

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Академия постдипломного образования

Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии

Фофанова Ю.С., Никифоров И.А.,
Костюк Г.П., Приятель В.П., Бурыгина Л.А., Белова М.Ю.

КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО
РАССТРОЙСТВА.

Учебное пособие

Москва – 2021

**Федеральное медико-биологическое агентство
АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ»**

«ОДОБРЕНО»

Решением Ученого совета
(протокол № 4-21 от 16 декабря 2021г.)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.

профессор  А.В. Кочубей

« 16 »  2021г.



**КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ БИПОЛЯРНОГО
АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА**

Учебное пособие

Москва, 2021

Рецензенты:

д.м.н., профессор Скворцова Елена Сергеевна

д.м.н., профессор Игумнов Сергей Александрович

Фофанова Ю.С., Никифоров И.А., Костюк Г.П., Приятель В.П., Бурьгина Л.А., Белова М.Ю. **«Классификация, диагностика и психофармакотерапия биполярного аффективного расстройства.»**. - М.: 2020. - 38 с.

В данном учебном пособии представлена современная классификация биполярного аффективного расстройства, а также клинические варианты аффективных фаз, упомянуты основные этиологические и патогенетические факторы возникновения биполярного аффективного расстройства, описаны основные варианты клинического течения данного заболевания. Кроме того, в пособии подробно рассмотрены схемы терапии и основные группы препаратов, рекомендованные для лечения биполярного аффективного расстройства, сформулированы общие принципы психофармакотерапии данного заболевания.

Учебное пособие предназначено для врачей-психиатров, клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальности «Психиатрия».

Учебное пособие предназначено для врачей психиатров, психиатров-наркологов, психотерапевтов, клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальностям «Психиатрия», «Психиатрия-наркология», «Психотерапия».

КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА.

СОДЕРЖАНИЕ

Биполярное аффективное расстройство: определение, история	5
Классификация БАР.....	6
Эпидемиология БАР.....	9
Диагностика аффективных эпизодов.....	10
Некоторые аспекты клинической картины БАР.....	17
Этиология и патогенез БАР.....	20
Психофармакотерапия БАР.....	20
Контрольные вопросы.....	33
Список литературы.....	34

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР – биполярное аффективное расстройство.

ОИМАО – обратимые ингибиторы моноаминоксидазы.

ПАВ – психоактивные вещества.

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

ЭСТ – электросудорожная терапия.

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ИСТОРИЯ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – это эндогенное хроническое рецидивирующее заболевание из группы психических расстройств аффективной сферы. БАР характеризуется повторными эпизодами, при которых настроение и уровень активности значительно нарушены. Это периоды мании или гипомании, депрессии и смешанного аффективного состояния, не обусловленные соматическим расстройством, употреблением психоактивных веществ (ПАВ), органическим заболеванием головного мозга. Симптоматика острого эпизода, как правило, полностью редуцируется в периоды ремиссий.

Впервые как самостоятельное заболевание фазное аффективное расстройство описано в 1854 году почти одновременно двумя французскими исследователями Жан-Пьером Фальре под названием «циркулярный психоз» и Жюлем Байярже под названием «помешательство в двух формах». В 1896 г. Эмиль Крепелин ввел название маниакально-депрессивный психоз и выделил заболевание в отдельную нозологическую единицу. Карл Леонгард в 1957 году выделил моно- и биполярную формы фазных психозов (AngstJ., MarnerosA., 2001;Блейлер Е., 1993;Мосолов С.Н., 2008).В 1970 году Жюлем Ангстом выделено 2 варианта маниакально-депрессивного психоза (AngstJ., MarnerosA., 2001).

Термин маниакально-депрессивный психоз заменен в 1993 г. (с введением МКБ-10) на БАР (Международная классификация болезней (10 пересмотр), 1994) в связи с тем, что не все эпизоды заболевания сопровождаются психотическими симптомами, а название «психоз» стигматизирует больного (AngstJ., MarnerosA., 2001).

КЛАССИФИКАЦИЯ БАР

В зависимости от длительности и выраженности маниакальных эпизодов выделяют БАР I и БАР II типов (Международная классификация болезней (10 пересмотр), 1994; Angst J., Marneros A., 2001). В последние годы все больше исследователей выступают в поддержку континуальной модели БАР. Например, в 5- и 10-летнем проспективных исследованиях показано, что взрослые пациенты с БАР II в 5 и 7,5% случаев со временем переходили в группу БАР I (Joyce P.R. et al., 2004).

Маниакальные эпизоды определяют БАР, но депрессивные эпизоды возникают чаще и являются более дезадаптирующими, к тому же необходим дифференциальный диагноз с униполярной депрессией (Краснов В.Н., 2011).

БАР I типа характеризуется наличием как минимум одного маниакального эпизода длительностью не менее 7 дней с/без больших депрессивных эпизодов.

БАР II типа характеризуется наличием как минимум одного гипоманиакального эпизода длительностью не менее 4 дней в сочетании с большими депрессивными эпизодами.

Таблица 1.

Различие БАР I типа и БАР II типа (Мосолов С.Н. и соавт., 2018; Тювина Н.А., Смирнова В.Н., 2013).

БАР I типа	БАР II типа
<ul style="list-style-type: none">• Наличие, по крайней мере, одного маниакального или смешанного эпизода в настоящее время или в анамнезе;• Чередование данных эпизодов с депрессивными;	<ul style="list-style-type: none">• Тяжесть симптомов меньше;• В клинике заболевания доминируют депрессивные симптомы;• Госпитализации чаще связаны с депрессиями;

<ul style="list-style-type: none"> • Тяжесть симптомов больше, госпитализации чаще. 	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще хроническое течение и больше длительность аффективных эпизодов; • Чаще переход от депрессии к мании.
--	--

Также требует уточнения частота чередования аффективных фаз, в связи с чем выделяют (Bauer M.S. et al., 1999; Dunner D. et al., 1977; Suppes T. et al., 2001):

- «Быстрые циклы» – 4 и более фазы в год (возможны короткие ремиссии либо континуальное течение с непрерывной сменой фаз).
- «Ультрабыстрые циклы» – 4 и более фазы в месяц.
- «Ультрадиадные циклы» – 4 и более фазы в неделю.
- «Ультра-ультрабыстрые циклы» – смена фаз в течение суток.

В 2005 году Хагоп Акискал предложил выделять 10 типов биполярных состояний. (Помимо БАР I и II типов выделены Akiskal H.S. et al., 2006):

БАР $\frac{1}{4}$ типа. Неустойчивая форма депрессии с очень быстрым, но непродолжительным эффектом антидепрессантов – «затухающее действие».

БАР $\frac{1}{2}$ типа. Шизоаффективное, или шизобиполярное расстройство – позитивные симптомы в сочетании с маниакальными, гипоманиакальными или депрессивными эпизодами. Данная категория уводит от дихотомического представления о психических расстройствах, основанного на учении Э.Крепелина. Актуальной тенденцией современной психиатрии является формирование континуальной модели психических расстройств: психотические расстройства и аффективная патология объединяются в единый спектр расстройств.

БАР I½ типа. Повторяющиеся затяжные эпизоды гипомании без депрессии. Существует риск развития депрессивного эпизода. Претендуют на лечение стабилизаторами настроения, несмотря на то, что официально одобренная терапия отсутствует.

БАР II½ типа. Развитие депрессивных эпизодов у пациентов с циклотимией. «Слишком эмоциональные» пациенты. Терапия антидепрессантами не рекомендована – может спровоцировать маниакальный эпизод или быструю цикличность.

БАР III типа. Гипомания или мания, возникшие на фоне приема антидепрессанта, назначенного пациенту в связи с депрессией/дистимией.

БАР III½ типа. Биполярное расстройство, сочетающееся со злоупотреблением ПАВ, которое предпринимается для достижения гипомании. Требуется тщательный опрос, для определения временной связи между приемом ПАВ и гипоманией.

БАР IV типа. Депрессивные эпизоды развиваются на фоне гипертимного темперамента (многолетнего и стабильного). Повышенный риск аффективных фаз на фоне терапии антидепрессантами.

БАР V типа. Депрессия, смешанная с чертами гипомании – большие депрессивные эпизоды сочетаются с единичными гипоманиакальными симптомами или субсиндромальной гипоманией. Имеется вероятность в будущем полноценного БАР.

БАР VI типа. Биполярность на фоне деменции – нестабильность настроения проявляется в поздние годы жизни, а затем возникают нарушения внимания, раздражительность, ослабление побуждений, нарушения сна.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БАР

Заболевание, как правило, манифестирует в молодом возрасте или в позднем пубертате (до 20 лет), то есть существенно раньше по сравнению с дебютом рекуррентной депрессии. Распространенность БАР по разным данным составляет от 0,5 до 2% (в среднем около 1%), риск развития заболевания в течение жизни достигает 5%, а с учетом субсиндромальных форм — до 12% (Angst J. et al., 2003; Bauer M. et al., 2015; Hirschfeld R.M.A. et al., 2002; Mc Donald K.C. et al., 2015; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Частота встречаемости БАР I типа 0,8-1%, БАР II типа 0,5-1% (Kessler R.C. et al., 1997; Mc Donald K.C. et al., 2015).

Мужчины и женщины болеют примерно одинаково часто. В дебюте у мужчин преобладает мания (гипомания), у женщин – депрессия. I тип чаще встречается у мужчин, II тип и быстрые циклы – у женщин (Краснов В.Н., 2011; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

БАР I типа составляет 2% среди аффективных расстройств, БАР II типа – 15%, весь спектр БАР – 33%. У 80% пациентов с БАР ранее было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство или другие аффективные расстройства (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (American Psychiatric Association, Fifth Edition), 2017; Hirschfeld R.M. et al., 2003; Международная классификация болезней (10 пересмотр), 1994).

Средний возраст манифестации 25 лет. В США БАР манифестирует раньше – средний возраст 20 лет. В Европе позже – средний возраст 29 лет (Angst J., Marneros A., 2001; Hirschfeld R.M. et al., 2003).

Выделяют три группы манифестации:

- Раннее начало – средний возраст 17 лет.
- «Среднее» начало – средний возраст 24 года.

- Позднее начало – средний возраст 32 года.

ДИАГНОСТИКА АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗОДОВ

Мания без психотических симптомов

- Настроение приподнято неадекватно обстоятельствам и может варьировать от беспечной веселости до почти неконтролируемого возбуждения.
- Подъем настроения сопровождается повышенной энергичностью, приводящей к гиперактивности, речевому напору и сниженной потребности в сне.
- Нормальное социальное торможение утрачивается.
- Внимание не удерживается, отмечается выраженная отвлекаемость.
- Самооценка повышена, легко высказываются сверхоптимистичные идеи и идеи величия.
- Могут возникнуть нарушения восприятия, такие как переживание цвета как особенно яркого (и обычно прекрасного), озабоченность мелкими деталями какой-либо поверхности или фактуры, субъективная гиперакузия.
- Могут совершаться экстравагантные и непрактичные шаги, бездумно тратить деньги или может стать агрессивным, влюбчивым, шутливым в неподходящих обстоятельствах.
- В некоторых случаях настроение скорее раздраженное и подозрительное, нежели приподнятое.
- Эпизод должен длиться, по крайней мере, 1 неделю и быть такой тяжести, что приводит к довольно полному нарушению обычной работоспособности и социальной деятельности.
- Изменение настроения обязательно сопровождается повышенной энергичностью с наличием некоторых симптомов, указанных выше (особенно речевым напором, сниженной потребностью в сне, идеями

величия и чрезмерным оптимизмом) (Краснов В.Н., 2011; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Мания с психотическими симптомами

- Клиническая картина соответствует более тяжелой форме, чем мания без психотических симптомов.
- Повышенная самооценка и идеи величия могут развиваться в бред, а раздражительность и подозрительность – в бред преследования.
- В тяжелых случаях отмечаются выраженные бредовые идеи величия или знатного происхождения.
- В результате скачки мыслей и речевого напора речь больного становится малопонятной.
- Тяжелые и продолжительные физические нагрузки и возбуждение могут привести к агрессии или насилию.
- Пренебрежение к еде, питью и личной гигиене может привести к опасному состоянию дегидратации и запущенности.
- Бред и галлюцинации могут быть классифицированы как конгруэнтные настроению (стоит помнить, что не конгруэнтные психопродуктивные симптомы включают аффективно нейтральные бредовые и галлюцинаторные расстройства, например: бред отношения без идей величия, бред Котара при мании, или голоса, которые беседуют с больным о событиях, которые не имеют эмоционального значения).
- Дифференциальный диагноз: наиболее важная задача – отграничение от расстройств шизофренического спектра, особенно если стадия гипомании пропущена и больного видят только на высоте мании, а бред и сильное возбуждение могут скрыть ведущее расстройство настроения. Если специфические для шизофрении галлюцинации или бред, неконгруэнтные настроению, отчетливо

выражены и стойки, более уместен диагноз шизоаффективного расстройства (Мосолов С.Н. и соавт., 2018; Сизов С.В. и соавт., 2021).

Гипомания

- Это легкая степень мании, когда изменения настроения и поведения слишком долговременны и выражены, чтобы можно было включить это состояние в циклотимию.
- Отмечается постоянный легкий подъем настроения (по крайней мере в течение нескольких дней), повышенная энергичность и активность, чувство благополучия, физической и психической продуктивности.
- Подъем настроения не сопровождается бредом или галлюцинациями.
- Часто отмечаются повышенная социальность, разговорчивость, фамильярность, повышенная сексуальная активность и сниженная потребность в сне. Однако они не приводят к серьезным нарушениям в работе или социальному неприятию больных.
- Вместо обычной эйфоричной социальности могут наблюдаться раздражительность, повышенное самомнение и грубое поведение.
- Сосредоточение и внимание могут быть расстроены, снижая способность как работы, так и отдыха.
- Состояние не препятствует появлению новых интересов и активной деятельности.
- Состояние может сопровождаться умеренной склонностью к тратам.
- Диагностические указания: некоторые упомянутые выше признаки повышенного или измененного настроения должны присутствовать непрерывно, по крайней мере несколько дней, в степени несколько большей и с большим постоянством, чем описано при циклотимии. Значительные затруднения в работоспособности или социальной деятельности согласуются с диагнозом гипомании, но при тяжелом или

полном нарушении в этих сферах состояние должно квалифицироваться как мания.

- Гипомания не приводит к выраженной социальной дезадаптации;
- У 5-15 % больных с гипоманией в последствие развивается маниакальный эпизод;
- Гипомания не оценивается пациентами как болезненное состояние;
- Состояние гипомании часто выявляется только при активном расспросе, ретроспективно (Краснов В.Н., 2011; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Депрессивный эпизод

- Сниженное настроение;
- Утрата интересов и удовольствия;
- Снижение энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и снижению активности. Отмечается выраженная утомляемость даже при незначительном усилии;
- Сниженная способность к сосредоточению и вниманию;
- Сниженная самооценка и неуверенность в себе;
- Идеи виновности и уничижения (даже при легком типе эпизода);
- Мрачное и пессимистическое видение будущего;
- Идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид;
- Нарушенный сон;
- Сниженный аппетит.
- Сниженное настроение мало колеблется в течение дней, и часто нет положительной реакции на окружающие обстоятельства, но могут быть характерные суточные колебания.
- В подростковом возрасте особенно часто отмечаются атипичные картины. В некоторых случаях тревога, отчаяние и двигательная ажитация временами могут быть более выраженными, чем депрессия.

- Депрессия может быть маскирована дополнительными симптомами: раздражительностью, чрезмерным употреблением алкоголя, истерическим поведением, обострением предшествующих фобических или навязчивых симптомов, ипохондрическими идеями.
- Длительность эпизода должна быть не менее 2-х недель, но диагноз может быть поставлен и для более коротких периодов, если симптомы необычно тяжелые и наступают быстро.
- Наиболее характерными являются «соматические» симптомы: утрата интересов и удовольствия от деятельности, которая в норме доставляет удовольствие; утрата эмоциональной реактивности на окружение и события, которые в норме приятны; пробуждение по утрам на 2 или более часа раньше, чем в обычное время; депрессия тяжелей в утренние часы; объективные данные о психомоторной заторможенности или ажитации (отмеченные посторонними); четкое снижение аппетита; потеря в весе (считается, что на это указывает 5% потеря в весе в течение последнего месяца); выраженное снижение либидо. Этот соматический синдром обычно считается присутствующим при наличии хотя бы 4-х упомянутых выше симптомов (Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Депрессивный эпизод легкой степени

- Сниженное настроение, утрата интересов и способности получать удовольствие, повышенная утомляемость обычно считаются наиболее типичными симптомами депрессий. Для достоверного диагноза необходимы по крайней мере 2 из этих 3-х симптомов, плюс хотя бы еще 2 из других симптомов, описанных выше. Ни один из указанных симптомов не должен достигать глубокой степени, а минимальная продолжительность всего эпизода – примерно 2 недели.
- Человек с легким депрессивным эпизодом как правило обеспокоен этими симптомами, затрудняется выполнять обычную работу и быть

социально активным, однако, не прекращает полностью функционировать.

Депрессивный эпизод умеренной (средней) степени

- Должны присутствовать по крайней мере, 2 из 3-х наиболее типичных симптомов для легкой степени депрессии, плюс по меньшей мере 3 (а предпочтительней 4) других симптома. Несколько симптомов могут быть выраженной степени, но это необязательно, если имеется много симптомов. Минимальная длительность всего эпизода – около 2-х недель.
- Больной с депрессивным эпизодом средней степени испытывает значительные трудности в выполнении социальных обязанностей, домашних дел, в продолжении работы.

Депрессивный эпизод тяжелой степени

- При тяжелом депрессивном эпизоде больной обнаруживает значительное беспокойство и ажитированность. Но может отмечаться выраженная заторможенность. Могут быть выражены потеря самоуважения или чувство никчемности или вины. Предполагается, что соматический синдром почти всегда присутствует при тяжелом депрессивном эпизоде.
- Присутствуют все 3 из наиболее типичных симптомов, характерных для легкой и умеренной степени депрессивного эпизода, плюс наличие 4 и более других симптомов, часть из которых должны быть тяжелой степени. Стоит помнить, что при наличии ажитации или заторможенности больной может не захотеть или смочь описать многие симптомы.
- Депрессивный эпизод должен длиться по меньшей мере 2 недели. Если же симптомы особенно тяжелые и начало очень острое, оправдан диагноз тяжелой депрессии при длительности эпизода менее 2 недель.

- Во время тяжелого эпизода маловероятно, чтобы больной продолжал социальную и домашнюю деятельность, выполнял свою работу. Такая деятельность может выполняться очень ограничено.

Депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами

- Тяжелый депрессивный эпизод, отвечающий вышеописанным критериям, дополняется наличием бреда, галлюцинаций или депрессивного ступора. Бред чаще следующего содержания: греховности, обнищания, грозящих несчастий, за которые несет ответственность больной.
- Слуховые галлюцинации, как правило, обвиняющего и оскорбляющего характера «голоса», а обонятельные – запахи гниющего мяса или грязи.
- Тяжелая двигательная заторможенность может развиваться в ступор.
- Бред или галлюцинации могут определяться как конгруэнтные или неконгруэнтные настроению. При неконгруэнтных психопродуктивных симптомах требуется дифференциальная диагностика с расстройствами шизофренического спектра (Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Отличие «биполярной депрессии» от униполярной (Akiskal H.S., 2002; Краснов В.Н., 2011; Тювина Н.А., Коробкова И.Г., 2016; Тювина Н.А., Смирнова В.Н., 2013):

- «Биполярная депрессия», как правило, тяжелее униполярной.
- «Биполярной депрессии» свойственны атипичные признаки: булимия, анергия, гиперсомния, дисфория.
- «Биполярной депрессии» свойственно волнообразное течение, полярные включения.
- «Биполярной депрессии» свойственен высокий удельный вес тревоги.
- «Биполярной депрессии» свойственны смешанные аффективные состояния.

- «Биполярной депрессии» свойственны психотические включения.
- «Биполярной депрессии» свойственен депрессивный ступор.

Признаками, позволяющими предположить биполярное течение расстройства, являются ранний первый эпизод депрессии (до 20 лет), тяжелая послеродовая депрессия, резкое начало эпизода (за 1–2 дня), многочисленные эпизоды депрессии (1–2 в год), атипичность депрессии (Bowden C.L., 2005).

Смешанный аффективный эпизод

Диагноз смешанного биполярного аффективного расстройства может быть поставлен если имеются 2 набора симптомов, которые сосуществуют не менее 2-х недель (Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

В МКБ-11 не будет требоваться полных синдромальных критериев маниакального и депрессивного эпизодов – будет достаточно полных критериев одного аффективного эпизода (депрессивного или (гипо)маниакального) в сочетании 2-3 симптомами другого.

Варианты смешанного состояния (Краснов В.Н., 2011; Мосолов С.Н. и соавт., 2018; Тювина Н.А., Смирнова В.Н., 2013):

- Заторможенная мания;
- Маниакальный ступор;
- Депрессия со скачкой идей;
- «Обезглавленная» мания;
- Гипердинамическая депрессия;
- Депрессия со скачкой идей.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БАР

Маниакальные эпизоды обычно начинаются внезапно и длятся от 2 недель до 4-5 месяцев (средняя продолжительность эпизода около 4-х месяцев). Депрессии имеют тенденцию к более продолжительному течению

(средняя продолжительность около 6 месяцев), хотя редко более года (исключая больных пожилого возраста). И те, и другие эпизоды часто следуют за стрессовыми ситуациями или психическими травмами, хотя их наличие не является обязательным для постановки диагноза. Первый эпизод может возникнуть в любом возрасте, начиная с детства и кончая старостью. Частота эпизодов и характер ремиссий и обострений весьма разнообразны, но ремиссии имеют тенденцию к укорачиванию с возрастом, а депрессии становятся чаще и продолжительнее после среднего возраста. Выздоровление обычно полное между приступами (эпизодами). Есть наблюдения, показывающие, что при БАР II типа имеется тенденция постепенного укорочения депрессивных фаз и ремиссий (почти вдвое), на фоне чего формируется астенизация личности, снижается трудоспособность (Hirschfeld R.M. et al., 2003; Kessler R.C. et al., 1997; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

БАР является заболеванием с высоким уровнем смертности, в том числе связанной с риском суицида и коморбидных соматических заболеваний. Риск завершённого суицида при БАР составляет 20% на протяжении жизни, что в 20–30 раз выше, чем в популяции, и выше, чем при рекуррентной депрессии (Angst J. et al., 2002; Licht R.W. et al., 2008).

Риск развития алкоголизма при БАР в 6–7 раз выше, чем в общей популяции (Kessler R.C. et al., 1997), при этом у мужчин он выше в 3 раза, а у женщин – в 7 раз (Frye M.A. et al., 2003).

Коморбидность пограничного расстройства личности с БАР – 20-30%. Среди пациентов с БАР высока распространённость тревожных симптомов, которые могут маскировать проявления БАР (Maj M., 2005; Valderas J.M. et al., 2009).

По вариантам клинического течения БАР выделяют альтернирующее, континуальное, быстроциклическое (включает ультрабыстроциклическое и

ульраультрабыстроциклическое) (Grande I. et al., 2015; Jain A., Mitra P., 2021; Jann M.W., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Альтернирующее течение – характеризуется наступлением эутимного периода после очередной аффективной фазы. Аффективные фазы, как правило, развиваются аутохтонно и имеют тенденцию к спонтанному разрешению. Интермиссия, формирующаяся вслед за завершением фазы, характеризуется эутимным настроением и появлением критики к перенесенному болезненному эпизоду. Социальная дезадаптация больных определяется прежде всего частотой развивающихся обострений, их длительностью и степенью тяжести (Grande I. et al., 2015; Jann M.W., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Континуальное течение – отсутствие интермиссий, непрерывная смена фаз. Возможен переход альтернирующего течения в континуальное при спонтанном утяжелении болезни или при ошибочной фармакотерапии. Даже при таком неблагоприятном развитии заболевания иногда возможно становление довольно длительных эутимных периодов (Grande I. et al., 2015; Jann M.W., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Быстроциклическое течение – один из наиболее неблагоприятных вариантов течения заболевания, определяется развитием не менее 4 аффективных фаз в течение одного года. Ультрабыстрые циклы – развитие 4 или более аффективных фаз в течение одного месяца. Ультра-ультрабыстрые циклы, возникающие в течение одного дня, которые практически невозможно отличить от персистирующего, крайне неустойчивого смешанного аффективного состояния. Быстрые циклы чаще наблюдаются у женщин и их возникновение связано с ранним началом болезни, злоупотреблением алкоголем, гипотиреозом, влиянием женских половых гормонов и приемом антидепрессантов (Grande I. et al., 2015; Jain A., Mitra P., 2021; Jann M.W., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БАР

Большинство исследователей БАР сходятся во мнении, что ведущим этиологическим фактором в его возникновении является генетическая детерминированность (Kessler R.C. et al., 1997; Maj M., 2005; Valderas J.M. et al., 2009; Касьянов Е.Д. и соавт., 2020; Мосолов С.Н. и соавт., 2018): БАР – одно из самых наследуемых психических заболеваний. Риск развития БАР у ближайших родственников в 7 раз выше, чем в популяции, и составляет 10-15%. У детей, один из родителей которого страдает БАР, риск развития заболевания около 50% (Maj M., 2005; Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2012).

Среди гипотез патогенеза больше всего сторонников у концепции киндлинга (kindling, англ. – «зажигание»), согласно которой основная роль в возникновении заболевания принадлежит церебральным патофизиологическим механизмам, близким к пароксизмальным (Post R.M., 2002). К первому эпизоду БАР предрасполагает действие психостимуляторов, резкие физиологические сдвиги, стрессовые факторы с последующим аутохтонным повторением фаз (сходно с развитием эпилепсии). Эффекты различных химических, психологических и других раздражителей, воздействующих на амигдалу и лимбическую систему (ответственную за регуляцию эмоционального поведения), «накапливаются» в этих зонах мозга и, доходя до надпорогового уровня, дают «разрядку». Эта «разрядка» и приводит к развитию аффективных эпизодов. Подобный процесс происходит и при эпилептических приступах. Именно поэтому противосудорожные препараты одинаково эффективны как при эпилепсии, так и при биполярном аффективном расстройстве.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ БАР

Терапия БАР предполагает выполнение трех обязательных этапов: купирующая терапия, долечивающая (поддерживающая) терапия, профилактическая (противорецидивная) терапия.

Цель купирующей терапии – максимально быстрое купирование первого эпизода или рецидива (фазы) мании, депрессии или смешанного состояния, минимизация побочных эффектов купирующей терапии.

Тактика и этапы фармакотерапии маниакального и смешанных состояний

На начальном этапе терапии МС или гипомании показана монотерапия одним из нормотимических препаратов: при веселой (эйфорической) мании – солями лития или вальпроатами, при гневливой (или с чертами смешанного состояния) – вальпроатами или карбамазепином. В обоих случаях допустима также монотерапия антипсихотиками второго поколения (Ashok A.H. et al., 2017; Cipriani A. et al., 2011; Jann M.W., 2014; Miklowitz D.J., Johnson S.L., 2006; Мосолов С.Н. и соавт., 2018; Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2012)

При выборе нормотимика при терапии смешанного состояния вальпроаты предпочтительнее препаратов лития (вальпроаты не требуют регулярного мониторинга плазменной концентрации и обладают более благоприятным профилем побочных эффектов), другие антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, габапентин) и блокаторы кальциевых каналов могут применяться для альтернативной терапии. При недостаточном эффекте терапии, оценку которого целесообразно проводить не ранее 3-4-й недели лечения, следует присоединить к схеме антипсихотик (антипсихотик второго поколения или галоперидол) или использовать другой нормотимик. При проведении терапии солями лития необходим контроль за концентрацией лития в плазме крови: антиманиакальный эффект лечения оптимальный при концентрации 0,8-1,0 ммоль/л, которую при титровании дозы следует проверять 1 раз в неделю (Alda M., 2015; Cipriani A. et al., 2011; Jann M.W., 2014; Ketter T.A. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

При тяжелой мании с сильным психомоторным возбуждением или при маниакально-бредовых состояниях (мании с психотическими чертами)

терапию сразу следует начинать с комбинации нормотимик+антипсихотик (антипсихотик второго поколения или галоперидол). При этом в первые дни предпочтительным является в/м путь введения. При отсутствии эффекта следует присоединить бензодиазепины (инъекционные формы лоразепама, мидазолама, диазепама, феназапама) и/или применить седативные нейролептики (хлорпромазин, инъекционный «короткий» пролонгзуклопентиксола, хлорпротиксен). В случае недостаточной эффективности возможно присоединение второго нормотимика (предпочтительно литий и антиконвульсант) в сочетании с антипсихотиками первого или второго поколения. На стадии отсутствия эффекта в двух последовательно примененных курсах антипсихотиков назначается клозапин (Cipriani A. et al., 2011; Jann M.W., 2014; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Возможна также комбинация двух антипсихотиков второго поколения и антиконвульсанта (топирамат, ламотриджин). При неэффективности лекарственной терапии применяют немедикаментозные методы лечения: ЭСТ или специальные противорезистентные мероприятия (плазмаферез, иммуномодуляторы, блокаторы кальциевых каналов и др.) (Cipriani A. et al., 2011; Gitlin M., 2006).

ЭСТ рекомендуют проводить 3 раза в неделю, пока не купируются симптомы мании. Обычно проводят от трех до шести сеансов ЭСТ. Маниакальный синдром считают резистентным, если после 6-10 сеансов ЭСТ симптоматика не купировалась (Jain A., Mitra P., 2021; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Таблица 2. Купирующая терапия при маниакальном эпизоде.

	Гипомания или мания умеренной тяжести		Тяжелая мания
	Классическая (веселая)	Гневливая или со смешанными чертами	или маниакально-бредовое состояние
1 этап	<ol style="list-style-type: none"> 1. Соли лития 2. Антипсихотик 2го поколения 3. Вальпроаты, Карбамазепин 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вальпроаты, карбамазепин 2. Антипсихотик 2го поколения 3. Соли лития 	Соли лития и вальпроаты + антипсихотик 2го поколения или галоперидол (в первые дни показано в/м введение)
2 этап (если нет эффекта 1го этапа)	Комбинированная терапия: соли лития или вальпроаты + антипсихотик 2го поколения или галоперидол		Присоединения бензодиазепинов или седативных антипсихотиков
3 этап (если нет эффекта 2го этапа)	Присоединение второго нормотимика		Присоединение второго нормотимика или замена антипсихотика на клозапин

4 этап (если нет эффекта 3го этапа)	Электросудорожная терапия
5 этап (если нет эффекта 4го этапа)	Различные комбинации нормотимиков и антипсихотиков 2го поколения, противорезистентные мероприятия

Таблица 3. Купирующая терапия смешанного эпизода.

Смешанная депрессия	Смешанная мания
Зипразидон 2-4 недели	Оланзапин, зипразидон, карипразин
Если нет эффекта: Оланзапин, карбамазепин, луразидон, ЭСТ	Если нет эффекта: Оланзапин+вальпроат, арипипразил, палиперидон, кветиапин+вальпроат/литий
Если нет эффекта: Начать неиспользованную опцию	
	Если нет эффекта: Клозапин, габапентин+нормотимик,

	окскарбазепин+литий, рисперидон, антипсихотик 1 поколения, ЭСТ
--	---

Тактика и этапы фармакотерапии маниакального и смешанных состояний при психомоторном возбуждении и агрессивности

При тяжелых проявлениях агрессии, а также при их высоком риске, необходимо незамедлительно использовать терапевтическую тактику, включающую применение быстрой транквилизации, фиксации или изоляции.

Особенностью тактики купирования мании, сопровождающейся проявлениями возбуждения и агрессии, является обязательное назначение нормотимических препаратов. Наиболее оптимальным при быстрой транквилизации является внутримышечный путь введения препаратов (Cipriani A. et al., 2011; Harrison P.J. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Используются две стратегии быстрой транквилизации – высокопотентными (инцизивными) и низкопотентными (седативными) нейролептиками в двух режимах дозирования – в низких и высоких дозах. В качестве высокопотентного нейролептика используется галоперидол, а низкопотентного – хлорпромазин. Наличие психотической симптоматики предопределяет выбор в пользу высокопотентных нейролептиков. При высоком риске развития ЭПС выбор должен останавливаться на седативных нейролептиках, а при чувствительности к ортостатическим реакциям несколько более предпочтительно назначение галоперидола (Jain A., Mitra P., 2021; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Терапия высокопотентными (инцизивными) нейролептиками: Низкие дозы галоперидола: 5 мг (1 мл) в/м, интервал от 30мин до 4-8ч. Максимальная суточная доза 15-30 мг. Высокие дозы галоперидола: 10мг (2мл) в/м интервал от 30мин до 4-8ч. Максимальная суточная доза 45-100 мг (Jain A., Mitra P., 2021; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Терапия низкопотентными (седативными) нейролептиками: Тестовая доза хлорпромазина 10-25 мг в/м. Низкие дозы хлорпромазина 25 мг (1 мл) каждые 4 часа. Максимальная суточная доза 150 мг. Высокие дозы: хлорпромазин 75 мг (3мл) каждые 4 часа. Максимальная суточная доза 400 мг (не более 3 мл в одном шприце) (Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Терапия бензодиазепинами (монотерапия или в комбинации с галоперидолом). Перорально: Лоразепам 2-4 мг или Диазепам 5-10 мг, повторение дозы через 4-6 часов. Максимальная суточная доза для лоразепама 10 мг, для диазепема 60мг. Парентерально: Лоразепам 2-4 мг (1-2 мл) в/м или Диазепам 5-10 мг в/м, повторные инъекции через 2 часа. Максимальная суточная доза для лоразепама 10 мг, для диазепема 60 мг. Внутривенное введение: Лоразепам 2-4 мг (1-2 мл) или Диазепам 5-10 мг в/в медленно со скоростью 2 мг (1 мл) в минуту для лоразепама и 5 мг в мин для диазепема. При необходимости повторное введение через 10-минутный интервал. Максимальная суточная доза для лоразепама 10 мг, для диазепема 60 мг (Jain A., Mitra P., 2021; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Наиболее частым противопоказанием для быстрой транквилизации у больных БАР является наличие алкогольной интоксикации или интоксикации другими ПАВ ввиду возможного развития спутанности. В состоянии алкогольной абстиненции быстрая транквилизация повышает риск развития судорог, снижая судорожный порог. Бензодиазепиновые производные не следует применять у больных с признаками дыхательной недостаточности (Jain A., Mitra P., 2021; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Купирующая терапия при депрессивном состоянии

Терапевтическая тактика при депрессивных фазах в рамках БАР I и БАР II существенно не различается, однако выбор препарата должен осуществляться с учетом преобладающей полярности аффекта в течении заболевания, тяжести состояния и клинического варианта депрессии,

наличия/отсутствия смешанных черт, эффективности того или иного препарата при купировании предшествующих депрессий, а также риска инверсии фазы (Ketter T.A. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Препаратами первой линии в купирующей терапии биполярной депрессии легкой и умеренной тяжести являются нормотимики, кветиапин и луразидон (при биполярной депрессии в рамках БАР I типа). В связи с ограниченной эффективностью солей лития для купирующей терапии биполярной депрессии, более обосновано применение антиконвульсантов. С учетом последующего профилактического этапа терапии в случае преобладания в течении заболевания маниакальных фаз предпочтение следует отдавать вальпроатам, а депрессивных – ламотриджину. Доказательная база для карбамазепина хуже, его применение оправдано, только если пациент уже принимает данный препарат в качестве профилактической терапии. Если пациент уже получает нормотимик, рекомендуется попытка увеличения его дозы, присоединение кветиапина, добавление второго нормотимика или комбинации оланзапин+флуоксетин (Jain A., Mitra P., 2021; Ketter T.A. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

При неэффективности этих терапевтических мероприятий возможно использование комбинированной терапии нормотимиком и антидепрессантом. При выборе антидепрессанта предпочтение следует отдавать СИОЗС. В случае наличия в структуре депрессии смешанных черт (2 и более маниакальных симптомов) присоединение антидепрессантов противопоказано. Монотерапии антидепрессантами следует избегать. В случае затяжных состояний, нарастающей социальной дезадаптации следует рассмотреть вопрос о применении ЭСТ. При неэффективности ЭСТ проводят противорезистентные мероприятия (Gitlin M., 2006; Harrison P.J. et al., 2016).

При тяжёлой биполярной депрессии уже на первом этапе лечения рекомендуется комбинированная терапия нормотимиком в сочетании с

антидепрессантом или комбинация оланзапин+флуоксетин. Монотерапия кветиапином также эффективна при тяжелой депрессии. При депрессии с психотическими чертами терапию следует начинать с комбинации нормотимика с антидепрессантом из группы СИОЗС и антипсихотика второго поколения или с комбинации нормотимика с оланзапином и флуоксетином. В отдельных клинических случаях возможно назначение антипсихотика первого поколения, однако, в связи с предрасположенностью больных с БАР, особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов предпочтение следует отдавать антипсихотикам второго поколения (Gitlin M., 2006; Harrison P.J. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Если в анамнезе имели место быстрые циклы или настоящему эпизоду депрессии непосредственно предшествовало маниакальное состояние, рекомендуется отменять антидепрессанты как можно раньше – на второй неделе после достижения клинической ремиссии (Jain A., Mitra P., 2021; Ketter T.A. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Таблица 4. Купирующая терапия биполярной депрессии без психотических симптомов.

Депрессия в рамках БАР I типа	Депрессия в рамках БАР II типа
Кветиапин, луразидон, карипразин, луразидон+литий/вальпроаты, литий, ламотриджин	Кветиапин
Если нет эффекта: Неиспользованная опция 1 этапа или комбинация нормотимика и антипсихотика 2го поколения 1	Если нет эффекта: Литий, ламотриджин, сертралин, венлафаксин, ЭСТ

этапа	
Если нет эффекта: Вальпроат, вальпроат/литий/антипсихотик 2го поколения+СИОЗС, оланзапин+флуоксетин, ЭСТ	Если нет эффекта: Вальпроат, флуоксетин, зипразидон, аугментация агомелатином, ацетилцистеином, прамипексолом, тиреоидными гормонами
Если нет эффекта: Арипипразол, карбамазепин, эйкозапентаеновая кислота, светотерапия, левотироксин, ацетилцистеин, оланзапин, трансмагнитная стимуляция, СИОЗС/ОИМАО	

Общие принципы терапии БАР (Alda M., 2015; Cipriani A. et al., 2011; Harrison P.J. et al., 2016; Jain A., Mitra P., 2021; Jann M.W., 2014; Ketter T.A. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018):

1. Первая линия лечения мании включает терапию литием или вальпроатом или атипичным антипсихотиком, или комбинацию литий/вальпроат + атипичный антипсихотик.
2. Антидепрессанты не должны применяться в качестве монотерапии биполярной депрессии.
3. Если антидепрессанты были назначены для лечения депрессии при БАР (в сочетании с нормотимиками), они должны быть отменены не позже, чем через 8 недель после наступления ремиссии.
4. Ламотриджин, кветиапин, литий эффективны в профилактике депрессии.

5. Литий, вальпроат и все атипичные антипсихотики эффективны в профилактике мании.
6. Лечение мании: менять терапию следует, если выраженность симптомов не уменьшилась или уменьшилась менее чем на 20%, на фоне приема максимальных доз препаратов в течение 2 недель. Если была комбинация – рекомендована замена одного из препаратов.
7. Препараты лития:
 - Эффективны для купирования мании, а также для профилактики мании и депрессии.
 - Более эффективны при «грандиозной» мании, чем при гневливой.
 - Длительная терапия литием снижает риск суицидального поведения.
 - Эффективность снижается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.
 - Тератогенны.
 - Необходимо соблюдение диеты: исключение потребления больших количеств жидкости и соли, ограничение пищи, богатой литием (копчёностей, некоторых видов твёрдых сыров, красного вина).
 - Контроль концентрации лития в плазме – 1 раз в 6 месяцев, если нет признаков токсичности.
 - Узкое терапевтическое окно – концентрация более 1,5 ммоль/л токсична.
 - Можно комбинировать с другими психотропными препаратами.
 - Резкое прекращение терапии приводит к возобновлению симптоматики.
 - Наиболее частые побочные эффекты: тремор пальцев рук, головокружение, сонливость, ощущение усталости, мышечная слабость, жажда и полиурия. Реже, при длительной терапии – нарушение функции почек, прибавка веса, гипотиреоз, выпадение волос, сыпь.

- Назначается однократно, на ночь (для уменьшения токсического действия).
- Доза подбирается для достижения сывороточной концентрации лития 0,8-1,4 ммоль/л для купирования мании, 0,6-0,8 ммоль/л в дальнейшем (меньше – неэффективна, больше – токсична).

8. Типичные антипсихотики:

- Используют для экстренного купирования мании.
- Как правило, в инъекционной форме.
- Симптоматическое седативное действие (не действуют на предполагаемые механизмы).
- Галоперидол 0,2 мг/кг.
- Зуклопентиксола ацетат (клопиксолакуфаз) 50-150 мг (действует 2-3 дня, после чего переводение пациента на атипичный антипсихотик).

9. Антидепрессанты при БАР:

- Флуоксетин, пароксетин, циталопрам 20-60 мг/сут, флувоксамин 100-300 мг/сут, сертрилин 100-200 мг/сут, эсциталопрам 10-30 мг/сут, дулоксетин 40-80 мг/сут, венлафаксин 75-300 мг/сут.
- Пациенты должны быть информированы относительно возможной инверсии фазы.
- СИОЗСН – чаще инверсии в манию.
- Из СИОЗС инверсия фазы чаще при применении пароксетина и эсциталопрама, реже – при терапии сертралином.
- Комбинация СИОЗС + Литий повышает риск серотонинергического синдрома.
- Отмена антидепрессанта через 2-4 недели после достижения ремиссии.

10. ЭСТ:

- Эффект быстрее, чем от психофармакотерапии.
- Часто – нарушения памяти.
- Должна применяться раньше, чем 3я линия терапии, у пациентов:

- С психотическими симптомами;
- С суицидальными тенденциями;
- Отказывающихся от еды;
- В первом триместре беременности.
- Может способствовать переходу заболевания в «быстрые циклы».

Рекомендации по рациональной противорецидивной терапии отображены в таблице 5 (Alda M., 2015; Cipriani A. et al., 2011; Harrison P.J. et al., 2016; Jain A., Mitra P., 2021; Jann M.W., 2014; Ketter T.A. et al., 2016; Мосолов С.Н. и соавт., 2018).

Таблица 5. Противорецидивная терапия БАР.

БАР I типа		БАР II типа
С преобладанием маний	С преобладанием депрессий	
Литий, Вальпроат, Кветиапин, Оланзапин, Арипипразол, Рисперидон, Зипразидон	Кветиапин, Ламотриджин, Вальпроат, Карбамазепин	Ламотриджин, Кветиапин, Карбамазепин

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что представляет собой быстроциклическое течение БАР?
2. Что, согласно классификации, предложенной Х. Акискалом, подразумевают под БАР 1/2 типа?
3. Что такое альтернирующее течение БАР?
4. Какая гипотеза патогенеза БАР объясняет эффективность антиконвульсантов?
5. Перечислите соматические симптомы депрессии?
6. Что отличает биполярную депрессию от униполярной?
7. Назовите «атипичные» симптомы депрессии?
8. Возраст дебюта младше 20 лет более характерен для биполярной или униполярной депрессии?
9. Назовите примеры смешанных состояний?
10. Какой важный критерий отличия бреда при мании от бреда при расстройствах шизофренического спектра?
11. Какие препараты рекомендованы в качестве первой линии терапии мании?
12. Какие препараты предпочтительны при лечении «веселой» мании и какие при лечении гневливой мании?
13. Назовите принципы применения антидепрессантов в лечении биполярной депрессии?
14. Какова тактика лечения тяжелой мании или мании с психотическими симптомами?
15. Что такое быстрая транквилизация и в каких случаях она применяется при лечении БАР?
16. Какие СИОЗС чаще способствуют инверсии фазы?
17. Чем опасна ЭСТ?
18. Какие препараты эффективны в профилактике БАР с преобладанием депрессий?
19. Назовите правила терапии БАР препаратами лития?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric. 2017.
2. Akiskal H.S., M. May, H. Akiskal, J.J. Lopez-Ibor et.al. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders // Bipolar Disorder / (Eds.). Chichester: John Wiley&Sons, 2002.
3. Akiskal H.S., Akiskal K.K., Lancrenon S., Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II ½ // J Affect Dis. – 2006. - Vol. 96(3). – P. 207-213.
4. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics// Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20. – P. 661-670.
5. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. – 2003. – Vol. 13. – P.43-50.
6. Angst J., Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth// J Affec Dis. – 2001. – Vol.67. – P. 3-19.
7. Angst J., Stassen H.H., Clayton P.J. et al. Mortality of patients with mood disorders: follow up over 34-38 years // J. Affect. Disord. – 2002. – Vol.68. – P. 167-181.
8. Ashok A.H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., Howes, O. D. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment //Molecular psychiatry. – 2017. – Vol. 22, №. 5. – P. 666-679.
9. 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. – P. 506-515.

10. Bauer M. S., Glenn T., Alda M., et al. Influence of birth cohort on age of onset cluster analysis in bipolar I disorder // *Eur Psychiatry*. – 2015. - № 30. – P. 99-105.
11. Bowden C.L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 84. – P.117-125.
12. Cipriani A., Barbui C., Salanti G., Rendell J., Brown R., Stockton S. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis// *Lancet*. - 2011. – Vol. 378. – P. 1306-1315.
13. Dunner D., Patrick V., Fieve R. Rapid cycling manic-depressive patients // *Comprehensive Psychiat.* – 1977. – Vol.18, № 6.– P.561-566.
14. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder// *Mol Psychiatry* – 2006. – Vol. 11. – P. 227-240.
15. Harrison P.J., Cipriani A., Harmer C.J., Nohr A.C., Saunders K., Goodwin G.M. et al. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment// *Ann N Y Acad Sci*. – 2016. – Vol. 1366. – P. 76-89.
16. 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.
17. Hirschfeld R.M.A., Lewis L., Vornik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 161–174.
18. Jain A., Mitra P. Bipolar affective disorder // *StatPearls* [Internet]. – 2021.
19. Jann M.W. Diagnosis and treatment of bipolar disorders in adults: a review of the evidence on pharmacologic treatments // *Am Health Drug Benefits*. – 2014. -Vol. 7. – P. 489-499.

20. Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: Personality and outcome in two clinical samples // Austral New Zealand J Psychiatry. – 2004. – Vol. 38. – P.433-438.
21. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160, № 5. – P. 883-889.
22. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A. et al. Lifetime cooccurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey // Arch Gen Psychiatry. – 1997. – Vol. 54, №4. – P. 313-321.
23. Kessler R.C., Rubinow D.R., Holmes C. et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey// Psychol. Med. – 1997. – Vol. 27. – P. 1079-1089.
24. Ketter T.A., Miller S., Dell'Osso B., Wang P.W. Treatment of bipolar disorder: review of evidence regarding quetiapine and lithium // J Affect Disord. – 2016. – Vol. 191. – P. 256-273.
25. Licht R.W., Vestergaard P., Brodersen A. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15- year register-based follow-up // Bipolar Disord. – 2008. – № 10. – P. 79-86.
26. Maj M. “Psychiatric comorbidity”: an artifact of current diagnostic systems? // Br. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 186. –P. 182-184.
27. McDonald K.C., Bulloch A.G.M., Duffy A., et al. Prevalence of bipolar I and II disorder in Canada // Can J Psychiatry. – 2015. – № 60. – P. 151-156.
28. Miklowitz D.J., Johnson S.L. The psychopathology and treatment of bipolar disorder // Annu Rev Clin Psychol. – 2006. – Vol. 2. – P. 199-235.
29. Post R.M. Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? // Epilepsy Research. – 2002. – № 50(1-2). – P. 203-219.

30. 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. – P. 45-59.
31. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // Ann. Fam. Med. – 2009. – № 7. – P. 357-363.
32. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. – М.: Издательство независимой психиатрической ассоциации, 1993. – 542 с.
33. Касьянов Е. Д., Меркулова, Т. В., Кибитов, А. О., Мазо, Г. Э. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования // Генетика. – 2020. – Т. 56. – №. 7. – С. 762-782.
34. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
35. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Всемирная организация здравоохранения. Перевод на русский язык под ред. Нуллер Ю.Л., Циркин С.Ю. // Россия. С-П «Оверлайд», 1994.
36. Мосолов С.Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
37. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное аффективное расстройство// Национальное руководство. Психиатрия под ред. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. – Геотар Медиа, 2018– с. 704-799.
38. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г. Современная диагностика и терапия биполярного аффективного расстройства: от доказательных научных исследований к клинической практике // Биологические методы терапии психических расстройств. – 2012. – С. 491-528.
39. Психиатрия. Национальное руководство / под редакцией член-кор. РАН Ю.А. Александрова, проф. Н.Г. Незнанова, 2020.
40. Сизов С.В., Олейчик И.В., Баранов П.А. Эндогенные маниакально-парафренические состояния // Психиатрия. – 2021. – Т. 19, №. 1. – С. 90-101.

- 41.Тювина Н.А., Коробкова И.Г. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, №. 1. – С. 22-28.
- 42.Тювина Н.А., Смирнова В.Н. Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 87-95.