

Клинические рекомендации по фармакопрофилактике рецидивов биполярного расстройства. Часть 1

(проект)*

Само понятие вторичной лекарственной профилактики до конца 60-х – начала 70-х годов прошлого века было практически неизвестно в психиатрии. Ранее говорилось о так называемой «поддерживающей» или «амбулаторной» терапии, при которой происходит непрерывное подавление какой-либо продуктивной симптоматики. В настоящее время под «вторично профилактическим действием» понимают способность некоторых препаратов при длительном непрерывном приёме значительно смягчать выраженность очередной аффективной фазы или приступа шизоаффективной структуры.

Успех именно профилактической терапии определяет глобальную эффективность лечения биполярного аффективного расстройства (БАР) и позволяет существенно уменьшить или предотвратить социальную дезадаптацию пациентов, связанную с частым развитием обострений.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

По современным представлениям диагностику БАР определяет развитие маниакального состояния. В соответствии с МКБ-10 диагноз БАР ставится при наличии в течении заболевания хотя бы одного маниакального или смешанного эпизода и депрессивного эпизода. В отличие от МКБ-10, в которой БАР определяется единой рубрикой F31, в Американских диагностических критериях (DSM-IV) закреплена дифференцировка на БАР I и II типа. Для диагностики БАР-I необходимо наличие хотя бы одного эпизода развёрнутой мании или смешанного состояния и депрессии. БАР-II предполагает наличие хотя бы одного развёрнутого депрессивного и хотя бы одного гипоманиакального эпизода (но не развёрнутой мании или смешанного состояния). В МКБ-10 БАР-II лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8), наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами, и для него не указываются даже диагностические критерии, хотя исследования феноменологии, наследственности и течения БАР-II определяют его как самостоятельное заболевание с крайне низкой вероятностью трансформации в БАР-I (W. Coryell, J. Endicott, J.D. Maser и соавт., 1995). Униполярная мания, встречающаяся лишь в 1–5 % случаев БАР, включена в рубрику БАР-I.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БАР чаще всего поражает людей молодого и наиболее трудоспособного возраста (обычно забо-

левание начинается в третьем десятилетии жизни, хотя может обнаруживаться и в юношеском возрасте). Последние эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу значительного омоложения популяции больных БАР. В частности, когортное исследование 3000 больных с расстройствами биполярного спектра показало, что пик появления первых симптомов заболевания приходится на возраст 15–19 лет (D.J. Kupfer и соавт., 2002).

Распространённость 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, по некоторым данным, достигает 5 % (R.C. Kessler и соавт., 1994), а с учётом субсиндромальных форм – до 12 % (J. Angst. и соавт., 2003). При этом существенных различий в показателях заболеваемости, связанных с географическими или этническими причинами, не установлено (M.M. Weissman и соавт., 1996). Одно из последних неслучайных обследований 85 000 семей в США с помощью валидизированного на специфичность и чувствительность диагностического опросника по выявлению аффективных расстройств (Mood Disorder Questionnaire) обнаружило наличие биполярных нарушений у 3,7 % опрошенных, а в возрастной категории от 18 до 24 лет у 9,3 % (R.M. Hirschfeld и соавт., 2003). Значительный разброс показателей распространённости биполярного расстройства объясняется, с одной стороны, рядом методологических причин, прежде всего, недостаточной чувствительностью эпидемиологических критериев, использованных в ряде исследований, позволяющих выявлять лишь БАР-I, но не расстройства биполярного спектра, и с другой – проблемами диагностики этих заболеваний. Также как рекуррентная депрессия, БАР чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении примерно 3 : 2 (при рекуррентной депрессии – 2 : 1). По данным Американской психиатрической ассоциации, распространённость БАР-II в популяции составляет 0,4 % (American Psychiatric Association, 2002). Униполярная мания, встречающаяся лишь в 1–5 % случаев БАР, включена в рубрику БАР-I.

Среди больных БАР значительно выше, чем в здоровой популяции, процент лиц, имеющих неприятности на работе, совершающих правонарушения, подвергающихся наказанию, аресту или оказывающихся в заключении (J. Calabrese и соавт., 2003).

Риск завершённого суицида составляет 20 % на протяжении жизни, что в 20–30 раз выше, чем в популяции, и выше, чем при рекуррентной депрессии. Так, R.C. Kessler и соавт. (1999) обнаружили, что суицидальную попытку, по крайней мере, один раз в жизни предпринимали 8 % больных БАР, а в новом исследовании J.N. Kogan и соавт. (2004) эта цифра составила 35,7 %.

Данные мета-анализа 29 исследований, оценивавших суицидальный риск у более чем 15 000 больных БАР, показывают, что стандартизованный к общей популяции уровень смертности у этой категории психически больных был более высоким (Т.Ф. Пападопулос, 1975), чем, например, при рекуррентной депрессии (С.Н. Мосолов и соавт., 2004) или в смешанной категории больных с токсикоманией (L. Tondo и соавт., 2001). Риск завершённого суицида в течение года при БАР составлял 0,4 %, что

*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.

в 27 раз выше, чем в общей популяции (0,014 %). Риск развития суицида в течение жизни был наиболее высок у больных БАР-II (24 %) по сравнению с БАР-I (17 %) или рекуррентной депрессией (12 %). Продолжительность жизни больных БАР за счёт завершённых суицидов на 10 лет меньше, чем в здоровой популяции (J.D. Lish и соавт., 1994).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ТЕЧЕНИЕ

БАР является сложным заболеванием, в структуре которого в разные периоды времени встречаются различные психопатологические симптомокомплексы. Это и аффективные фазы разного полюса (мании и депрессии), различной степени выраженности и типологии, и смешанные состояния, и аффективно-бредовые образования. Наряду с нарушениями настроения и поведения, нередко расстраиваются и другие сферы психической деятельности (например, когнитивная, восприятие), а также присутствуют нейровегетативные симптомы (нарушения сна, аппетита, циркадианной ритмики, энергетического баланса и т. д.). В разные периоды заболевания наличие и выраженность этих симптомов может в значительной степени колебаться.

Фазы, как правило, развиваются аутохтонно и имеют тенденцию к такому же спонтанному, то есть без фармакотерапевтического вмешательства, разрешению. Интермиссия, наступающая вслед за завершением фазы, характеризуется эутичным настроением и формированием критичности к перенесённому болезненному эпизоду.

Исключением в плане формирования критичности является отношение к перенесённому гипоманиакальному состоянию, которое не только не воспринимается как болезненное, но, наоборот, переживается как ощущение сверхздоровья, энергичности, работоспособности, не приводя при этом, в отличие от развёрнутых маний, к нарушениям социального поведения и, напротив, сопровождаясь повышенной продуктивностью, работоспособностью. Больные, единожды пережившие гипоманию, часто «стремятся» к ней, идентифицируя с этим состоянием периоды нормального самочувствия.

Течение БАР, характеризующееся наступлением эутичного периода после очередной аффективной фазы, носит название альтернирующего. У некоторой части больных с течением времени возможно ускорение рецидивирования, причём частота обострений зависит не столько от возраста больных, сколько от длительности заболевания, а, главное, от количества перенесённых фаз (Т.Ф. Пападопулос, 1975; W. Coryell и соавт., 1995; J.C. Gillin и соавт., 1979 и др.). Интермиссия после первой фазы обычно является самой длительной и в среднем составляет 4,5 года. В течение последующих 3–5 фаз длительность светлых промежутков сокращается, а затем она стабилизируется и составляет в среднем 1 год (J. Angst, 1981; P.P. Roy-Byrne и соавт., 1985). У многих больных в период ремиссии может сохраняться резидуальная (субсиндромальная) аффективная симптоматика. Течение болезни обычно утяжеляется постепенно: лёгкие депрессии сменяются более тяжёлыми, потом появляются компенсаторно развивающиеся маниакальные состояния (сдвоенные фазы) и, наконец, у некоторых больных заболевание приобретает типично биполярный характер, светлые промежутки между фазами прогрессивно сокращаются, а затем и полностью исчезают, уступая место континуальному течению или быстрым циклам. Вместе с тем, даже в случае такого неблагоприятного развития заболевания иногда возможно становление довольно длительных эутичных периодов (G. Sachs, 2004).

Континуальное или, по терминологии американских исследователей, быстроциклическое течение является одним из наиболее неблагоприятных вариантов течения БАР. По современным представлениям и в соответствии с критериями DSM-IV быстроциклическое 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.

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

Для БАР характерна высокая частота развития коморбидных расстройств. По данным R.C. Kessler и соавт. (1994), 100 % больных БАР-I соответствуют также критериям одной или более осей по DSM-IV. По данным T. Suppes и соавт. (2001), основанным на обследовании 261 больного БАР, у 70 % имеет место та или иная психопатологическая симптоматика в межприступный период, у 65 % диагностируются коморбидные заболевания (чаще всего злоупотребление психоактивными веществами или тревожные расстройства).

Риск развития алкогольной зависимости при БАР в 6–7 раз выше, чем в общей популяции (R.C. Kessler и соавт., 1994), при этом у мужчин этот риск выше в 3 раза, а у женщин в 7 раз (M.A. Frye и соавт., 2003). По данным J. Angst (2003), паническая симптоматика при БАР наблюдается чаще, чем при рекуррентной депрессии, и может существенно затягивать фазу. Не менее редко наблюдается коморбидность с соматическими заболеваниями (наиболее часто встречаются сердечно-сосудистая патология, диабет, ожирение и тиреоидная дисфункция). У таких больных часто отмечается также недостаток волевых усилий и мотивации для борьбы соматическими факторами риска, что в конечном итоге приводит к повышению общей болезненности и смертности в популяции больных БАР (D.J. Kupfer, E. Frank, 2005). Все эти коморбидные расстройства являются отягчающим фактором, ухудшающим течение БАР.

При БАР крайне велик риск суицидальных попыток. Причём четверть всех суицидальных попыток совершается в первые 2 года после отчётливой клинической манифестации заболевания (L. Tondo и соавт., 2001), что находится в явном противоречии с тем фактом, что адекватную профилактическую терапию больные БАР начинают обычно получать не ранее, чем через 7 лет после начала заболевания.

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

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

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

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.

Несвоевременное выявление гипоманиакальных состояний приводит к установлению ошибочного диагноза рекуррентной депрессии и неадек-

ватной терапии антидепрессантами, которая приводит к утяжелению течения БАР и сама по себе может вызывать формирование быстроциклического течения.

Дифференциально-диагностическим признаком шизоаффективного расстройства и БАР с аффективными эпизодами, в структуре которых имеется неконгруентная аффекту психотическая симптоматика, в соответствии с МКБ-10, 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 быстроциклическом 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 фармакопрофилактики БАР является предотвращение развития повторных аффективных фаз. В этом аспекте речь, несомненно, идет о вторичной профилактике уже существующего заболевания.

На сегодняшний день чётко сформированных показаний для назначения профилактической терапии БАР не существует. Не определены также критерии, по которым уже в момент принятия решения о назначении фармакопрофилактики можно было бы иметь представления о необходимости и достаточной продолжительности такой терапии: несколько лет или пожизненно? В то же время решение о проведении такого рода терапии является весьма ответственным и для врача, и для пациента, поскольку речь идет, как правило, о соматически здоровых молодых людях, течение заболевания которых определяется более или менее частыми периодами обострений и более или менее длительными периодами полного здоровья. При этом любой нормотимик затрагивает большинство нейромедиаторных систем организма, что не может не отражаться на соматоневрологическом состоянии пациента. В ситуации отсутствия точных рекомендаций в клинической практике такое решение должно основываться на анализе многих факторов, в числе которых не только особенности течения заболевания, частота и тяжесть развивающихся рецидивов, но и такие факторы, как семейный и социальный статус, способность пациента и членов его семьи оценивать и контролировать изменения психического состояния для своевременного обращения к врачу в условиях тактики выжидания и наблюдения без фармакотерапевтического вмешательства и т. д. Ведь даже при наиболее лёгких вариантах течения БАР-II очень велик риск присоединения дезадаптирующих коморбидных расстройств (например, токсикоманий). Наиболее разработанными представляются показания к назначению профилактической терапии БАР, опубликованные Expert Consensus Guidelines Series (1996) (табл. 1).

При проведении профилактической терапии необходимо учитывать её основные принципы, а именно:

Таблица 1. Показания для длительной или пожизненной профилактической терапии нормотимиками		
Тип расстройства	БАР-I (мания)	БАР-II (гипомания, нет спонтанно развивающихся маний)
Терапия выбора Всегда рекомендуется профилактика...	После маниакальных эпизодов	1. При приёме антидепрессантов в случае имеющихся сведений о развёрнутом маниакальном эпизоде, спровоцированном антидепрессантами, в прошлом. 2. После 3 гипоманиакальных эпизодов со значительной выраженностью симптоматики и короткими промежутками между ними.
Терапия первой линии Обычно рекомендуется профилактика...	После маниакального эпизода, если: 1. Он был особенно тяжёлым или с деструктивным поведением. 2. Есть отягощённая БАР	1. После 3 гипоманиакальных эпизодов любой тяжести. 2. При приёме антидепрессантов и при наличии анамнестических сведений о развитии гипомании, индуцированной приёмом антидепрессантов. 3. При частых и тяжёлых депрессиях.
Терапия второй линии Иногда рекомендуется профилактика...	После отчётливого маниакального эпизода	1. После 2 гипоманиакальных эпизодов. 2. При приёме антидепрессантов. 3. При тяжёлых или частых депрессиях. 4. Эпизодически в период сезонных аффективных фаз.

- дифференцированный подход к выбору препарата;
- использование адекватных терапевтических дозировок;
- систематическое наблюдение за состоянием пациента;
- своевременная коррекция дозы препарата или смена терапевтической тактики при недостаточной эффективности назначенной терапии.

Отмена терапии, даже при полном благополучии, существенно повышает риск развития рецидива и может способствовать усилению неблагоприятных тенденций течения болезни. Мета-анализ результатов различных исследований (Т. Surpres и соавт., 1991) показал, что отмена терапии литием в 28 раз увеличивает риск развития рецидива БАР. При этом чаще развиваются маниакальные состояния, чем депрессивные. В то же время в ежедневной практике необходимость прекращения ранее эффективной профилактической терапии возникает достаточно часто. Она может быть связана с наступлением беременности у женщин, развитием поздних побочных эффектов терапии или сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к дальнейшему применению первоначально назначенного препарата.

Выбор терапии проводится индивидуально для каждого пациента в зависимости от особенностей течения заболевания, а именно преобладающего типа полярности аффективных расстройств. Каждый из нормотимиков имеет собственный, отличающийся от остальных, спектр нормотимической активности (т. е. большее или меньшее профилактическое действие в отношении фаз разного полюса). При выборе терапии необходимо, конечно же, учитывать соматоневрологическое состояние пациента и сопутствующую терапию, принимаемую им в связи с другими хроническими заболеваниями.

В условиях адекватной фармакотерапии перво-степенное значение приобретают психообразовательные программы, ставящие своей целью повышение критичности больных БАР и членов их семей к заболеванию в целом, предоставление важной информации о БАР и проводимой терапии, паттернов поведения больного в той или иной ситуации, обучение выявлению ранних предрецидивных расстройств и формирование мотивации на долговременную терапию (M.S. Bauer, 2001; M.S. Bauer и соавт., 2002). Психообразовательные мероприятия у этого контингента психически больных обладают высокой эффективностью и в значительной мере способствуют поддержанию ремиссии.

Важную роль в комплексной терапии больных БАР играет и более дифференцированное психотерапевтическое воздействие. Основными его целями являются установление и поддержание терапевтического альянса (партнерства) с больным,

определение психосоциальных стрессовых факторов и помощь в адаптации к ним.

Длительный характер терапии требует, конечно, повышенной ответственности и внимания врача не только к психическому, но и к соматическому статусу пациента.

Для реабилитации больных БАР несомненно также требуется разработка комплекса социальных мероприятий.

Своевременное установление диагноза биполярного расстройства является залогом правильного выбора терапевтической тактики и существенной нивелировки возможных негативных последствий заболевания в будущем.

Литература

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Граненов Г.М. Влияние рисперидона и галоперидола на уровни пролактина у больных биполярным и шизоаффективным расстройством. Современные проблемы психиатрической эндокринологии. Сборник научных трудов. Москва, 2004; 75–187.

2. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные заболевания. М.: Медицина, 1975; 192.

3. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (revision) // Am J Psychiatry. 2002; 159: 4 suppl:1–50.

4. Angst J. Course of affective disorders. In Handbook of Biological Psychiatry / van Praag (ed). Marcel Dekker, New York, 1981; 225–242.

5. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. 2003; 13: S43–S50.

6. Baldessarini R.J., Tondo L. Harvard Medical School Guide to Assessment and Intervention in Suicide. San Francisco, Calif: Jossey-Bass; 1998; 355.

7. Bauer M.S. An evidence-based review of psychosocial interventions for bipolar disorder // Psychopharmacol Bull. 2001; 35: 109–134.

8. Bauer M.S., McBride L. Structured group psychotherapy for manic-depressive disorder: The life goals program, 2nd ed. Springer-Verlag, New York 2002.

9. Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M. et al. Impact of bipolar disorder on a US community sample // J Clin Psychiatry. 2003; 64: 425–432.

10. 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.

11. Expert Consensus Guideline Series. Treatment of bipolar disorder // J Clin Psychiatry. 1996; 57: Suppl 12A.

12. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlate of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. 2003; 160: 883–889.

13. Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. et al Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data // Arch. Gen. Psychiat. 1979; 36: 85–90.

14. 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.

15. 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.

16. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // J. Clin. Psychiatry. 2003 (b); 64: 53–59.

17. Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // Acta Psychiatr Scand. 1989; 79: 136–147.

18. Kahlbaum K. Über cyclisches Irresein // Besl. Artz. Ztschr. 1882; 19: 217–221.

19. 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.
20. Kessler R.C., Stang P., Wittchen H.U. et al. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorder in the US National Comorbidity Survey // Psychol Med. 1999; 29: 555–567.
21. Kogan J.N., Otto M.W., Bauer M.S. et al. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // Biol Psychiatry. 2004.
22. Kupfer D.J., Frank E. Trends in diagnosis and treatment of bipolar disorders // Medicographia. 2005; 27: 3: 254–260.
23. 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.
24. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in Stanley Foundation Bipolar Network // J. Clin. Psychiatry. 2003; 64: 506–515.
25. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C., et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // J. Affect Disord. 1994; 31: 4: 281–294.
26. Roy-Byrne P., Post R.M., Uhde T.W. et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH // Acta. Psychiatr. Scand. 1985; 317: 1–34.
27. Sachs G. Managing bipolar affective disorder. London, Science Press. 2004; 146.
28. Suppes T., Baldessarini R.J., Faedda G.L. et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder // Arch Gen Psychiatry. 1991; 48: 1082–1088.
29. 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.
30. Tondo L., Baldessarini R.J., Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders // Brit. J. Psychiatry. 2001a; 178: Suppl 41: S.184–190.
31. Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Lower suicidal risk with long-term lithium treatment in major affective illness: A meta-analysis // Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104: 163–172.
32. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // JAMA. 1996; 276: 293–299.
33. 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.