: 87–94.

94. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ (1999). Clinical outcome in randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and history of mania // *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1164–1169.

95. Suppes T., Calabrese J.R., Bowden C.L. et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group // *J. Clin. Psychiatry*. 2000; Nov; 61: 11: 841–850.

96. Suppes T., Calabrese J.R., Bowden C.L. et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Abstract // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003; 60: 392–400.

97. Swann A.C. Prediction of treatment response in acute mania: controlled clinical trials with divalproex // *Encephale*. 2001, May-Jun; 27: 3: 277–279.

98. Swann A.C., Zajecka J.M., Weisler R., Sachs G., Wozniak P., Somerville K.W. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2002; Dec; 63: 12: 1148–1155.

99. Tohen M., Tsuang M.T., Goodwin D.C. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features // *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 11: 1580–1584.

100. Tohen M., Sanger T.M., McElroy S.L., Tollefson G.D., Chengappa K.N.R., Daniel D. et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania // *American J. of Psychiatry*. 1999; 156: 702–709.

101. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L., McElroy S.L., Banov M.C., Janicak P.G. et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study // *Archives of General Psychiatry*, 2000; 57: 841–849.

102. Tohen M., Zhang F., Taylor S., Burns P., Zarate C., Sanger T. A meta-analysis of the use of typical antipsychotics agents in bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* 2001; 65: 85–93.

103. Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L., Zarate C.A., Supps T., Ketter T.A. et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania // *American J. of Psychiatry*. 2002; 159: 1011–1017.

104. Tohen M., Chengappa K.N.R., Suppes T., Zarate C.A., Callabrese J.R., Bowden C.L. et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy // *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59: 62–69.

105. Vasudev K., Goswami U., Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder // *J. Psychopharmacology (Berl.)*. 2000; May; 150: 1: 15–23.

106. Vieta E. Corbella B., Benabarre A., Reinares M., Martinez G., Fernandez

A. Treatment of mixed mania with adjunctive risperidone // The International J. of Neuropsychopharmacology. 2000; 3: Suppl 1: 143.

107. Vieta E, Parramon G, Padrell E, et al. Qetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder // Bipolar Disorder. 2002; 4: 335–340.

108. Vieta E., Bourin M., Sanchez R. et al. Effectiveness of aripiprazole vs haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomized, comparative 12-week trial // Brit. J. Psychiat. 2005, 187: 235–242.

109. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, 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.

110. Weisler R., Dunn J., English P. Ziprazidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: A randomized, double-blind placebo-controlled trial // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003; 13: Suppl 4: 344.

111. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiolo-

gy of major depression and bipolar disorder // JAMA. 1996; 276: 293–299.

112. Yatham L., Binder C., Kusumakar V., Riccardelli R. Risperidone efficacy irrespective of mood stabilizers in the treatment of mania and continuation therapy // The International J. of Neuropsychopharmacology. 2002;5: Suppl 1: 107.

113. Yatham L., Grossman F., Augustyns I., Vieta E. Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial // British-Journal of Psychiatry. 2003; 182, 213–223.

114. Zajecka J.M., Weisler R., Sachs G., Swann A.C., Wozniak P., Somerville K.W. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder // J. Clin. Psychiatry. 2002, Dec; 63: 12: 114811–55.

115. Zimbroff D.L., Marcus R.N., Manos G., Stock E., McQuade R.D., Auby P., Oren D.A. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder : efficacy and safety of intramuscular aripiprazole // J. Psychopharmacol. 2007; 27: 2: 171–176.

**Бланк бесплатной подписки на журнал
«Современная терапия психических расстройств»**

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты*					
* Ваш e-mail будет включён в базу интернет-рассылки электронной версии журнала					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 119002, Москва, а/я 11, журнал «Современная терапия психических расстройств» или по e-mail: info@t-pacient.ru					

