

Клинические рекомендации по терапии быстроциклического течения биполярного расстройства (проект)*

Континуальное или, по терминологии американских исследователей, быстроциклическое течение (БЦ) является одним из наиболее неблагоприятных, дезадаптирующих и труднокурабельных вариантов течения БАР. В последние годы всё чаще стали наблюдаться больные с БЦ течением, то есть перенесшие более 4 эпизодов за год (D.L. Dunner, 1977; R.A. Wever, 1979 и др.), а в литературе описаны случаи даже с 48-часовым циклом (F.A. Jenner и соавт., 1968 и др.). Считается, что свою роль в этом сыграло неоправданно широкое применение антидепрессантов (L. Tondo и соавт., 1981; T.A. Wehr и соавт., 1985; L.L. Altshuler и соавт., 1995; J. Goldberg и соавт., 2001 и др.).

Со времен Е. Краепелин и до настоящего времени интенсивно изучаются факторы, способствующие формированию БЦ, и клиническая картина этого варианта течения БАР. В последние десятилетия особое внимание уделяется разработке терапевтических методик, направленных на обрыв БЦ и формирование эутимного периода у этих больных, активно проводится и приобретает на современном этапе особую важность исследование и внедрение новых эффективных лекарственных средств у этого контингента больных.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

В классификации МКБ-10 дефиниции БЦ при БАР отсутствуют. По современным представлениям и в соответствии с критериями DSM-IV, БЦ течение БАР определяется развитием не менее четырёх аффективных фаз (большой депрессивный эпизод, мания, гипомания, смешанный эпизод) за последний год. Эти аффективные эпизоды могут быть либо разделены периодом ремиссии длительностью не менее двух месяцев, либо могут завершаться инверсией аффекта и развитием фазы противоположного полюса.

При этом каждый депрессивный эпизод должен иметь продолжительность не менее двух недель, каждый маниакальный или смешанный эпизод – не менее одной недели, каждый гипоманиакальный эпизод – не менее четырёх дней.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространённость БАР в популяции, по данным различных эпидемиологических исследований, составляет от 0,5 до 2 % (в среднем около 1 %) (H.G. Nwu и соавт., 1989; H.U. Wittchen и соавт.,

1992; R.M.A. Hirschfeld и соавт., 2002 и др.), БЦ течение встречается приблизительно у 1 из 4 больных БАР (A. Kucupulos и соавт., 1980; W. Coryell и соавт., 1992 и др.), а по данным последних эпидемиологических исследований, ещё чаще – до 40 % (T. Suppes и соавт., 2001; R.M. Post и соавт., 2003) и отличается неблагоприятным прогнозом и резистентностью к терапии (L. Tondo и соавт., 1998; M.S. Bauer, 1999; R. Kupka, 2003).

В период широкого применения трициклических антидепрессантов многие авторы (D.L. Dunner и соавт., 1977; J.H. Greist, 1990 и др.) отмечали непрерывный рост случаев БЦ течения БАР. Так, по данным J. Angst (1980), после введения в клиническую практику антидепрессантов и ЭСТ число биполярных обострений увеличилось в 4 раза, причём 16 % больных его выборки перенесло более 20 эпизодов. L.L. Altshuler и соавт. (1995) показали, что приблизительно у четверти больных БАР, обследованных в Американском национальном институте психического здоровья, учащение фазообразования или БЦ могут быть связаны с чрезмерным использованием антидепрессантов. Эти данные подтверждаются также другими исследованиями (T.A. Wehr, F.K. Goodwin, 1987; I. Goldberg и соавт., 2001).

По данным R.M. Post (2004), основанным на результатах амбулаторного опроса 674 больных БАР БЦ наблюдались у 42 % больных, ультрабыстрые (более 4 эпизодов в месяц) – у 26,8 %, ультрадианные (более 4 эпизодов инверсии фазы в неделю) – у 19,7 %.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ТЕЧЕНИЕ

С точки зрения современных клинических воззрений, целесообразно выделять два варианта течения БАР с БЦ – первичный и вторичный (G.S. Sachs, 2004), несмотря на то, что в DSM-IV такое разделение не закреплено.

Первичное БЦ течение предполагает непрерывную смену фаз разного полюса на протяжении, по меньшей мере, четырёх месяцев. При этом должны быть исключены любые факторы, индуцирующие развитие мании или усиливающие цикличность (приём антидепрессантов или других препаратов, общие медицинские заболевания). Первичное БЦ течение часто вызывает терапевтические трудности, а использование препаратов, усиливающих цикличность, может ухудшить течение заболевания.

Вторичное БЦ течение формируется под действием факторов, которые могут играть триггерную роль в учащении фазообразования. В большинстве таких случаев БАР диагностируется как первичное аффективное заболевание, а БЦ течение является вторичным, вызванным медикаментозными или другими медицинскими факторами. Вторичное БЦ течение часто провоцируется введением или исключением факторов, способных дестабилизировать аффективную сферу или спровоцировать цикличность. У некоторых больных БАР с установленным БЦ течением вскоре после отмены антидепрессантов наблюдается развитие маниакальной симптоматики.

У большинства больных БАР с наличием периодов БЦ течения на протяжении заболевания отмечаются также и периоды без них. У таких больных даже в периоды, когда достаточных оснований для диагностики БЦ нет, в сравнении с больными, у ко-

*Текст 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 и маниакальных состояний были опубликованы в 3 и 4 номерах журнала). Рабочая группа будет признательна за любые конструктивные замечания и дополнения.

торых никогда не было БЦ, наблюдается значительно большее число эпизодов, более короткие эутимные периоды, выше уровень суицидальных тенденций (R.J. Baldessarini и соавт., 2000; W. Coryell и соавт., 2003). Эти данные позволяют рассматривать периоды БЦ течения как клинический маркер неблагоприятного индивидуального прогноза.

БЦ течение БАР, длящееся годами, скорее исключение, чем правило. В качестве причины такого злокачественного течения заболевания могут выступать алкоголизм и другие виды токсикоманической зависимости, множественный рассеянный склероз, травмы головного мозга, задержка умственного развития, гипотиреозидизм, мигрени и др., а также те факторы, которые вообще являются триггерными в развитии аффективной нестабильности. К ним, например, относятся:

- нарушения сна, сопровождающиеся апноэ;
- ЭЭГ-патология;
- отмена никотина;
- быстрая отмена лития;
- использование или отмена антидепрессантов;
- приём некоторых лекарственных препаратов;
 - стероиды (анаболические стероиды, глюкокортикоиды); симпатомиметики (стимуляторы, кофеин, антикоагулянты, бронходилататоры, аноректики);
 - репродуктивные гормоны/блокаторы (гонадотропин, оральные контрацептивы, тестостерон, дегидроэпиандростерон, кломифен, тамоксифен);
 - миорелаксанты;
 - триазолобензодиазепины;
 - тироксин;
 - барбитураты;
- стрессовые факторы (конфликт/травма, горе/успех, утрата системы поддержки, циркадианные нарушения, сезонность, переезд с востока на запад, смена работы и пр.).

При БЦ отмечается низкая курабельность, особенно при применении солей лития, плохая комплаентность и клиническое своеобразие. У большинства таких больных выявляется одно или несколько коморбидных расстройств, в том числе алкоголизм и другие токсикомании. Для них характерен крайне низкий уровень социально-трудовой адаптации, большую часть своей жизни такие больные проводят в лечебных учреждениях.

Для больных с БЦ характерно позднее начало заболевания с депрессивной фазы, циклотимные преморбидные черты, преобладание женщин по сравнению с мужчинами. Более частое формирование БЦ течения у олигофренов (P. Glue, 1989 и соавт.), при патологии щитовидной железы (R.D. Alarcon и соавт., 1985; R.M. Cowdry и соавт., 1983 и др.) и обнаружение у них нарушений ЭЭГ, в том числе латентной пароксизмальной активности (A.B. Levy и соавт., 1988), позволяют думать о возможном вкладе в их развитие фактора органически неполноценной почвы, что подтверждают данные М.А. Звягельского (1988).

Среди неблагоприятных вариантов БЦ выделяют также ультрабыстрые циклы (развитие 4 или более аффективных фаз в течение 1 месяца), ультрадианные циклы (более 4 эпизодов инверсий фазы в течение недели) и даже ультра-ультрабыстрые циклы со сменой аффекта в течение суток. (K.G. Kramlinger, R.M. Post, 1996), которые уже практически невозможно отличить от персистирующего, крайне неустойчивого смешанного аффективного состояния. Эти и близкие к ним по клинической картине «альтернирующий вариант» смешанного аффективного состояния (О.О. Со-

сюкало, 1988) и «смешанная мания» (J.M. Himelhof и соавт., 1986) являются достаточно типичными феноменологическими фазовыми проявлениями при континуальном течении, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания и крайне сложны для терапии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

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

Циклотимия, впервые описанная К. Kahlbaum (1882), по своим клиническим проявлениям во многом сходна с континуальным и БЦ течением БАР. По современным представлениям она определяется как хроническое аффективное расстройство, характеризующееся нерезко выраженными колебаниями настроения от гипомании к депрессии, никогда не достигающими развёрнутых критериев БАР-I или БАР-II. Существующая тенденция к недооценке этого заболевания объясняется тем, что если развивающиеся депрессии субъективно и оцениваются как дискомфорт, недомогание или болезнь, то гипомании обычно воспринимается как желаемые периоды хорошего самочувствия.

У таких пациентов наблюдается хроническое циклическое течение заболевания с многочисленными периодами гипоманиакальной или депрессивной симптоматики, которая никогда не бывает достаточно выраженной для того, чтобы удовлетворять диагностическим критериям гипомании или депрессии. Минимальный период существования аффективных расстройств, необходимый для постановки диагноза в соответствии с критериями DSM-IV, определяется двумя годами.

До настоящего времени не существует и чётких критериев, разграничивающих циклотимию и гипоманию. Часто также не удаётся разграничить циклотимию и нормальное состояние. В то же время даже такие субсиндромальные формы БАР несут в себе риск дезадаптации, формирования коморбидных расстройств, лекарственной зависимости, алкоголизма, наркомании, которые и являются причиной обращения за помощью уже на отдалённых этапах основного 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 здоровья, 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.

По своим клиническим проявлениям гипомания отличается от развёрнутых маниакальных состояний лишь меньшей выраженностью симптоматики. В соответствии с современными диагностическими руководствами для постановки диагноза необходимо, чтобы длительность симптоматики составляла не менее 4 дней, чтобы она не вызвала существенных нарушений повседневной деятельности пациента и не приводила к госпитализации. Однако на практике такие случаи часто рас-

цениваются как гипертимия и не попадают в поле зрения психиатра.

Несмотря на то, что согласно диагностическим критериям гипомания никогда не вызывает социальной дезадаптации, её своевременная диагностика крайне важна, так как развивающиеся впоследствии в рамках БАР большие депрессивные эпизоды приводят к значительному снижению функционирования, нетрудоспособности и высокому суицидальному риску. Несвоевременное выявление гипоманиакальных состояний приводит к установлению ошибочного диагноза рекуррентной депрессии и неадекватной терапии антидепрессантами, которая приводит к утяжелению течения БАР и сама по себе может вызывать формирование БЦ.

Существующие диагностические системы DSM-IV и МКБ-10 пытаются разделить шизофрению и БАР в категориальном плане, ставя на первый план наличие или отсутствие симптомов, необходимых для постановки диагноза. В действительности же 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. Определённым компромиссом в вопросе разделения БАР и шизофрении 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 БАР с аффективными эпизодами, в структуре которых имеется неконгруентная аффекту психотическая симптоматика, 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.

Наличие коморбидных тревожных расстройств или алкогольной зависимости может маскировать наличие аффективных фаз. Также при БЦ течении БАР без развития тяжёлых аффективных фаз возможна ошибочная диагностика расстройств личности, например, эмоционально лабильного или истерического типа. Во всех этих случаях необходима тщательная диагностика, направленная на выявление циркулярных аффективных фаз.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Цели и стратегия фармакотерапии

Целью терапии БЦ является обрыв континуального течения, достижение и поддержание эутимного периода. При лечении больных БАР с БЦ течением соблюдаются общие принципы проведения профилактической терапии БАР. Препаратами первого выбора являются нормотимики. При этом, однако, следует учитывать некоторые особенности терапии этих наиболее труднокурабельных больных БАР.

БЦ течение часто провоцируется введением или исключением факторов, способных дестабилизировать аффективную сферу или спровоцировать цикличность (см. выше). В случае развития маниакальной симптоматики после отмены антидепрессантов у больных БАР с установленным БЦ течением возможно возобновление схемы терапии, использованной при купировании острого состояния, с последующей более постепенной её отменой после достижения ремиссии.

Наличие коморбидных расстройств само по себе может рассматриваться как одна из возможных причин формирования вторичного быстроциклического течения, особенно когда речь идет об обсессивно-компульсивном или паническом расстройстве, булимии, синдроме дефицита внимания или мигрени. Если традиционно используемые препараты для лечения имеющегося коморбидного расстройства являются потенциально опасными в плане усиления цикличности, рекомендуется, прежде всего, назначение нормотимика или интенсификация уже имеющейся нормотимической терапии. Показано, что некоторые из нормотимиков в той или иной степени эффективны при коморбидных расстройствах. В случае их неэффективности должна применяться альтернативная терапия, не вызывающая ускорения цикличности. Препараты, способные вызывать усиление фазообразования, могут назначаться лишь в третью очередь при неэффективности других мероприятий, например, при тяжёлом обсессивно-компульсивном расстройстве, чувствительном только к действию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При этом должны использоваться их минимальные дозировки, позволяющие проводить психотерапию.

Нормотимики

При лечении больных с БЦ нормотимиками необходимо учитывать, что литий в отличие от антиконвульсантов недостаточно эффективен в этих случаях (J.R. Calabrese и соавт., 1995, 2000 и др.). Выбор препарата осуществляется, прежде всего, с учётом особенностей течения заболевания, а именно преобладающей полярности фаз: карбонат лития и вальпроат натрия являются препаратами первого выбора в случаях, когда маниакальная симптоматика доминирует в течении заболевания, а карбамазепин и ламотриджин – при преобладающей депрессивной симптоматике. При БЦ приоритет остаётся за карбамазепином, вальпроатом и ламотриджином.

Действие антиконвульсантов при континуальном и БЦ течении фазнопротекающих эндогенных психозов в целом развивается быстрее по сравнению с карбонатом лития (С.Н. Мосолов и др., 1994): у карбамазепина стабильный эффект с последующим становлением ремиссии можно отметить уже в первые 3 месяца лечения, а у вальпроата натрия ещё раньше – через 1–2 месяца. Такая эффективность, то есть обрыв континуального течения в начале курса профилактической терапии, значимо коррелирует с благоприятным исходом терапии в течение последующего года. В то же время судить о профилактической эффективности карбоната лития можно не ранее 6 месяцев терапии.

Препараты несколько различаются не только по скорости, но и по характеру редукции циркулярности. Если литический вариант редукции отмечается чаще при применении солей лития, то критический – антиконвульсантов. Причём критический тип более чем в 2 раза чаще по сравнению с карбонатом лития встречается при применении вальпроата натрия.

В случае частичного эффекта для карбоната лития более характерна гармоническая редукция симптоматики с постепенным переходом на субаффективный регистр. При применении антиконвульсантов довольно часто наблюдается дисгармоническая редукция с неравномерным обратным развитием отдельных компонентов клинической картины, нарушением целостности циркулярной триады и появлением на первом плане рудиментарной бредовой, сенесто-ипохондрической или

астенической симптоматики. Терапия карбонатом лития может приводить к временному утяжелению симптоматики (учащение рецидивов) с последующей на протяжении года их постепенной редукцией. При применении карбамазепина к 3–4-й неделе может наблюдаться своеобразное истощение начальной эффективности с усилением имевшей место ранее циркулярной симптоматики (чаще маниакального полюса), что требует увеличения дозы препарата, которое обеспечивает постепенное затухание обострения. Вероятно, этот феномен может быть обусловлен явлениями ферментативной аутоиндукции метаболизма карбамазепина (J.W. Faigle и соавт., 1975) и понижением его концентрации в плазме крови, хотя убедительных фармакокинетических данных о взаимосвязи между содержанием препарата в плазме крови и его терапевтической эффективностью в настоящий момент не имеется (R.M. Post, 1984; Е.Г. Костюкова, 1989; М.В. Кузавкова, 2001).

С точки зрения современных требований доказательной медицины, при БЦ изучен только один нормотимик – ламотриджин. Его эффективность была показана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 182 пациента (J.R. Calabrese и соавт., 2000). Результаты исследования показали, что среднее время до выбывания пациентов из исследования по любой причине, включая необходимость дополнительной терапии, в группе больных, получавших ламотриджин, составляло 14 недель, а в группе плацебо – 8 недель ($p = 0,036$ по показателю «выживаемости» в исследовании). Более того, процент больных, у которых достигалась клиническая стабильность на протяжении всего курса терапии, был значительно выше ($p = 0,03$) в группе ламотриджина (41 %) по сравнению с плацебо (26 %). Число больных, нуждавшихся в дополнительной терапии по поводу депрессивного эпизода, было меньше среди получавших ламотриджин в сравнении с группой плацебо ($p = 0,007$), а время до развития очередной депрессивной фазы при лечении ламотриджином было больше по сравнению с плацебо (D.R. Goldsmith и соавт., 2003).

Эффект монотерапии ламотриджином был выше при БАР-II по сравнению с его эффектом при БАР-I. Среди первых среднее время до выбывания из исследования в группе ламотриджина было более чем вдвое выше ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо, как и процент больных с клинически стабильным состоянием на протяжении всего лечебного периода (46 против 18 %; $p < 0,05$). Для больных с БАР-I различия этих показателей в группе получавших ламотриджин и плацебо были менее выражены и не достигали статистической значимости.

Таким образом, ламотриджин обладает выраженным нормотимическим действием при наиболее злокачественном варианте течения биполярного расстройства с быстрой сменой фаз, особенно при БАР-II, что, вероятно, связано с его большей эффективностью в отношении профилактики депрессивных фаз по сравнению с маниакальными. Контроль депрессивных эпизодов при БЦ является насущной клинической задачей, учитывая, что их частота может в 2–3 раза превосходить частоту маниакальных фаз.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

В случаях резистентности к терапии нормотимиками-антиконвульсантами применение ЭСТ способствует обрыву БЦ течения и последующему более эффективному применению препаратов нормотимического ряда. По данным С.Н. Мосолова, С.Ю. Мощевитина (1990), у 40 % больных с резис-

тентностью к нормотимической терапии применение ЭСТ позволяет добиться обрывающего эффекта с последующей фиксацией эутимного периода солями лития. Ещё у 30 % больных после курса ЭСТ отмечается увеличение эффективности нормотимической терапии, выражающееся в уменьшении частоты и тяжести аффективных и аффективно-бредовых эпизодов. Следует отметить, что большинство больных с обрывающим эффектом ЭСТ остаются резистентными к профилактической терапии карбонатом лития. Можно предположить, что соли лития в силу отставленности нормотимического эффекта не успевают проявить свое действие при частой смене фаз, и именно поэтому они неэффективны при континуальном течении БАР. Обрывающий эффект ЭСТ более вероятен у больных с отсутствием признаков органически неполноценной почвы, при меньшей длительности заболевания и периода собственно континуального течения болезни, а также при наличии отчётливых ремиссий между эпизодами, преобладании и большей выраженности депрессивных фаз по сравнению с маниакальными.

Атипичные антипсихотики

Учитывая низкую курабельность больных с БЦ, исследование и внедрение новых эффективных лекарственных средств приобретает особую важность у этого контингента больных. Перспективным представляется дальнейшее изучение эффективности атипичных антипсихотиков. Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования монотерапии с положительными результатами пока имеются только в отношении оланзапина (Т.М. Sanger и соавт., 2003 и др.).

Эффективность клозапина в качестве дополнительной терапии к нормотимикам при БЦ показана в трёх небольших открытых исследованиях (J.R. Calabrese и соавт., 1991; T. Suppes и соавт., 1999, 2004), а рисперидона – в одном (E. Vieta и соавт., 1998).

Интересными представляются также результаты открытых исследований S.N. Ghaemi и соавт. (2001) и E. Vieta и соавт. (2002), демонстрирующие эффективность присоединения кветиапина к нормотимической терапии при лечении БЦ. При этом имела место редукция как маниакальной, так и депрессивной симптоматики.

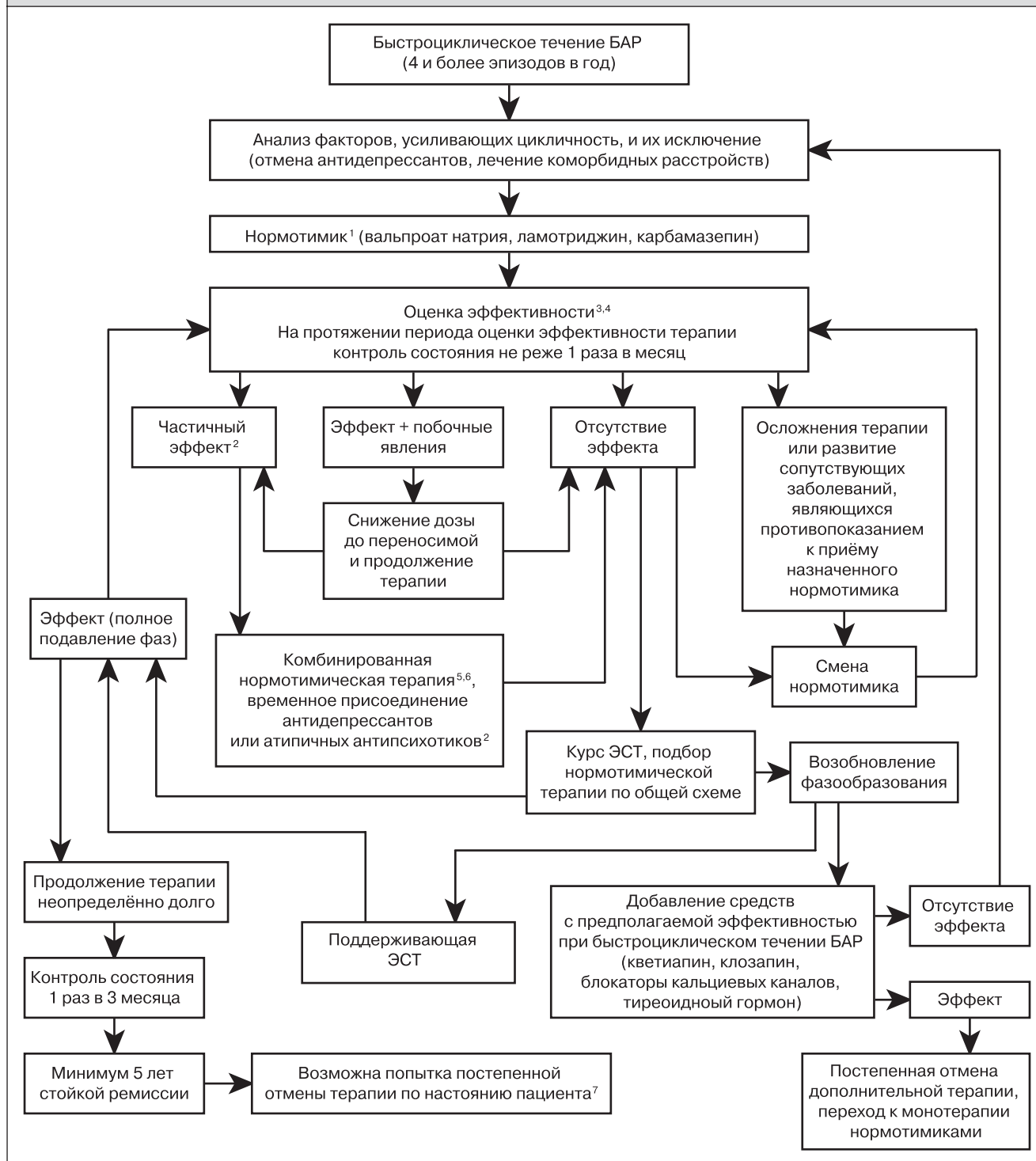
Положительные результаты этих работ позволяют предполагать эффективность присоединения кветиапина, клозапина и рисперидона к нормотимикам для обрыва БЦ течения, однако они требуют подтверждения в дополнительных исследованиях с более строгим дизайном и уровнем доказательности.

Алгоритм

В наиболее общем виде алгоритм терапии больных с БЦ представлен на рис. 1.

Первым шагом в терапии этого контингента больных является обнаружение и исключение возможных медикаментозных факторов, способствующих формированию и поддержанию аффективной неустойчивости с учащением фазообразования. Учитывая, что все антидепрессанты, особенно трициклические, могут вызывать инверсию фазы, попытка их отмены должна быть первым шагом при ведении больных с БЦ. Даже при преобладании депрессивной симптоматики предпочтение следует отдавать нормотимической терапии. Вопрос о назначении антидепрессантов в период депрессивной фазы должен решаться, исходя из анализа неизбежности такого шага на основании оценки таких факторов, как суицидальный риск, длительность и тяжесть депрессивных фаз, степень

Рис. 1. Алгоритм терапии БАР с быстроциклическим течением



привносимого ими нарушения социальной адаптации пациента, его семейное положение, наличие или отсутствие поддержки со стороны близких и т. п. Психосоциальная поддержка может оказать существенную помощь при лечении депрессивной фазы и снизить интенсивность рецидивирования. Некоторые психосоциальные методики, разработанные специально для БАР, способны уменьшать интерперсональные конфликты, нивелировать потенциальные триггерные механизмы развития фазы и/или сглаживать циркадианную ритмику.

При выборе нормотимика предпочтение должно отдаваться антиконвульсантам, учитывая их большую эффективность в сравнении с карбонатом лития при БЦ. При неэффективности первого назначенного нормотимика необходимо решить

вопрос о дальнейшей терапевтической тактике, а именно – смене нормотимика или проведении ЭСТ с последующим назначением нормотимической терапии. Вероятно, при тяжёлом течении заболевания с развёрнутыми аффективными фазами, короткими эутимными периодами или континуальным течением ЭСТ целесообразно уже на ранних этапах терапии. Проведение поддерживающей ЭСТ возможно у пациентов с предшествующей эффективностью обрывающегося курса ЭСТ и неэффективностью комбинированных схем нормотимических препаратов.

При установленной неэффективности комбинированной нормотимической терапии у эутиреоидных пациентов возможно введение в схему тиреоидных гормонов (L-тироксина или трийодти-

ронины). При этом вначале используются заместительные дозировки L-тироксина. При их неэффективности доза постепенно увеличивается под контролем анализов крови на содержание Т4 до достижения уровня, превышающего нормальное содержание гормона не более чем на 150 % (The Expert Consensus Guideline Series, 1996).

В резистентных случаях возможна также попытка использования блокаторов кальциевых каналов, эффективность которых при БАР показана в ряде исследований (A.J. Giannini и соавт., 1984; S.L. Dubovsky и соавт., 1986; C.C. Hoschl и соавт., 1989; E.S. Garza-Trevino и соавт., 1992; Г.П. Пантелеева и др., 1995; S.A. Walton и соавт., 1996).

Терапия БЦ является сложной задачей, требующей систематического тщательного наблюдения за состоянием пациента. Несмотря на то, что клиническая необходимость подчас определяет невозможность откладывания интенсификации терапии более чем на 4 месяца, необходимо сделать все возможное для сохранения выжидательной тактики с учётом известных сроков становления эффекта любой нормотимической терапии. Только такая тактика дает возможность получить реальные представления об эффективности того или иного препарата. В этот сложный для пациента и врача период успех может принести увеличение дозирования нормотимика до достижения максимально переносимой дозы, обеспечивающей оптимальную эффективность. Увеличение дозы нормотимика может способствовать как уменьшению фазообразования, так и купированию маниакальной или депрессивной симптоматики в период рецидива. Такая тактика, наряду с использованием «терапии прикрытия», в ряде случаев позволяет избежать назначения классических нейролептиков в перио-

ды маний или антидепрессантов в периоды депрессий и таким образом снизить риск провокации усиления цикличности. Использование бензодиазепиновых транквилизаторов, которые доступны в инъекционных формах, позволяет в большинстве случаев контролировать психомоторное возбуждение при маний или выраженную тревогу при депрессии в условиях стационара. Новые возможности как для купирования тревоги при депрессии (W. Macfadden и соавт., 2004a), так и для купирования маниакальной симптоматики открывают использование атипичных антипсихотиков.

К сожалению, на практике, особенно в госпитальных условиях, такой подход к терапии осуществляется редко. Отчасти это связано с установленными временными рамками, официально отведёнными для стационарного лечения (в среднем – 2 месяца). Конечно, купирующее действие нормотимиков развивается медленнее в сравнении с традиционно применяемыми нейролептиками и антидепрессантами, что и определяет выбор врача в пользу последних. В то же время при тяжёлых депрессиях, особенно с суицидальными тенденциями, избежать назначения антидепрессантов не представляется возможным. В этих случаях используется тактика лечения биполярной депрессии, а после купирования симптоматики вновь возвращаются к методам, направленным на обрыв БЦ. При этом лечение острого эпизода проводится без отмены предшествующей нормотимической терапии.

В случае неэффективности подобранной на первом этапе нормотимической терапии на протяжении периода времени, равного 3 циклам или в течение 6 месяцев, рекомендуется смена препарата. В случае частичного эффекта в зависимости от

Краткая инструкция по применению препарата Ламиктал

Формы выпуска: таблетки 25, 50, 100 мг (блистеры).

Показания: Взрослые (старше 18 лет).

Показан для предупреждения нарушений настроения (депрессии, маний, гипоманий, смешанных эпизодов) у больных с биполярным расстройством.

Противопоказания: Гиперчувствительность к ламотриджину.

Побочные эффекты: Сыпь, чаще макулопапулезного типа, обычно появляется в течение первых 8 недель после начала терапии и проходит при отмене препарата. В редких случаях сообщалось о возникновении тяжелых кожных реакций. При наличии кожных высыпаний следует отменить прием Ламиктала, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата. Другие побочные эффекты включают диплопию, нечеткость зрения, конъюнктивит, головкружение, сонливость, бессонницу, головную боль, утомляемость, со стороны системы кроветворения (очень редко: гематологические нарушения и сдвиги в формуле крови), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея), раздражительность/агрессивность, возбуждение. Соблюдение рекомендаций по режиму дозирования препарата позволяет значительно уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

Рег. удостов.: ПН№014213/01 от 16.06.2006, ПН№014213/02 от 24.05.2006.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению!



ЛАМОТРИДЖИН
Ламиктал™
При биполярном расстройстве

Ламиктал – настроение без колебаний

клинической необходимости может быть рекомендовано продолжение периода наблюдения или присоединение второго нормотимика.

Противорецидивная терапия в режиме лечения БЦ в большинстве случаев сохраняется даже тогда, когда течение заболевания уже не отвечает этим критериям. Для пациентов с 1–3 эпизодами в год основные усилия должны быть направлены на достижение более длительной ремиссии с целью максимального улучшения качества их жизни.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для оценки эффективности назначенной терапии необходима оценка динамики фазообразования, т. е. наличия урежения, укорочения или уменьшения тяжести эпизодов. Факт купирования текущего эпизода сам по себе не может расцениваться как проявление положительного эффекта терапии, также как единичное обострение не должно быть основанием для смены нормотимика из-за его неэффективности. Даже в случае сохраняющихся рецидивов тяжелой депрессии или мании любые свидетельства уменьшения интенсивности фазообразования в течение первых 3 месяцев могут являться предвестниками грядущего улучшения. Эффекты вновь назначенного нормотимика или отмены антидепрессантов могут не проявляться в течение нескольких месяцев. Поэтому результаты терапии, которые регистрируются в период меньший, чем длительность 3 циклов или 4 месяцев, являются лишь ориентировочными, но не показательными. В большинстве ситуаций для оценки эффективности вновь назначенной терапии требуется 6 месяцев и более (G.S. Sach, 2004).

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, нарушения 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 ламотриджина – 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 серьёзных побочных 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 антипсихотиков характерны следующие побочные эффекты: экстрапирамидные, холинолитические, избыточная седация, удлинение интервала

QT, гиперпролактинемия, в редких случаях злокачественный нейролептический синдром. Возможны также артериальная гипотензия, увеличение массы тела, сексуальные нарушения, лейкопения, агранулоцитоз, судорожный синдром.

ПРОГНОЗ

БЦ является наиболее дезадаптирующим и труднокурабельным вариантом течения БАР. Наличие в анамнезе больных БАР периодов БЦ расценивается как клинический маркер неблагоприятного индивидуального прогноза (R.J. Baldessarini и соавт., 2000; W. Coryell и соавт., 2003) даже тогда, когда БЦ отсутствуют.

Частота обострений при БЦ нарастает по мере течения заболевания (M.S. Bauer и соавт., 1999; M. Maj и соавт., 1994), то есть происходит сокращение длительности циклов в понимании J. Angst (1980). При этом частота обострений зависит не столько от возраста больных, сколько от длительности заболевания, а главное – от количества перенесённых фаз (Т.Ф. Пападопулос, 1975; J.C. Gillin и соавт., 1979; B. Rusak, I. Zucker, 1979; N.R. Cutler, R.M. Post, 1982 и др.). Течение болезни обычно утяжеляется постепенно: лёгкие депрессии сменяются более тяжёлыми, потом появляются компенсаторно развивающиеся маниакальные состояния (сдвоенные фазы) и, наконец, заболевание приобретает типично биполярный характер, светлые промежутки между фазами прогрессивно сокращаются, а затем и полностью исчезают, уступая место континуальному течению или БЦ (A. Rechtschaffen, A.A. Kales, 1968; И.И. Лукомский, 1969; N.R. Cutler, R.M. Post, 1982; C.L. Ehlers и соавт., 1988 и др.).

По данным популяционного исследования (С.Н. Мосолов, 1992), почти у всех больных с БЦ неблагоприятные тенденции развивались постепенно, в среднем спустя 8 лет от начала БАР, и в 70 % случаев были ятрогенно спровоцированы неадекватным применением «интенсивной» унимодальной психофармакотерапии, в т. ч., высоких доз трициклических антидепрессантов, нейролептиков и одномоментных отмен.

БЦ является статистически достоверным предиктором недостаточной эффективности солей лития (D.L. Dunner и R.R. Fieve, 1974). По данным С.Н. Мосолова, С.Ю. Мощевитина (1990), около 30 % больных с континуальным или БЦ течением при лечении карбамазепином и вальпроатом натрия и 60 % – солями лития остаются полностью резистентными к профилактической терапии.

ОШИБКИ ТЕРАПИИ

Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР, и является мощным фактором формирования БЦ или утяжеления его течения. 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». В связи с этим любая терапия, увеличивающая риск инверсии фазы у больных БЦ, считается ошибочной. Назначение монотерапии антидепрессантами, особенно трициклическими, без нормотимика при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии аффекта. Частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок антидепрессанта.

Также назначение на длительный срок мощных классических нейролептиков у больных БАР, в т. ч. и при БЦ, способствует развитию затяжных состояний с нивелированием аффективного ради-

кала или вызывает инверсию аффекта с затяжными адинамическими депрессиями. Хроническая экстрапирамидная симптоматика, вызванная длительным применением классических нейролептиков у больных БАР, подчас является основной причиной их инвалидизации.

Терапевтической ошибкой является также и несоблюдение установленных сроков применения нормотимика (см. алгоритм). Особое внимание следует уделять соблюдению больными режима терапии, включая проведение психообразовательных мероприятий, и раннему выявлению побочных эффектов.

Литература

1. Звягельский М.А. Клинико-психопатологические особенности и лечение маниакально-депрессивного психоза с континуальным течением. Автореф. дисс. на соиск. степ. канд. мед. наук М.: 1988; 20.
2. Костюкова Е.Г. Карбамазепин как средство профилактики аффективных и шизоаффективных психозов. Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. М.: 1989.
3. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов. Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. М.: 2001.
4. Лукомский И.И., К вопросу об атипичных формах МДП -Ленингр. психоневрол.инстит. им В.М. Бехтерева. Труды инст. 1969; 52: 17–23.
5. Мосолов С.Н., Мощевитин С.Ю. Применение электросудорожной терапии для обрыва континуального течения терапевтически резистентных аффективного и шизоаффективного психозов // Ж-л Невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1990; 4: 121–125.
6. Мосолов С.Н. Клиника и терапия затяжных (стационарных и лабильно-континуальных) форм фазнопротекающих психозов. (клинико-экспериментальное исследование). Дисс на соиск. учен. степ. доктора мед. наук. М.: 1992; 2: 307–322.
7. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазноротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития). В кн. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. Вейн А.М., Мосолов С.Н., Медицинское информационное агентство, С.-П.: 1994; 72–128.
8. Пантелева Г.П., Раюшкин В.А., Снедкова Л.В. Некоторые подходы к оптимизации профилактической терапии аффективных психозов. Материалы XII съезда психиатров России, 1995; 542543.
9. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные заболевания. М.: Медицина, 1975; 192.
10. Сосюкало О.О. Смешанные аффективные состояния при эндогенных психозах (клиническая типология, динамика и практическое значение). Автореф. на соиск.учен.степ.канд.мед.наук., М.: 1988; 22.
11. Alarcon R.D., Shirriff J.R., Keen E.E. Euthyroid hyperthyroxinemia and rapid cycling affective disorder: case report // J. Clin. Psychiat. 1985; 46: 61–63.
12. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // Am J Psychiatry. 1995; 152: 1130–1138.
13. Angst J. Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektive Erkrankungen und Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie. Fortschr // Neurol. Psychiat., 1980; Bd.48: 3–30.
14. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rbssler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. 2003; 13: 43–50.
15. Baldessarini R.J., Tondo L., Floris G. et al. Effects of rapid cycling on response to lithium treatment in 360 bipolar I and II disorder patients // Affect Disord. 2000; 61:13–22.
16. Bauer M.S., Calabrese J.R., Dunner D.L. et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV // Am J Psychiatry. 1999; 151: 506–515.
17. Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ:Cozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder// J Clin Psychopharmacol 1991;11:396–397.
18. Calabrese J.R., Woyshtville, M.J. Lithium therapy: limitations and alternatives in the treatment of bipolar disorders // Ann. Clin. Psychiat. 1995; 7: 103–112.
19. 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.
20. Ghaemi SN, Goldberg JF, Ko JY, McNally EE. Quetiapine treatment of rapid-cycling bipolar disorder: an open prospective study. Poster presented at the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, HI, December 9–13, 2001.
21. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder: Demographics, diagnosis, family history, and course // Arch Gen Psychiatry. 1992; 49: 126–131.
22. Coryell W, Solomon D, Turvey C et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder // Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 914–920.
23. Cowdry R.M., Wehr T.A., Zis A.P., Goodwin F.K. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness // Arch. Gen. Psychiat. 1983; 40: 414–420.
24. Cutler N.R., Post R.M. Life course of illness in untreated manic depressive patients // Compr. Psychiat. 1982; 23: 101–108.
25. Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J: Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil // Psychiatry Res.1986; 18: 309–320.
26. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors associated with lithium carbonate prophylaxis failure // Arch Gen Psychiatry. 1974; 30: 229–233.
27. Dunner D., Patrick V., Fieve R. Rapid cycling manic-depressive patients // Comprehensive Psychiat. 1977; 18: 6: 561–566.
28. Ehlers C., Frank E., Kupfer D. Social zeitgebers and biological rhythms // Arch. Gen. Psychiatr., 1988; 45: 948–952.
29. Ehnvall 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.
30. Faigle J.W., Brechbuhler S., Feldman K.E. The biotransformation of carbamazepine- Epileptic seizures. Behavior, pain / W. Birkmayer (Ed.). Bern; Huber, 1975; 97–103.
31. Garza-Trevino E.S., Overall J.E., Hollister L.E. Verapamil versus lithium in acute mania // Am J Psychiatry. 1992; 149: 121–122.
32. Giannini A.J., Houser W.L.Jr., Loisele R.H., Giannini M.C., Price W.A. Antimanic effects of verapamil // Am J Psychiatry 1984; 141: 1602–1603.
33. Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. et al Successful seprstion of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data – Arch. Gen. Psychiat. - 1979.Vol. 36 – P.85–90.
34. Glesinger B. Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. // Med. J. Austr. 1954; 41: 3: 277–282.
35. Glue P. Rapid cycling affective disorders in the mentally retarded // Biol. Psychiat. 1989; 26: 250–256.
36. Goldberg J. Spontaneous depression versus biphasic cycling // Am. J. Psychiatry. 2001; 158: 124–126.
37. Goldsmith D.R., Wagstaff AJ, Ibbotson T., Perry CM., Lamotrigine. A review of its use in bipolar disorder // Drugs. 2003; 63: 19: 2029–2050.
38. Greist J.H. Current use of carbamazepine and other anticonvulsants as lithium alternatives in bipolar disorders. International Clinical Psychopharmacology / Enrich H. et al (Eds.), 1990; 5: Suppl. 1: 1: 15–26.
39. Himmelhoch J.M., Garfinkel H.E. Sources of lithium resistance in mixed mania // Psychopharmacol. Bull. 1986; 22: 3: 613–620.
40. Hirschfeld R MA, Calabrese JR, 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.
41. Hoschl C., Kozeny J. Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study // Biol Psychiatry. 1989; 25:128–140.
42. 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.
43. Jenner F.A., Goodwin F.K., Sheridan M. et al. The effect of altered time regime on biological rhythms in a 48 hour periodic psychosis // Brit J. Psychiat. 1968; 1: 14: 215–224.
44. Kahlbaum K. Uber cyclisches Irresein // Besl. Artz. Ztschr. 1882; 19: 217–221.
45. Kramlinger K.G., Post R.M. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness // Br J Psychiatry. 1996; 168: 314–323.
46. Kukupulos A, Reginaldi D, Laddomada G, et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments // Pharmacopsychiatr 1980; 13: 156–167.
47. Kupka R. Rapid cycling. Discrimination factors in rapid and non rapid cycling bipolar disorder, 2003. Thesis. University of Utrecht Press.
48. Levy A.B., Drake M.E., Shy K.E. EEG evidence of epileptiform paroxysms in rapid cycling bipolar patients // J. Clin. Psychiat. 1988; 49: 6: 232–234.
49. 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.
50. Maj M., Magliano L., Pirozzi R., Marasco C., Guarnieri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder // Am J Psychiatry. 1994; 151: 1015–1019.
51. Post R.M. Recent data from the Stanley Foundation bipolar treatment

outcome network // CNS Spectrum. 2004; 9: 1: Suppl 1: 1–24.

52. 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.

53. Post R.M., Unde T.W., Wolff E.A. Profile of clinical efficacy and side-effects of carbamazepine in psychiatric illness: Relationship to blood and CFS levels of carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite // Acta psychiat. scand. 1984; 69: 104–120.

54. Post R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder // Am. J. Psychiatry. 1992; 149: 999–1010.

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

56. Rechtschaffen A., Kales A.A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office; Washington D.C., 1968

57. Rusak B., Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms // J. Amer. Physiol. Soc. 1979; 59: 449–526.

58. Sachs G. Managing bipolar affective disorder. London, Science Press, 2004, 146p.

59. Sanger T.M. et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling // Journal of Affective Disorders. 2003; 73: 155–161.

60. 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.

61. Suppes T., Ozcan M.E., Carmody T. Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania // Bipolar Disord 2004; 6: 4: 329–32.

62. Suppes T., Webb A., Paul B., Carmody T., Kraemer H., Rush A.J. (1999). Clin-

ical 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.

63. 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.

64. Tondo L., Baldessarini R.J. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders // Am J Psychiatry. 1998; 155: 1434–1436.

65. Tondo L., Laddomada P., Serra G. et al. Rapid cyclers and antidepressants // Pharmacopsychiatry. 1981; 16: 2: 119–123.

66. Vieta E., Gasto C., Colom F., Martinez A., Otero A., Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone // J Clin Psychopharmacol. 1998; 18: 172–174.

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

68. Walton S.A., Berk M., Brook S. Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized, controlled, single-blind trial // J Clin Psychiatry. 1996; 57: 543–546.

69. Wehr T.A., Sack D.A., Duncan W.C. et al. Sleep and circadian rhythms in affective patients isolated from external time clues // Psychiat. Res. 1985; 15: 327–339.

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

71. Wever R.A. The human circadian system. Springer: Berlin, Heidelberg, NY. 1979; 584.

72. 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.

**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					

